

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СОГЛАСОВАНО

Заместитель начальника
Главного управления кадровой политики,
учебных заведений и науки Н.И. Доста



9 июня 2000 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель
министра здравоохранения
В.М.Ореховский



12 июня 2000 г.

Регистрационный № 139-9912

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Минск 1999

Учреждение-разработчик:

Белорусский НИИ кардиологии Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Авторы: канд. мед. наук Н.Л. Цапаева, канд. биол. наук Е.Э. Константинова, Т.Н. Толстая

Рецензент: канд. мед. наук И.Л. Полонецкий

В методических рекомендациях изложены современные представления о методах коррекции нарушений липидного состава плазмы крови у больных ИБС. Приведены данные о влиянии гиперлипидемии на состояние микроциркуляции и реологические свойства крови, а также о гиполипидемической эффективности и положительном влиянии на микроциркуляцию и гемореологию основных медикаментозных гиполипидемических средств из групп фибратов, статинов, никотиновой кислоты и препаратов полиненасыщенной жирной кислоты. Изложены схемы дифференцированной гиполипидемической терапии с учетом показателей как липидного состава плазмы крови, так и состояния микроциркуляции и реологических свойств крови.

Методические рекомендации предназначены для кардиологов, терапевтов, кардиохирургов, преподавателей медицинских институтов.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа.

Оглавление

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
КЛАССИФИКАЦИЯ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИЙ И ИХ СВЯЗЬ С РИСКОМ ПРОГРЕС- СИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ИБС	9
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ СОВРЕМЕННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ.....	16
ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОРЕОЛОГИИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ИБС В УСЛОВИЯХ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИЙ	34
ВЛИЯНИЕ ОСНОВНЫХ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА СОСТОЯНИЕ ГЕМОРЕОЛОГИИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ	39
СХЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИБС	44

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВА — артериоловеноулярные анастомозы

АВД — соотношение диаметров соответствующих артериол и венул

$[V_{кр.}]_{20}$ — вязкость крови, измеренная при скорости сдвига 20 с^{-1}

$[V_{пл.}]_{20}$ — вязкость плазмы, измеренная при скорости сдвига 20 с^{-1}

ДЛП — дислипипотеинемии

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИРЭ — индекс ригидности эритроцитов

КБМ — конъюнктивальная биомикроскопия

НК — никотиновая кислота

ОИМ — острый инфаркт миокарда

ОКИ — общий конъюнктивальный индекс

ОХС — общий холестерин

ПКВСИ — парциальный конъюнктивальный внутрисосудистый индекс

ПКСИ — парциальный конъюнктивальный сосудистый индекс

ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты

САЭ — степень агрегации эритроцитов

СС ФК 2–3 — стабильная стенокардия функциональный класс 2–3

СОЭ₂ — скорость оседания эритроцитов, измеренная через 2 ч

ТГ — триглицериды

ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности

Дифференцированная гиполипидемическая терапия у больных ишемической болезнью сердца

FC — количество функционирующих капилляров

Mean — показатель извитости микрососудов

Sph — показатель количества микрососудистых клубочков

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на большое количество теорий и гипотез развития атеросклероза, по мнению большинства исследователей, в основе заболевания лежит системное нарушение липидного обмена организма в целом. При этом главная роль отводится изменениям обмена холестерина.

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что ДЛП являются основным фактором риска атеросклероза и ИБС. В большом количестве исследований установлено, что существует положительная корреляционная взаимосвязь между риском развития ИБС и концентрацией ХС-ЛПНП, причем эта взаимосвязь является более тесной, чем с уровнем ОХС. Антиатерогенное действие ХС-ЛПВП подтверждается результатами исследований, в которых установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между риском развития ИБС и концентрацией ХС-ЛПВП в сыворотке крови.

В то же время имеется большое количество работ, в которых показана возможность появления типичных клинических признаков ИБС у лиц с морфологически неизменными коронарными сосудами, то есть вопросы взаимоотношения между состоянием системы липопротеинов крови и прогрессированием коронарного атеросклероза и ИБС остаются во многом неясны. Кроме того, возникает множество вопросов, связанных с изучением механизмов реализации гиперхолестеринемии как фактора риска ИБС, помимо формирования стенозов и окклюзий в коронарных артериях. С этих позиций важное значение приобретают исследования функционального состояния клеток крови, ее реологических свойств, а также закономерностей функционирования системы микроциркуляции в условиях как нормального, так и нарушенного липидного состава плазмы крови у больных ИБС.

В настоящее время показано, что изменения микроциркуляции при атеросклерозе и ИБС затрагивают все три звена: внесосудистое, сосудистое и внутрисосудистое. Все эти изменения приводят к нарушению микроциркуляторного кровотока, усугублению тяжести патологического процесса.

Реологические свойства крови во многом определяют состояние микроциркуляции. В настоящее время показано, что при ИБС имеется большое количество факторов, способствующих ухудшению гемореологии. К ним относятся повышение концентрации высокомолекулярных белков в плазме крови, нарушение мембранотранспортных функций эритроцитов, изменение энергетического обмена клетки, снижение АТФ-азной активности с нарушением проницаемости для ионов. Нарушения липидного обмена оказывают выраженное влияние как на функциональное состояние клеток крови, так и на систему микроциркуляции.

В настоящее время показано, что целенаправленное снижение уровней холестерина и триглицеридов у больных ИБС является эффективным методом профилактики прогрессирования данного заболевания. Однако многочисленность форм ДЛП делает задачу выбора адекватной гиполипидемической терапии у больных ИБС достаточно сложной и требует дифференцированного подхода к ее решению.

С одной стороны, эта дифференциация может быть проведена с учетом характера и степени выраженности самих нарушений липидного состава плазмы крови. На сегодняшний день имеется не только большой выбор гиполипидемических препаратов, позволяющий учитывать характер рассматриваемых нарушений, но и данные многочисленных исследований, результатом которых является возможность выбора доз препаратов, соответствующих степени выраженности гиперлипидемии. Наличие этих факторов позволяет решить задачу нормализации показателей липидного состава плазмы крови.

Дифференцированная гиполипидемическая терапия у больных ишемической болезнью сердца

С другой стороны, согласно современным представлениям, нарушения липидного обмена у больных ИБС не могут рассматриваться изолированно, так как известно, что гиперлипидемия в большинстве случаев оказывает значительное влияние как на функциональные свойства клеток крови, ее реологические параметры, так и на состояние различных звеньев сердечно-сосудистой системы, в первую очередь, микроциркуляции. В связи с чем повышение эффективности лечения и вторичной профилактики ИБС требует разработки метода коррекции гемореологических и микроциркуляторных нарушений при различных видах ДЛП. Среди возможных подходов к решению данной задачи одним из наиболее предпочтительных является подход, основанный на дифференцированном назначении гиполипидемических препаратов с учетом характера изменений гемореологии и микроциркуляции при тех или иных формах нарушений липидного состава плазмы крови.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИЙ И ИХ СВЯЗЬ С РИСКОМ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ИБС

Холестерин, впервые выделенный в 1784 г., до настоящего времени находится в центре внимания большого количества исследователей из самых различных областей биологии и медицины. Это внимание обусловлено, с одной стороны, той важной ролью, которая принадлежит холестерину (ХС) в функционировании клеточных мембран, вязкость которых он изменяет, обеспечивая барьер между клеткой и окружающей средой, с другой — тем, что он является исходным материалом для синтеза стероидных гормонов и желчных кислот. И, наконец, результаты многочисленных наблюдений, показывающих, что повышенная концентрация этого стероида в крови в значительном количестве случаев сопровождается прогрессированием атеросклероза и его клинических проявлений, являются основой большого количества исследований, посвященных данной проблеме.

Основные классы липопротеинов плазмы крови были охарактеризованы в 50–60-х гг. в результате работ многих авторов. Известно 4 основных класса липопротеинов: липопротеины низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и промежуточной (ЛППП) плотности и липопротеины высокой плотности (ЛПВП). К настоящему времени установлено, что физиологическая роль отдельных липопротеинов, а, следовательно, и входящего в их состав ХС, неодинакова. В соответствии с функцией, выполняемой в транспорте ХС, повышение содержания ЛПОНП и ЛПНП в крови предрасполагают к отложению ХС в периферических клетках, а ЛПВП — препятствуют его накоплению в тканях и поэтому оказывают «антиатерогенное» действие.

Различают гипер-, гипо- и алипопротеинемии. По принятой ВОЗ классификации (1969), все ДЛП разделяют на гиперхиломикронемию (I тип), гипербеталипопротеинемию (IIa тип — повышенное содержание ЛПНП при нормальных значениях ЛПОНП; IIb тип — повышенное содержание ЛПНП и ЛПОНП), дисбеталипопротеинемия (III тип), гиперпребеталипопротеинемия (IV тип), гиперхиломикронемия и гиперлипопротеинемия (V тип). Различают также (1992) три степени выраженности гиперлипидемии — пограничную, умеренную и выраженную. В табл. 1 представлены границы концентраций общего ХС (ОХС) и триглицеридов (ТГ), по которым определяют степень выраженности нарушений липидного состава плазмы крови.

Таблица 1

*Показатели нормы и степени выраженности гиперлипидемий
(Recom. of the Europ. Atherosclerosis Society
for Prevention of Coronary Heart Disease, 1992)*

	ОХС	ТГ	ХС-ЛПНП
норма	< 5,2 ммоль/л	< 1,8 ммоль/л	< 3,4 ммоль/л
пограничная	5,2 – 6,5 ммоль/л	1,8 – 2,3 ммоль/л	3,4 – 4,1 ммоль/л
умеренная	6,5 – 7,8 ммоль/л	2,3 – 4,5 ммоль/л	4,1 – 4,9 ммоль/л
выраженная	> 7,8 ммоль/л	> 4,5 ммоль/л	> 4,9 ммоль/л
Нижняя граница нормы для ХС-ЛПВП 1,16 ммоль/л			

ГипоальфаДЛП, то есть снижение в крови содержания ЛПВП, в настоящее время рассматривают как самостоятельный фактор риска атеросклероза и ИБС. В большом количестве исследований установлено, что существует положительная корреляционная взаимосвязь между риском развития ИБС и концентрацией ХС-ЛПНП, причем эта взаимосвязь является более тесной, чем с уровнем общего ХС. Антиатерогенное действие ХС-ЛПВП подтверждается результатами исследований, в которых установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между риском развития ИБС и концентрацией ХС-ЛПВП в сыворотке крови. Роль гипертриглицеридемии как фактора риска атеросклероза и ИБС окончательно не установлена, однако в ряде исследований показано, что при одинаковых показателях общего ХС и ХС-ЛПНП риск развития ИБС и ее осложнений выше у лиц с более высокой концентрацией ТГ в сыворотке крови.

Роль нарушений липидного обмена в прогрессировании ИБС подтверждается исследованиями, в которых было показано, что при окклюзиях коронарных артерий $< 50\%$ имеет место взаимосвязь между прогрессированием коронарного атеросклероза и повышением концентраций ОХС и ХС-ЛПНП в плазме крови, в то время как у пациентов с окклюзиями $> 50\%$ такой взаимосвязи не выявлено. То есть, по мнению авторов, повышенная концентрация ХС в крови играет важную роль на начальных стадиях возникновения коронарного атеросклероза, в последующем значение гиперлипидемии как фактора риска в значительной степени уменьшается.

С другой стороны, большое количество работ, в которых показана возможность появления типичных клинических признаков ИБС у лиц с морфологически неизменными коронарными сосудами, указывает на то, что вопросы взаимоотношения между состоянием системы липопротеинов крови и прогрессированием коронарного атеросклероза и ИБС остаются во многом неясны. Кроме того, возникает множество вопросов, связанных с изучением механизмов реализации гиперхолестеринемии как фактора риска ИБС, помимо формирования стенозов и окклюзий в коронарных артериях. С этих позиций важное значение приобретают исследования функционального состояния клеток крови, ее реологических свойств, а также закономерностей функционирования системы микроциркуляции в условиях как нормального, так и нарушенного липидного состава плазмы крови у больных ИБС.

Как показывают данные многочисленных исследований, гиперлипидемия оказывает значительное влияние на функциональное состояние клеток крови, ее реологические свойства и характеристики микроциркуляции.

Патогенную роль ХС в прогрессировании атеросклероза большинство исследователей связывает, в первую очередь, с его накоплением в стенке сосудов. Это связано с увеличением скорости проникновения ЛПНП в сосудистую стенку как при высокой концентрации ХС в плазме, так и при повреждении эндотелия. К повреждающим факторам относятся некоторые лекарственные препараты, никотин, некоторые виды ферментов, кинины, гистамин. Липиды плазмы также способствуют ускорению проникновения ЛПНП в сосудистую стенку при ее повреждении. Большинство авторов приходят к выводу, что в основе атеросклеротических изменений сосудистой стенки лежит накопление в ней ХС. Это подтверждается экспериментальными исследованиями состояния микроциркуляции в условиях алиментарной гиперхолестеринемии. Так, у кроликов, получавших ХС в течение 2–4 мес., отмечено интенсивное накопление липидов в стенке микрососудов, увеличение неоднородности просвета артериол, капилляров и венул, микроаневризматические выпячивания в результате очагового снижения резистентности сосудистой стенки к внутрисосудистому давлению, уменьшается скорость кровотока. Уменьшение гематокрита в микрососудах сопровождается интенсивной адгезией лейкоцитов к внутренней поверхности эндотелия. С увеличением сроков гиперхолестеринемии уменьшается средний диаметр микрососудов, уменьшается количество капилляров.

При исследовании микроциркуляции у больных атеросклерозом с повышенной концентрацией ХС в крови были выделены такие изменения микрососудов, как уменьшение артериоловенулярного соотношения менее чем 1:2; перепады диаметров по ходу микрососудов в виде локального сужения или локального расширения; повышенная извитость микрососудов вплоть до образования сосудистых клубочков; веретенообразные микроаневризмы, что свидетельствует о влиянии нарушений липидного обмена на состояние сосудистого звена микроциркуляции. При исследовании внутрисосудистых характеристик чаще всего отмечается микротромбоз в венулах и капиллярах, преимущественно с мелким размером эритроцитарных агрегатов.

Исследование функционального состояния клеток крови показало, что при гиперхолестеринемии происходит увеличение микровязкости мембран эритроцитов и скорости агрегации красных клеток крови. Снижение активности Na^+ , K^+ — АТФ-азы, что связано с увеличением ХС в клеточных мембранах в результате его встраивания из ЛП плазмы. При этом также происходит ухудшение деформируемости красных клеток. Установлено, что с увеличением содержания ХС в эритроцитах, изменением липидной фазы мембран нарушаются их мембранотранспортные функции, изменяется энергетический обмен, снижается АТФ-азная активность с нарушением проницаемости для ионов. В свою очередь, с нарушением внутриклеточного ионного состава, трансформацией АТФ-азной активности связывают уменьшение отрицательного заряда эритроцитов при ИБС и усиление их агрегации. Важная роль в повышении способности эритроцитов к агрегации принадлежит изменениям липидной структуры мембран. Определенная роль в агрегации эритроцитов отводится изменениям их формы и поверхностного заряда, которые наблюдаются у больных ИБС с гиперхолестеринемией.

До настоящего времени не получил объяснения тот факт, что в остром периоде ИМ концентрация ХС плазмы снижается. Ряд авторов в качестве объяснения данного феномена выдвигает предположение о существовании у эритроцитов холестеринпонижающей способности в условиях лабильности белково-липидных и липид-липидных связей в мембранах клеток. В то же время имеются экспериментальные и клинические данные о неизменном или сниженном содержании ХС в эритроцитарных мембранах при алиментарной гиперхолестеринемии.

Как показано в ряде исследований, при гиперхолестеринемии также повышается функциональная активность тромбоцитов, увеличивается скорость и степень активации лимфоцитов под влиянием различных факторов, обусловленная увеличением микровязкости клеточных мембран.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о выраженном влиянии нарушений липидного обмена на состояние микроциркуляции и факторы, формирующие вязкость крови, у больных атеросклерозом и ИБС.

В настоящее время показано, что целенаправленное снижение уровней ХГ и ТГ у больных ИБС является эффективным методом профилактики прогрессирования данного заболевания. В результате ряда исследований установлена высокая отрицательная корреляционная взаимосвязь между изменениями липидного состава плазмы крови в виде увеличения ХС-ЛПВП и снижения ХС-ЛПНП, происходивших под влиянием гиполипидемической терапии, и степенью прогрессирования атеросклероза коронарных артерий в течение 5 лет. Эти данные подтверждают важность определения и коррекции нарушений липидного состава плазмы крови с целью уменьшения риска прогрессирования атеросклероза и ИБС.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ СОВРЕМЕННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Сформулированное в начале века положение Н.Н. Аничкова о том, что «без холестерина нет атеросклероза», с определенными дополнениями и уточнениями сохраняет свою принципиальную правомочность до настоящего времени. Дополнения и уточнения касаются, в первую очередь, клинических проявлений данного заболевания. Трудности определения начальной стадии атеросклероза, многообразие этиологических факторов, затруднения в выделении ведущих из них создают предпосылки к тому, что внимание клиницистов сконцентрировано на осложнениях и последствиях атеросклероза, к которым относится и ИБС, в лечении которой в последние годы достигнуты значительные успехи.

Повышение эффективности лечения различных форм ИБС связано с развитием методов применения и расширением спектра препаратов, направленных на увеличение перфузии миокарда и уменьшение его потребности в кислороде за счет снижения нагрузки на сердце и изменения сократительной функции миокарда (нитраты, антагонисты кальция, бета-блокаторы), улучшения метаболизма сердечной мышцы (триметазидин), улучшения внутрисердечной гемодинамики и «ремоделирования» миокарда (ингибиторы АПФ); снижение риска развития тромботических осложнений ИБС за счет уменьшения активности тромбоцитов (аспирин, тиклид), снижения концентрации фибриногена и свертываемости крови (низкомолекулярные гепарины); улучшение микроциркуляции и реологических свойств крови за счет коррекции микрососудистых нарушений и функционального состояния эритроцитов и нейтрофилов (пентоксифиллин).

В последние годы произошло также значительное развитие немедикаментозных методов, применяемых в комплексном лечении больных различными формами ИБС, в частности лазеротерапии, использование которой позволяет значительно повысить эффект медикаментозного лечения за счет положительного воздействия на гемодинамику, а также улучшения функциональных свойств эритроцитов и состояния микроциркуляции. Наконец, важнейшие успехи современной кардиологии в лечении ИБС связаны с развитием и широким внедрением хирургических методов лечения, в частности аортокоронарного шунтирования, позволяющего устранить наиболее выраженные последствия атеросклероза — стенозы и окклюзии коронарных артерий.

В то же время большинством исследователей отмечается необходимость первичной и вторичной профилактики ИБС. С широким внедрением в кардиологическую практику хирургических методов лечения этот аспект в комплексе мероприятий, проводимых у больных ИБС, в свете данных о зависимости степени риска повторных стенозов и окклюзий от концентрации холестерина крови, становится особенно важным.

Введение Гольштейном и Брауном представление о рецепторзависимом взаимодействии клеток организма с ЛПНП, являющимися для первых основным источником ХС, позволило создать картину, не изученную еще во всех деталях, но отражающую два процесса: поступления в клетку экзогенного для нее ХС и выведения его из клетки при наличии соответствующего акцептора в окружающей среде. Не останавливаясь подробно на деталях этого процесса, отметим, что практическое значение данной работы заключается в том, что основная задача — снижение концентрации ХС-ЛПНП в плазме крови — может быть решена путем увеличения продукции рецепторов ЛПНП в печени, то есть созданием методов повышения потребности печени в ХС. В табл. 2 представлены основные современные гиполипидемические средства и показания к их назначению с учетом характера и степени

выраженности липидного состава плазмы крови. Остановимся подробнее на каждой из представленных групп препаратов.

Таблица 2

Основные гиполипидемические средства и показания к их применению на основе характера нарушений липидного состава плазмы крови

Группа препаратов	Тип ДЛП	Действие препаратов
Секвестранты желчных кислот (холестирамин, коlestипол)	Повышение ХС-ЛПНП	Снижение ХС-ЛПНП за счет связывания желчных кислот
Фибраты (гемфиброзил, фенофибрат, безафибрат, клофибрат, ципрофибрат)	Умеренная и выраженная гипертриглицеридемия (при выраженной гиперхолестеринемии в сочетании с низким ХС-ЛПВП)	Снижение ТГ за счет активации катаболизма ЛПОНП, тенденция к уменьшению ХС-ЛПНП и повышению ХС-ЛПВП
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (ловастатин, симвастатин, флувастатин, правастатин)	Умеренная и выраженная гиперхолестеринемия (при повышении ТГ в сочетании с нормальным ХС-ЛПВП)	Уменьшение ОХС, ХС-ЛПНП и ТГ за счет ингибирования синтеза эндогенного ХС, тенденция к повышению ХС-ЛПВП
Никотиновая кислота в суточной дозе от 1 г (предпочтительнее пролонгированные формы)	Умеренная и выраженная гипертриглицеридемия в сочетании со сниженным ХС-ЛПВП	Уменьшение ТГ за счет угнетения образования ЛПОНП, повышение ХС-ЛПВП, умеренное снижение ХС-ЛПНП
Препараты ПНЖК (эйконол)	Умеренная гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия	Снижение ХС-ЛПНП, ТГ, повышение ХС-ЛПВП

Одним из наиболее ранних методов решения задачи повышения потребности печени в ХС является использование секвестрантов желчных кислот. К категории этих средств относятся анионообменные смолы — холестирамин и колестипол. Эти средства применяются довольно давно и хорошо изучены. Именно их применение в течение 5 лет стало первым доказательством снижения риска прогрессирования атеросклеротических изменений сосудов при целенаправленном снижении ХС плазмы крови. Эффективность применения данных средств в отношении ОХС и ХС-ЛПВП составляет 15–20% после курса терапии в течение 1 мес. При этом необходимо отметить, что данные препараты не влияют на уровень ТГ, а в некоторых случаях даже повышают его. Поэтому секвестранты желчных кислот рекомендуется применять в комбинации с препаратами, снижающими уровень ТГ. Причинами того, что в настоящее время анионообменные смолы редко используются для гиполипидемической терапии, являются наличие большого числа побочных эффектов, связанных с нарушениями функции желудочно-кишечного тракта, взаимодействие их с другими принимаемыми препаратами, которое приводит, в частности, к снижению усвояемости диуретиков, бета-блокаторов, непрямых антикоагулянтов, жирорастворимых витаминов, фолиевой кислоты. Другой причиной является значительно более низкая гиполипидемическая эффективность секвестрантов желчных кислот по сравнению с препаратами, созданными за последние десятилетия.

К таким препаратам относятся, в первую очередь, ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы — ключевого фермента скоростьюлимитирующей стадии биосинтеза ХС в печени. Ингибирование этого фермента, а следовательно синтеза эндогенного ХС, является вторым методом повышения потребности печени в ХС. Первый препарат этой группы — ловастатин — был создан в 1978 г. Впоследствии появились флувастатин, правастатин, симвастатин. В настоящее время группа этих препаратов расширилась за счет аторвастатина и церивастатина.

По гиполипидемической эффективности и безопасности применения препараты этой группы значительно превосходят все остальные. Благодаря хорошей переносимости у подавляющего большинства больных статины удается назначать в дозах, достаточных для снижения ХС-ЛПНП плазмы крови, по меньшей мере на 20% на протяжении нескольких лет, что необходимо, как показывают результаты коронарографически контролируемых исследований, для проявления благоприятного действия гиполипидемической терапии на снижение риска возникновения ИБС и ее прогрессирования.

Помимо гиполипидемического эффекта статины, как следует из данных литературы, оказывают положительное действие на состояние эндотелия и снижают агрегацию тромбоцитов.

Побочные эффекты при применении статинов отмечаются редко. Наиболее вероятными являются повышение активности трансаминаз, изменения мышц — повышенная чувствительность, миалгии, миопатии, при этом может повышаться уровень креатинфосфокиназы. При повышении уровней АЛТ и КФК более чем в 3 раза выше нормы, следует уменьшить дозу препарата или прекратить лечение.

Статины применяются в следующих дозах: симвастатин — 10–20 мг/сут; ловастатин — 20–80 мг/сут. Прием препарата предпочтительнее во второй половине дня. При недостаточной эффективности в отношении ТГ и ХС-ЛПВП могут применяться комбинации с другими гиполипидемическими средствами, в частности с фибратами и никотиновой кислотой. Однако при такой комбинированной терапии значительно возрастает риск развития побочных эффектов: в первом случае — поражения мышц, во втором — гепатотоксичного действия. Поэтому комбинированная терапия должна назначаться с большой осторожностью и проводиться под жестким контролем биохимических параметров крови.

Одним из наиболее давно применяющихся, но до сегодняшнего дня остающимся среди основных гиполипидемических средств, препаратом является никотиновая кислота. Ее применение основано на способности уменьшать концентрацию ТГ крови за счет снижения поступления свободных жирных кислот в печень и образования в ней ЛП, богатых ТГ, что приводит к уменьшению поступления последних в плазму. Снижение ХС и ХС-ЛПНП под действием НК может происходить и в результате уменьшения образования в печени и секреции в плазму ЛПОНП, а также нормализации структуры и свойств ЛПНП-рецепторов печени. Как показано в некоторых исследованиях, НК увеличивает продукцию и освобождение из депо гепарина, который, как известно, активирует липопротеинлипазу. С этим механизмом действия связывают еще один эффект НК — увеличение ХС-ЛПВП.

По оценкам различных авторов, при применении НК в средних (1–2 г/сут) и высоких дозах (6–7 г/сут) в течение от 1 мес. до года у больных с повышенными концентрациями ХС и ТГ плазмы крови гиполипидемический эффект составляет 15–20% в отношении ОХС и ХС-ЛПНП, 44–52% — в отношении ТГ, повышение ХС-ЛПВП составляет при этом 32–37%. Необходимо также отметить, что НК является единственным препаратом, снижающим уровень липопротеина (а). Исследования влияния гиполипидемической монотерапии НК и НК в комбинации с секвестрантами желчных кислот или фибратами показали, что терапия в течение года, наряду с выраженным снижением атерогенных фракций ХС при длительном наблюдении уменьшает степень прогрессирования сосудистых атеросклеротических изменений различной локализации.

Среди побочных эффектов НК наиболее часто встречаются сосудистые реакции в виде гиперемии кожных покровов, чувства жара, кожного зуда, покалываний. Эти явления, связанные с высвобождением эндогенных простагландинов, могут быть уменьшены предварительным приемом аспирина или других нестероидных противовоспалительных препаратов. Приблизительно в 30% случаев во время приема НК в суточной дозе 1–3 г имеют место желудочно-кишечные нарушения. В этих случаях необходимо уменьшение дозы или отмена препарата. Достаточно редким побочным эффектом является гепатотоксичность НК, установленная в единичных случаях при приеме 3–4,5 г/сут в течение 1–18 мес. Вероятность развития указанных побочных эффектов, которые, как правило, являются обратимыми, повышается с увеличением дозы НК. В некоторых случаях имеет место повышение в крови уровня мочевой кислоты. Отмечено также повышение в крови уровня глюкозы. Учитывая эти данные, НК следует с осторожностью назначать пациентам с сахарным диабетом.

Помимо действия на различные этапы метаболизма липидов, для НК характерны также сосудорасширяющий, гипотензивный и фибринолитический эффекты.

Таким образом, НК рекомендуется как препарат выбора у пациентов с ИБС с гиперхолестеринемией в сочетании с гипертриглицеридемией и сниженной концентрацией ХС-ЛПВП. Препарат (предпочтительнее пролонгированные формы) рекомендуется применять в зависимости от степени выраженности гиперлипидемии в средних (1–2 г/сут) и высоких (3–6 г/сут) дозах в течение от 1 мес. до года. При этом начальная доза должна составлять не более половины лечебной и постепенно увеличиваться в течение 3–7 дней. Суточная доза делится на 3–4 приема, препарат принимается строго после еды. При длительном, более 3 мес., непрерывном лечении рекомендуется контролировать показатели функциональных проб печени и мочевой кислоты.

Фибраты — производные фиброевой кислоты — также оказывают множественное действие на различных этапах метаболизма липидов и составляют группу гиполипидемических препаратов, используемых, в основном, у пациентов со значительно повышенной концентрацией ТГ. Фибраты — гемфиброзил, фенофибрат, безафибрат, клофибрат, ципрофибрат — уменьшают синтез триглицеридов, включающихся в состав ЛПОНП, увеличивают активность липопротеинлипазы, результатом чего является снижение содержания ЛПОНП и, следовательно, ТГ, а также повышение ХС-ЛПВП плазмы крови.

Основная ценность применения препаратов данной группы заключается в их способности уменьшать степень атерогенности липидного состава плазмы крови и увеличивать соотношение ХС-ЛПВП/ХС-ЛПНП, что, как показано в ряде исследований, имеет прямую взаимосвязь со снижением степени риска прогрессирования атеросклероза. Кроме того, фибраты являются наилучшим средством коррекции гипертриглицеридемии, сочетающейся с низким ХС-ЛПВП, у больных сахарным диабетом, который сам по себе является фактором риска прогрессирования ИБС.

Основными побочными эффектами, отмеченными при длительном использовании фибратов, являются появление признаков миозита, риск образования камней желчного пузыря, желудочно-кишечные расстройства, диспепсия, а также некоторое повышение активности печеночных ферментов, которое, как правило, проходит после уменьшения дозы или отмены препарата. При появлении болей в мышцах, слабости, сочетающихся с повышенным уровнем креатинкиназы, лечение фибратами следует прекратить. Противопоказанием к назначению фибратов являются также заболевания желчного пузыря. Все вышеописанные побочные эффекты касаются в большей степени препаратов этой группы первых поколений. При использовании современных препаратов на основе производных фиброевой кислоты, таких как ципрофибрат, побочные эффекты встречаются достаточно редко.

Таким образом, фибраты применяются у больных ИБС с высокой концентрацией ХС-ЛПНП и ТГ плазмы крови и сниженной концентрацией ХС-ЛПВП в суточной дозе 100–200 мг в течение 1–3 мес. При продолжительном, более 3 мес., лечении необходимо контролировать уровни креатинкиназы и печеночных ферментов. В настоящее время имеются сведения о том, что фибраты могут усиливать действие непрямых антикоагулянтов, вследствие чего при гиполипидемической терапии дозы этих препаратов должны быть уменьшены.

Зависимость между потреблением с пищей морской рыбы и рыбьего жира, богатых ПНЖК класса омега-3 (эйкозапентаеновой — ЭПК, докозогексаеновой ДГК), и снижением заболеваемости и смертности от ИБС показана в большом количестве исследований. Эту зависимость связывают с нормализацией показателей липидного обмена, снижением агрегации тромбоцитов и вязкости крови. В ряде работ установлена прямая зависимость между частотой развития сердечно-сосудистых заболеваний, смертностью от ИБС и содержанием арахидоновой кислоты (АК) в фосфолипиде плазмы крови и клеточных мембран. Именно сведения о возможности коррекции метаболизма АК с помощью омега-3 ПНЖК привлекли внимание исследователей и составили предпосылки для изучения терапевтической эффективности ЭПК и ДГК и разработки лекарственных препаратов, содержащих данные кислоты.

В настоящее время установлено, что под влиянием диеты, обогащенной омега-3 ПНЖК, возрастает содержание ЭПК и ДГК в фосфолипидах плазмы крови и клеточных мембран. Повышение ЭПК в фосфолипидах приводит к снижению триглицеридов в плазме крови, синтеза и секреции ХС, а также эфира ХС гепатоцитами, вызывает падение секреции ЛПНП и ЛПОНП за счет торможения ацил-КоА-холестеринацилтрансферазы и активизирует преобразование ЛПОНП в ЛПНП. ЭПК способствует уменьшению пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой интимы, что может быть одним из факторов ее антиатеросклеротического действия.

Диета, богатая ПНЖК, уменьшает тромбообразование, при ее применении достоверно снижаются агрегация тромбоцитов и свертываемость крови. Установлено уменьшение способности тромбоцитов генерировать тромбоксан A_2 под влиянием диеты, богатой ПНЖК.

ЭПК подавляет действие нейрпептида, являясь антагонистом симпатического воздействия на периферические сосуды. ПНЖК способствуют повышению эндотелиальной релаксации коронарных артерий и аорты. Уменьшение соотношения омега-6 ПНЖК/омега-3 ПНЖК вызывает снижение активности АТФ-азы и транспорта кальция в миоцитах, уменьшая их чувствительность к быстрым изменениям концентрации кальция, возникающими при ишемии миокарда.

Проведенные к настоящему времени исследования показывают, что применение от 1,5 до 6 г ЭПК в сутки у здоровых людей уже через 15 дней приводит к увеличению ЛПВП, содержания омега-3 ПНЖК в плазме крови, эфирах ХС, фосфолипидах клеточных мембран, а также к снижению соотношения АК/ЭПК. У лиц с нарушениями липидного обмена гиполипидемический эффект наблюдается при IIb и V типах гиперлипидемии. У пациентов с IV типом гиперлипидемии отмечено достоверное повышение ЛПНП. Прием ЭПК приводит к снижению агрегации тромбоцитов и вязкости крови как у здоровых лиц, так и у пациентов с гиперлипидемией.

У больных ИБС добавление в диету омега-3 ПНЖК приводит к снижению тромботической активности крови, уменьшению содержания ТГ и ЛПОНП в сочетании с умеренным повышением общего ХС и снижением фибринолитической активности плазмы крови.

При длительном (3 мес.) приеме с пищей омега-3 ПНЖК у больных ИБС отмечается уменьшение частоты приступов стенокардии и количества принимаемого дополнительно нитроглицерина. При этом, однако, наблюдается большая индивидуальная вариабельность действия такой диеты. Отмечается также снижение содержания ТГ в плазме крови, агрегации тромбоцитов, хемотаксической функции лейкоцитов, содержания лейкоцитарного лейкотриена В-4.

Включение в диету больных, перенесших инфаркт миокарда и получавших длительное время антикоагулянты непрямого действия, омега-3 ПНЖК приводит к увеличению отношения ЭПК/АК, снижению содержания ТГ в плазме крови, удлинению времени кровотечения при повышении концентрации фибриногена и уменьшении времени свертывания крови.

Таким образом, имеющиеся к настоящему времени сведения обосновывают целесообразность применения препаратов омега-3 ПНЖК, представителем которых является эйконол (в составе которого ПНЖК — не менее 20%, в том числе ЭПК — не менее 12%), для первичной и вторичной профилактики ИБС с учетом как гиполипидемического действия, так и положительного влияния на функциональное состояние клеток и реологические свойства крови.

Побочные эффекты, возможные при применении эйконола: обострение хронического холецистита, обострение хронического панкреатита, обострение язвенной болезни желудка, аллергическая реакция, тошнота и отрыжка рыбой. После короткого перерыва (10–14 дней) в лечении и уменьшении дозы препарата диспептические явления, как правило, проходят.

Эйконол применяется в дозах 2,7–4,5 г/сут в течение от 3 до 12 мес. Суточная доза делится на 3–4 приема, препарат принимается через 20–30 мин после еды.

В завершении обзора основных свойств и принципов применения гиполипидемических препаратов необходимо отметить, что эти медикаментозные средства должны назначаться только после установления резистентности нарушений липидного состава плазмы крови к диетической коррекции. Более того, обязательным условием эффективной гиполипидемической терапии является соблюдение пациентами гиполипидемической диеты, основные принципы которой заключаются в следующем:

Дифференцированная гиполипидемическая терапия у больных ишемической болезнью сердца

– уменьшение общего потребления жира и насыщенных жиров, основными источниками которых являются сливочное масло, твердый маргарин, цельное молоко, твердые и мягкие сыры, видимый жир мяса, утка, гусь, обычная колбаса, пирожные, сливки, кокосовые орехи и кокосовое масло;

– уменьшение потребления холестерина, основные источники которого — мозги, почки, язык, яйца, печень;

– умеренное уменьшение потребления натрия, который, в основном, содержится в соли, сырах, консервированных овощах и мясе, соленых продуктах (ветчина, бекон, копченая рыба), минеральной воде с большим содержанием соли, многих из «быстрых» блюд;

– увеличение потребления высокобелковых продуктов с низким содержанием насыщенных жиров. Такими продуктами являются рыба, курица (без кожи), индейка, дичь, телятина;

– увеличение потребления сложных углеводов и фруктовых, овощных, и злаковых волокон, особенно клетчатки, основные источники которых — все свежие и замороженные овощи, все свежие фрукты, все неполированные зерновые, чечевица, рис, сушеные бобы;

– умеренное увеличение потребления полиненасыщенных и мононенасыщенных жиров, которые содержатся, в основном, в подсолнечном, кукурузном и оливковом масле, масле из соевых бобов и других продуктах из них, если они не в твердом виде.

Примерный выбор продуктов для рациона, направленного на снижение уровня ХС, представлен в табл. 3.

*Примерный выбор продуктов для рациона,
направленного на снижение уровня холестерина*

Продукты	Рекомендуемые	Умеренное потребление	Нерекомендуемые
1	2	3	4
Жиры	Все жиры необходимо ограничить	Подсолнечное, кукурузное, соевое, оливковое масло, маргарин с пометкой «обогащен полиненасыщенными жирами», «пасты» для бутербродов с низким содержанием жира.	Сливочное, топленое, кокосовое масло, лярд, мясной жир, свиное сало, кулинарный жир, гидрогенизированные (в твердом виде) жиры, масла, маргарины.
Мясо	Курица, индейка, телятина, кролик, дичь	Постная говядина, бекон, ветчина, свинина, баранина, постный фарш, котлеты хорошего качества, паштет, приготовленный с применением разрешенного жира — не чаще 1 раза в неделю.	Видимый жир на мясе, жирная свинина с брюшной части, баранья грудинка, слоистый бекон, копченые колбасы, мясной фарш, содержащий сало, утка, гусь, кожа птицы, сильно зажаренные закуски, паштет.
Рыба	Треска, камбала, пикша, сельдь, скумбрия, сардины, тунец, лосось	Рыба, жаренная в разрешенном масле, моллюски, рыбные паштеты, приготовленные с применением разрешенного жира — не чаще 1 раза в неделю.	Икра рыб.
Супы	Прозрачные супы, домашние вегетарианские супы.	Супы из концентрата, мясные супы.	Супы на жирных бульонах, супы-пюре.

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4
Хлеб, крупы, мучные изделия	Хлеб из муки грубого, помола, блюда из цельных зерен, блюда из овса, кукурузы, риса; хрустящие хлебцы; овсяное печенье.	Белый хлеб, сладкие блюда из зерен; сладкие каши, обычное сладкое, полусладкое и пресное печенье; кексы, пирожные, печенье, приготовленные на разрешенном виде маргарина или растительном масле — не чаще, чем 2 раза в неделю; домашние закуски, приготовленные на полиненасыщенных жирах.	Хлеб из муки высшего сорта; слоеная выпечка; острые сырные печенье; пирожные, кексы и печенье, приготовленные на насыщенных жирах, клецки на сале; пироги со свиной и говядиной.
Молочные продукты	Снятое молоко; обезжиренные сыры и творог; творожный сыр; обезжиренный йогурт, кефир, белок яйца	Полуснятое молоко; сыры средней жирности (камамбер, бри, пармезан) — 1 раз в неделю, 1–3 яйца в неделю.	Цельное, сухое и сгущенное молоко; сметана; жирные и плавленые сыры, обычной жирности йогурт, кефир.
Овощи, фрукты	Все свежие и замороженные овощи, горох, бобы, сладкая кукуруза, все сорта сушеных бобовых, чечевица, вареный картофель, в т.ч. в мундире, где возможно с кожурой, свежие фрукты, несладкие консервированные фрукты, сухофрукты, грецкие орехи; каштаны.	Сушеный и жареный картофель, приготовленный на растительном масле — раз в две недели, фрукты в сиропе; лесной орех; миндаль.	Сушеный и жареный картофель, приготовленный на нерекондованном жире; хрустящий картофель; кокосовые орехи.

Окончание таблицы 3

1	2	3	4
Приправы	Обезжиренные соусы; травы, специи, горчица, перец, уксус; обезжиренные подливы, прозрачные маринады.	Мясные и рыбные пасты; низкокалорийная сметанная приправа к салату, низкокалорийный майонез, томатный, соевый соусы.	Обычная сметанная приправа к салату, майонез, подливки со сметаной или плавлеными сырами, соусы на масле или сметане.
Сладости	Сахарозаменители; обезжиренные пудинги, желе, муссы; пудинги на снятом молоке.	Сладкие маринады и компоты; варенье, мармелад, мед, сироп, марципаны; вареные сладости, пастила, мятные лепешки, сахар, сорбит, глюкоза, фруктоза.	Пудинги, приготовленные на нерекондованном жире, шоколадные пасты, шоколадные конфеты, шоколад, молочное мороженое, кокосовые палочки.
Напитки	Чай, некрепкий кофе, минеральная вода, безалкогольные напитки без сахара; фруктовые соки без сахара, безалкогольное пиво.	Сладкие безалкогольные напитки, обезжиренные напитки на солоде, обезжиренный шоколад, спиртные напитки.	Крепкий кофе, обычные напитки на солоде, обычный шоколад.

Отметим также, что:

– «Рекомендуемые» продукты обычно содержат мало жира и/или богаты клетчаткой. Они должны постоянно входить в состав питания.

– Продукты, перечисленные в колонке «Умеренное потребление» содержат полиненасыщенные жиры или небольшие количества насыщенных жиров. Эти продукты разрешаются, в среднем, не чаще 1–3 раз в неделю.

– «Нерекомендуемые» продукты содержат большие количества насыщенных жиров. По возможности их нужно исключить из состава питания.

В отношении необходимости и эффективности применения гиполипидемических препаратов у больных острыми формами ИБС данные литературы немногочисленны и касаются использования статинов. О характере влияния гиполипидемической терапии на микроциркуляцию и гемореологию, за исключением указаний положительного действия статинов в высоких дозах и эйконола на агрегацию тромбоцитов и реологические свойства крови, данные литературы отсутствуют. В то же время такая информация, по нашему мнению, позволила бы дифференцировать гиполипидемическую терапию в зависимости от характера и степени выраженности, нарушений липидного состава плазмы крови, с одной стороны, и нарушений микроциркуляции и реологических свойств крови, с другой, что может способствовать значительному увеличению эффективности первичной и вторичной профилактики ИБС.

С позиций комплексного подхода к изучению механизмов прогрессирования и разработке методов лечения атеросклероза и его клинических проявлений нарушения липидного обмена как фактора риска данного заболевания нельзя рассматривать изолированно. Анализ литературных данных показывает, что гиперхолестеринемия оказывает значительное влияние на состояние гемореологии и микроциркуляции, которое, в свою очередь, играет важную роль в развитии и прогрессировании ИБС. В связи с чем задача исследования состояния микроциркуляции и реологических свойств крови у больных ИБС в условиях ДЛП, а также влияния основных гиполипидемических препаратов на показатели микроциркуляции и гемореологии является актуальной как с позиций изучения механизмов прогрессирования заболевания, так и повышения эффективности первичной и вторичной профилактики ИБС.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОРЕОЛОГИИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ИБС В УСЛОВИЯХ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИЙ

Данные литературы и наших собственных исследований свидетельствуют о том, что микроциркуляторные и гемореологические параметры изменяются при ИБС не только под влиянием нарушений липидного обмена. Так, у больных ИБС с нормальным липидным составом плазмы крови по сравнению с аналогичной подгруппой здоровых лиц снижена деформируемость и повышена степень агрегации эритроцитов, повышена вязкость плазмы крови. Различия в состоянии микроциркуляции выражаются в более низком количестве функционирующих капилляров, более высоком АВ-соотношении, увеличении количества АВ-анастомозов и выраженности сетевидной структуры микроциркуляторного русла, а также увеличении внутрисосудистых нарушений микроциркуляции у больных ИБС. Различия в показателях напряжения кислорода в тканях были недостоверны, однако у больных ИБС достоверно выше латентный период ишемической пробы и ниже скорость восстановления кислорода в тканях, что свидетельствует о более низкой скорости диффузии кислорода и нарушении транспортных характеристик системы микроциркуляции. Аналогичный характер различий имеет место при сравнении подгрупп больных ИБС и здоровых лиц с пограничными значениями ОХС.

Сравнение групп больных ИБС с нормальными показателями ТГ и различной степенью выраженности гиперхолестеринемии показало, что повышение концентрации ОХС сопровождается достоверным снижением деформируемости эритроцитов, увеличением степени агрегации эритроцитов, количества внутрисосудистых нарушений микроциркуляции, уменьшением pO_2 в ткани. У больных с пограничными значениями ТГ при повышении концентрации ОХС также снижается деформируемость эритроцитов (ДЭ), увеличивается САЭ, количество сосудистых (снижается количество функционирующих капилляров, уменьшается АВ-соотношение, увеличивается выраженность сетевидной структуры микроциркуляторного русла) и внутрисосудистых нарушений микроциркуляции, вязкость крови. При умеренно повышенных показателях ТГ с повышением концентрации ОХС снижается ДЭ, увеличивается САЭ, степень выраженности внутрисосудистых нарушений (в ряде случаев имеет место сладж-феномен в артериолах) микроциркуляции. У таких больных также повышены вязкость крови и плазмы. При выраженной гипертриглицеридемии с повышением концентрации ОХС также имеет место повышение индекса ригидности эритроцитов (ИРЭ), степени агрегации красных клеток, вязкости крови и плазмы, выраженности внутрисосудистых нарушений микроциркуляции и латентного периода ишемической пробы.

При нормальных показателях ОХС с увеличением концентрации ТГ достоверно увеличивается степень агрегации эритроцитов, вязкость крови и плазмы, уменьшается латентный период ишемической пробы на фоне увеличения скорости потребления кислорода. У больных с пограничными показателями ОХС при увеличении концентрации ТГ возрастает степень агрегации эритроцитов, вязкость крови и плазмы. Выраженность сосудистых нарушений микроциркуляции увеличивается при значениях ТГ $> 4,5$ ммоль/л. При этом необходимо отметить, что при значениях ТГ $> 2,3$ ммоль/л у больных ИБС в 75% случаев имеет место повышенная извитость микрососудов. При умеренной гиперхолестеринемии с увеличением показателя ТГ возрастает САЭ, вязкость крови, степень сосудистых и внутрисосудистых нарушений микроциркуляции, при выраженной гипертриглицеридемии достоверно увеличивается латентный период ишемической пробы. При значениях ОХС $> 7,8$ ммоль/л с увеличением концентрации ТГ повышается САЭ, вязкость крови, степень сосудистых и внутрисосудистых нарушений микроциркуляции, латентный период ишемической пробы также увеличивается при ТГ $> 4,5$ ммоль/л.

С увеличением концентрации ОХС до умеренной и выраженной степени повышаются ИРЭ и в ряде случаев показатели вязкости плазмы крови, при ОХС $> 7,8$ увеличиваются САЭ и вязкость крови по сравнению с группой больных с нормохолестеринемией и сходных показателях ТГ.

При повышении концентрации ТГ происходит увеличение СОЭ₂ и вязкости крови при различной степени выраженности гиперхолестеринемии. Повышение вязкости плазмы с увеличением ТГ происходит при нормальных и пограничных показателях ОХС.

При анализе изменений параметров микроциркуляции и у больных ИБС с различным липидным составом плазмы крови установлено, что при повышении концентрации ОХС достоверное увеличение ПКСИ происходит в случаях пограничных показателей ТГ. При повышении концентрации ТГ $> 4,5$ достоверное повышение ПКСИ имеет место при различных показателях ОХС. Степень выраженности внутрисосудистых нарушений микроциркуляции возрастает с увеличением концентрации ОХС, в наибольшей степени при ОХС $> 7,8$ ммоль/л. При сходных значениях ОХС с увеличением концентрации ТГ возрастает ПКВСИ. При оценке транспортных характеристик микроциркуляции не установлено зависимости изменений данных параметров от показателей ОХС и ТГ, за исключением достоверного увеличения латентного периода ишемической пробы при концентрациях ОХС $> 6,5$ ммоль/л и ТГ $> 4,5$ ммоль/л.

В табл. 4 представлены типичные изменения параметров гемореологии и микроциркуляции при ДЛП различного характера и степени выраженности. При этом необходимо отметить, что наименьшие изменения в состоянии гемореологии и микроциркуляции у больных ИБС происходят при пограничных значениях ОХС и при сочетании пограничных гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии. Наиболее характерным при гипертриглицеридемии различной степени выраженности является повышение СОЭ₂ и вязкости крови, при гиперхолестеринемии — снижение деформируемости эритроцитов.

Таблица 4

Основные виды нарушений микроциркуляции и гемореологии при различном характере ДЛП

	Гиперхолестеринемия	Гипертриглицеридемия
Наиболее характерные изменения микроциркуляции	Снижение количества функционирующих капилляров, снижение АВ-соотношения, увеличение выраженности сетевидной структуры, увеличение микротромбоза, преимущественно с мелким размером микротромбов.	Повышение извитости микрососудов вплоть до образования сосудистых клубочков, увеличение сладж-феномена в венулах, капиллярах и артериолах.
Наиболее характерные изменения реологических свойств крови	Снижение деформируемости эритроцитов, при выраженной гиперХС — повышение вязкости крови	Повышение степени агрегации эритроцитов, повышение вязкости крови и плазмы

ВЛИЯНИЕ ОСНОВНЫХ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА СОСТОЯНИЕ ГЕМОРЕОЛОГИИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

При изучении влияния гиполипидемических препаратов на состояние гемореологии и микроциркуляции нами также проводилась оценка гиполипидемического действия препаратов у больных с различными видами ДЛП и длительности сохранения эффекта гиполипидемической терапии.

Применение эйконола у больных с пограничными и умеренными нарушениями липидного состава плазмы крови показало, что:

– у пациентов с пограничной гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией при применении эйконола в суточной дозе 6 капсул в течение 3 мес. не установлено достоверных изменений липидного состава плазмы крови;

– после курсового лечения эйконолом в суточной дозе 12 капсул в течение 3 мес. у пациентов с пограничными изменениями ОХС и ТГ концентрация ОХС также достоверно не изменяется, а ТГ — умеренно увеличивается;

– применение эйконола в суточной дозе 6 капсул в течение 3 мес. приводит к снижению умеренно повышенных концентраций ОХС и ТГ, а также повышению ХС-ЛПВП независимо от его исходного уровня. Эффект лечения сохраняется после отмены препарата в течение 1 мес.;

– применение эйконола в суточной дозе 12 капсул в течение 3 мес. приводит к снижению умеренно повышенной концентрации ОХС и повышению ХС-ЛПВП. Достигнутый эффект сохраняется в течение 1 мес. после отмены препарата;

Дифференцированная гиполипидемическая терапия у больных ишемической болезнью сердца

– однонаправленных изменений умеренно повышенной концентрации ТГ при применении эйконола в суточной дозе 12 капсул не происходит: после достоверного снижения этого показателя через 1 мес. лечения имеет место его повышение в течение последующих 2 мес. терапии. После отмены препарата значения ТГ в течение 3 мес. остаются на уровне окончания курса;

– курсовое лечение эйкономом в суточной дозе 6 и 12 капсул в сутки приводит к увеличению ДЭ, снижению повышенной вязкости крови, уменьшению степени выраженности сосудистых, внесосудистых и внутрисосудистых нарушений микроциркуляции. Значимого увеличения эффективности препарата в отношении гемореологических и микроциркуляторных параметров у больных ИБС при применении более высокой дозы не установлено, за исключением более выраженного положительного влияния эйконола в дозе 12 капсул в сутки на характеристики вязкости крови;

– эффект курсового лечения эйкономом сохраняется в течение 2 мес., после отмены препарата, при этом через 3 мес. значения рассматриваемых показателей возвращаются к исходному уровню или превышают его.

При проведении гиполипидемической терапии у больных ИБС с умеренной и выраженной гипертриглицеридемией с применением ципрофибрата (липанора) в дозе 100 мг/сут показано, что:

– при умеренной гипертриглицеридемии после 1 мес. лечения имеет место нормализация показателей ХС-ЛПВП и снижение ТГ до пограничных значений;

– при выраженной гипертриглицеридемии имеет место нормализация показателей ХС-ЛПВП и снижение ТГ до пограничных значений через 3 мес. лечения;

Дифференцированная гиполипидемическая терапия у больных ишемической болезнью сердца

– при умеренной гипертриглицеридемии после курса лечения в течение 1 мес. происходит уменьшение САЭ, вязкости крови и улучшение внутрисосудистых характеристик микроциркуляции;

– при выраженной гипертриглицеридемии после 1 мес. лечения также снижается САЭ, вязкость крови и ПКВСИ. После 3 мес. лечения имеет место дальнейшее улучшение изучаемых параметров до значений, достоверно не отличающихся от таковых у больных ИБС с нормохолестеринемией;

– через 1 мес. после отмены препарата имеет место ухудшение показателей липидного состава плазмы крови, гемореологии и микроциркуляции до исходных значений.

Изучение влияния НК в дозе 1 г/сут показало, что она обладает выраженным гипотриглицеридемическим действием, после курса лечения в течение 2 мес. снижается концентрация ОХС и повышается ХС-ЛПВП. Влияние НК на состояние микроциркуляции и гемореологии заключается в улучшении показателей функционального состояния эритроцитов, снижении степени выраженности сосудистых и внутрисосудистых нарушений микроциркуляции, причем улучшение сосудистого компонента происходит, в основном, за счет уменьшения извитости микрососудов. Эффект действия препарата сохраняется в течение 2 мес.

Дифференцированная гиполипидемическая терапия у больных ишемической болезнью сердца

При исследовании влияния симвастатина (зокора) на показатели липидного состава плазмы крови, гемореологии и микроциркуляции установлено, что при умеренной и выраженной гиперхолестеринемии использование зокора в суточных дозах 10 и 20 мг соответственно через 1 мес. лечения приводит к достоверному улучшению всех показателей липидного состава плазмы крови до нормальных значений. При выраженной гиперхолестеринемии имеет место уменьшение вязкости крови и плазмы, а также улучшение внутрисосудистых характеристик микроциркуляции. Гиполипидемический эффект сохраняется в течение 1 мес. после отмены препарата.

Отсутствие влияния зокора на показатели гемореологии и микроциркуляции показало необходимость применения дополнительного воздействия. Таким воздействием является прием пентоксифиллина в суточной дозе 600 мг в течение 3 мес. Проведение повторного курса гиполипидемической терапии с использованием зокора и пентоксифиллина показало, что курсовое применение зокора в начальной суточной дозе 10 и 20 мг для пациентов с умеренной и выраженной гиперхолестеринемией соответственно в течение 1 мес. с последующим снижением дозы до 1/2 от начальной в течение 2 мес. позволяет добиться гиполипидемического эффекта. Дополнительное применение пентоксифиллина в суточной дозе 600 мг в течение 3 мес. позволяет нормализовать показатели функционального состояния эритроцитов, сосудистых и внутрисосудистых характеристик микроциркуляции.

В табл. 5 представлены обобщенные данные о действии гиполипидемических препаратов на показатели микроциркуляции и гемореологии.

Таблица 5

Действие основных гиполипидемических препаратов на показатели микроциркуляции и гемореологии

Группа препаратов	Действие на микроциркуляцию	Действие на гемореологию
Ципрофибрат (липанор)	Улучшение внутрисосудистых характеристик за счет устранения сладж-феномена в артериолах	Снижение САЭ, вязкости крови и плазмы
Симвастатин (зокор)	Улучшение внутрисосудистых характеристик за счет уменьшения степени микротромбоза	Тенденция к повышению ДЭ и снижению САЭ и вязкости крови при ОХС > 7,8 ммоль/л
Никотиновая кислота в суточной дозе от 1 г	Снижение степени извитости микрососудов, повышение АВ-соотношения, улучшение внутрисосудистых характеристик	Повышение ДЭ, снижение САЭ
Препараты ПНЖК (эйконол)	Уменьшение неравномерности калибра микрососудов, внутрисосудистых нарушений	Повышение ДЭ, тенденция к снижению САЭ, уменьшение вязкости крови и плазмы

СХЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИБС

Как показано в предыдущих разделах, увеличение степени выраженности гиперлипидемии сопровождается значительными и многочисленными нарушениями как реологических свойств крови, так и микроциркуляции. При этом характер изменений при гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии различен. Так, гиперхолестеринемия в большей степени оказывает негативное влияние на ДЭ, такие сосудистые характеристики микроциркуляции, как количество функционирующих капилляров, АВ-соотношение, выраженность сетевидной структуры, а также на характер внутрисосудистых нарушений, основным из которых является микротромбоз.

При гипертриглицеридемии значительно увеличивается агрегационная способность эритроцитов, ухудшаются реологические характеристики крови, в структуре сосудистых и внутрисосудистых нарушений микроциркуляции преобладает повышенная извитость микрососудов и сладж-феномен не только в венах и капиллярах, но и в артериолах. Различие характера нарушений гемореологии и микроциркуляции в зависимости от характера ДЛП является основой для разработки новых подходов к коррекции гиперлипидемий, которая должна проводиться комплексно, с учетом не только показателей липидного обмена, но и характера гемореологических и микроциркуляторных нарушений.

Анализ влияния основных гиполипидемических препаратов показал, что такой метод терапии возможен без широкого привлечения дополнительных медикаментозных воздействий, в условиях гиполипидемической терапии, назначаемой дифференцированно для каждого типа ДЛП с учетом наиболее характерных для него нарушений микроциркуляции и реологических свойств крови. Разработанные схемы (табл. 6) курсового применения гиполипидемических препаратов направлены на коррекцию как ДЛП, так и нарушений гемореологии и микроциркуляции.

Таблица 6

Схемы курсовой гиполипидемической терапии с учетом показателей липидного состава плазмы крови, гемореологии и микроциркуляции

Препарат (суточная доза, мг)	Триглицериды ммоль/л	ОХЛ ммоль/л	Гемореологические и микроциркуляторные критерии выбора	Схема применения	
				длительность курса	длительность перерыва
Липанор (100)	2,3–4,5 >4,5	Повышен в различной степени	Повышение САЭ, вязкости крови и плазмы, ПКВСИ	1 мес. 3 мес.	1 мес. 1 мес.
Зокор (10) Зокор (20)+ пентоксифиллин (600)	Повышены в различной степени	6,5–7,8 >7,8	Снижение ДЭ, повышение САЭ, вязкости крови, ПКСИ и ПКВСИ	3 мес.	1–2 мес.
Никотиновая кислота (1000)	2,3–4,5	Умеренно повышен	Снижение ДЭ, повышена извитость микрососудов	2 мес.	2 мес.
Эйконол (2700)	< 4,5	6,5–7,8	Снижение ДЭ, повышен ПКВСИ	3 мес.	2 мес.
Эйконол (5400)	2,3–4,5	6,5–7,8	Снижение ДЭ, повышение вязкости крови и плазмы, ПКВСИ	3 мес.	2 мес.

Дифференцированная гиполипидемическая терапия у больных ишемической болезнью сердца

Применение разработанных схем позволяет оптимизировать процесс коррекции нарушений липидного состава плазмы крови у больных ИБС за счет дифференцированного как назначения, так и курсового применения гиполипидемических препаратов, что позволит повысить эффективность и снизить стоимость первичной и вторичной профилактики ИБС.