

## Коррекция дислипидемии в рамках профилактики цереброваскулярной патологии

Трещинская М.А.

*Национальная медицинская академия  
последипломного образования имени  
П.Л. Шупика, кафедра неврологии*

Коррекция сосудистых факторов риска занимает ведущее место в первичной и вторичной профилактике цереброваскулярной патологии. Среди наиболее значимых факторов риска выделяются артериальная гипертензия (АГ), курение, злоупотребление алкоголем. Долгое время дислипидемия не считалась прямым фактором риска именно цереброваскулярной патологии, поскольку причиной инсульта, в отличие от инфаркта миокарда, является не только атеросклеротическое поражение церебральных сосудов. Тем не менее определенное значение дислипидемия как фактор риска цереброваскулярных заболеваний все-таки имеет, но ее коррекция не всегда имеет однозначную интерпретацию.

Большинство, но не все эпидемиологические исследования выявили ассоциацию между высоким уровнем холестерина плазмы крови и повышенным риском ишемического инсульта, тогда как эпидемиологические исследования достоверно установили связь между уровнем холестерина плазмы крови и атеросклерозом каротидных артерий (26, 29). Хотелось бы акцентировать внимание на том факте, что большинство, но не все исследования установили связь между уровнем холестерина плазмы крови и повышенным риском геморрагического инсульта. Так, в исследовании MRFIT было выявлено, что риск смерти от внутримозгового кровотечения повышается в 3 раза у пациентов с концентрацией холестерина плазмы <4,14 ммоль/л (160 мг/дл) по сравнению с более высоким уровнем холестерина. По данным исследования APCSC, риск геморрагического инсульта снижается на 20% с каждым повышением уровня общего холестерина плазмы крови на 1 ммоль/л (38,7 мг/дл) (31).

Таким образом, высокий уровень холестерина плазмы крови ассоциируется с повышенным риском ишемического инсульта, низкий уровень – с повышением риска кровоизлияния в мозг.

Большинство, но не все эпидемиологические исследования показали, что существует обратная связь между уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и ишемическим инсультом (24). Систематический отчет пяти проспективных когортных исследований показал, что риск инсульта снижается на 11–15% на каждые 10 мг/дл повышения концентрации холестерина ЛПВП (4).

Результаты эпидемиологических исследований показали неоднозначную связь между уровнем триглицеридов (ТГ) в плазме крови и риском ишемического инсульта, что связано с различными методиками измерения концентрации ТГ. В большинстве исследований связи между уровнем ТГ и риском ишемического инсульта у здоровых лиц выявлено не было (7). В то же время ряд исследователей выявили связь между уровнем ТГ, определенных не натошак, и риском ишемического инсульта (14).

При лечении дислипидемий, помимо диеты, наиболее часто используется терапия липидоснижающими препаратами – статинами (табл.1). Статины (3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А - (HMG-CoA)) снижают уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 30–50%, в зависимости от формулы и дозы. Лечение статинами снижает риск инсульта у пациентов с высоким риском или установленным атеросклерозом. Метаанализ 26 исследований, включивший в общей сложности более 90000 пациентов, показал, что статины снижают риск всех видов ишемического инсульта приблизительно на 21% (95% ДИ, 15–27%) (3, 13). Другими словами, при снижении уровня холестерина ЛПНП на каждые 10%

снижается риск инсульта на 15,6% (95% ДИ, 6,7–23,6%). Другой метаанализ исследований, в которых в сумме принимали участие 165792 пациента, продемонстрировал, что снижение на каждый 1 ммоль/л (39 мг/дл) уровня холестерина ЛПНП ассоциируется с уменьшением риска инсульта на 21,1% (95%ДИ, 6,3–33,5%;  $p=0,009$ ) (5).

Благоприятное влияние статинов на риск ишемического инсульта обусловлено способностью препарата замедлять прогрессирование или вызывать регресс атеросклероза. Метаанализ исследований по оценке эффективности статинов показал, что степень снижения уровня ХС ЛПНП обратно коррелирует с прогрессированием толщины комплекса интима-медиа (КИМ) (3). Кроме того, более выраженный эффект на толщину КИМ наблюдался при более интенсивной статинотерапии (4).

Эффект других липидоснижающих препаратов на риск инсульта не установлен. Ниацин повышает уровень ХС ЛПВП и снижает уровень липопротеина (а). Ниже представлены основные направления тактики ведения пациентов с дислипидемией, указанные в рекомендациях по первичной и вторичной профилактике инсульта Американской ассоциации сердца (АНА) (17, 18).

### Рекомендации по первичной и вторичной профилактике инсульта

1. Лечение статинами в дополнение к терапевтической модификации образа жизни с целевым уровнем холестерина в соответствии с рекомендациями NCEP (13, 16) рекомендуется в качестве первичной профилактики ишемического инсульта у пациентов с коронарогенными заболеваниями

**Таблица 1.** Алгоритм ведения пациентов в зависимости от риска сердечно-сосудистого заболевания и изменений в липидограмме (18)

Фактор	Цель	Рекомендации
0-1 СС ФР	ХС ЛПНП <160 мг/дл	Диета, контроль массы тела, физическая активность
		Медикаментозная терапия рекомендуется, если ХС ЛПНП остается $\geq 190$ мг/дл. Терапия при уровне ХС ЛПНП 160–189 мг/дл необязательна
2+ СС ФР и 10-летний риск ССЗ <20%	ХС ЛПНП <130 мг/дл	Диета, контроль массы тела, физическая активность. Медикаментозная терапия рекомендуется, если ХС ЛПНП остается $\geq 160$ мг/дл
2+ СС ФР и 10-летний риск ССЗ 10–20%	ХС ЛПНП <130 мг/дл, или ХС ЛПНП <110 мг/дл при необходимости	Диета, контроль массы тела, физическая активность. Медикаментозная терапия рекомендуется если ХС ЛПНП остается $\geq 130$ мг/дл (ХС ЛПНП <100 мг/дл в зависимости от ситуации)
ССЗ или эквивалентный риск ССЗ (10-летний риск >20%)	ХС ЛПНП <100 мг/дл, или ХС ЛПНП <70 мг/дл при необходимости	Диета, контроль массы тела, физическая активность. Медикаментозная терапия рекомендуется, если ХС ЛПНП остается $\geq 130$ мг/дл. Терапия при уровне ХС ЛПНП 70–129 мг/дл необязательна
Низкий уровень ХС ЛПВП	Не определена	Контроль массы тела и физическая активность. Как средство медикаментозной терапии следует рассматривать ниацин (никотиновая кислота) или фибраты у пациентов высокого риска с уровнем ХС ЛПВП <40 мг/дл
Липопротеид (а)	Не определена	Лечение других ФР АС у пациентов с ЛП (а). Ниацин (формула немедленного или замедленного высвобождения) до 2000 мг/день с целью снижения уровня ЛП(а), оптимально в сочетании с контролем гликемии и уровня ЛПНП
<p>Для скрининга дислипидемии тощаковый профиль ЛП (ХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП) должен определяться у пациентов с <math>\geq 2</math> ФР ССЗ (к которым относятся курение, АГ, уровень ХС ЛПВП &lt;40 мг/дл, ССЗ у родственников первой линии мужчин до 55 лет или у родственников первой линии женщин до 65 лет, возраст более 45 лет для мужчин или больше 65 лет для женщин) или уровень ХС ЛПНП у верхней границы нормы или выше. Скрининг на уровень ЛП(а) не рекомендуется на этапе первичной профилактики, за исключением (1) необъяснимое раннее сердечно-сосудистое событие у родственников первой линии или (2) известно, что у родственников первой линии повышен уровень ЛП(а). Эквивалентным ССЗ является СД или другие формы атеросклеротических заболеваний (заболевания периферических артерий, аневризма брюшной аорты или симптомное заболевание каротидных артерий).</p>		

**Примечание:** ХС – холестерин плазмы крови; АС – атеросклероз; АГ – артериальная гипертензия; ЛП(а) – липопротеид (а); ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; СД – сахарный диабет; СС ФР – сердечно-сосудистый фактор риска; ТГ – триглицериды.

ми сердца или у лиц высокого риска эквивалентного события, такого как СД (Класс I; Уровень доказательности A).

2. Производные фибратной кислоты (фибраты) могут быть показаны пациентам с гипертриглицеридемией, но их эффективность в первичной профилактике ишемического инсульта не установлена (Класс IIb; Уровень доказательности C).

3. Ниацин может быть рекомендован для пациентов с низким уровнем ХС ЛПВП или повышенным уровнем ЛП(а), но эффективность препарата в первичной профилактике ишемического инсульта у пациентов с вышеуказанными показателями не установлена (Класс IIb; Уровень доказательности C).

4. Лечение с помощью других липидоснижающих средств, таких как фибраты или секвестранты желчных кислот, ниацин и ферменты, может рекомендоваться пациентам, у которых не удалось достигнуть целевого уровня ХС ЛПНП с помощью статинов или статины не переносятся, но эффективность этих терапевтических подходов у пациентов с повышенным риском инсульта не установлена (Класс IIb; Уровень доказательности C).

5. Статинотерапия с интенсивным липидоснижающим эффектом рекомендуется для снижения риска инсульта и сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемическим инсультом или ТИА с признаками атеросклероза и уровнем ХС ЛПНП  $\geq 100$  мг/дл без признаков сердечно-сосудистого заболевания (Класс I; Уровень доказательности B).

6. У пациентов с ишемическим инсультом или ТИА в результате атеросклероза без установленных сердечно-сосудистых заболеваний резонно снижать уровень ХС ЛПНП на 50% или до целевого уровня ХС ЛПНП  $< 70$  мг/дл для достижения максимального эффекта (Класс IIa; Уровень доказательности B) (New recommendation) (3).

7. Пациентов с ишемическим инсультом или ТИА и повышенным уровнем ХС или сопутствующим заболеванием коронарных артерий следует вести согласно рекомендациям NCEP III, которые включают модификацию образа жизни, диету и медикаментозное лечение (Класс I; Уровень доказательности A).

8. Пациенты с ишемическим инсультом или ТИА и низким уровнем ХС ЛПВП могут быть кандидатами для лечения с помощью ниацина или гемфиброзила (Класс IIb; Уровень доказательности B) (6).

Большинство специалистов согласны с мнением, что эффективность статинов в профилактике инсульта может быть связана с благоприятным влиянием последних на функцию сосудистого эндотелия. Целостность и адекватная функция эндотелия являются основой сердечно-сосудистого здоровья. Нарушение функции эндотелия является наиболее ранним этапом в патогенезе атеросклероза. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) присутствует у пациентов с традиционными факторами риска атеросклероза, которые

включают гиперхолестеринемию, курение, СД и АГ до того, как они клинически себя проявят (11). ЭД очевидна у пациентов с атеросклерозом и / или различными ССЗ, а также у больных с септическим шоком, застойной сердечной недостаточностью, легочной гипертензией и преэклампсией. В целом, ЭД является прогностическим фактором и ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых событий в будущем (30).

Функция эндотелия ассоциируется со способностью к синтезу и выделению оксида азота – мощного вазодилатора, антиагреганта и модулятора иммунных и воспалительных реакций. Субстратом для синтеза оксида азота является аргинин. L-аргинин является полуэссенциальной аминокислотой, что означает: в организме образуется определенное количество аргинина в зависимости от потребностей. Тем не менее при определенных условиях увеличивается потребность в аргинине, которая покрывается либо диетой, либо с помощью специальных препаратов, содержащих L-аргинин. Современные исследования посвящены изучению эффективности аргинина в лечении гиперхолестеринемии, сердечно-сосудистых заболеваний, иммунодефицита, нарушения потенции, заживлении ран.

Обычно в организме вырабатывается достаточное количество аргинина, поэтому дополнительное употребление его не требуется, поскольку определенное количество аминокислоты поступает с такими пищевыми продуктами, как мясо, домашняя птица, свинина, соевые бобы, шоколад. С возрастом (после 55 лет), при значительной физической и умственной нагрузке, а также в период реконвалесценции потребность в аминокислоте может не покрываться естественными путями, что требует дополнительного введения L-аргинина извне.

Ряд исследований, которые проводились на животных и здоровых добровольцах, выявили, что аргинин влияет на уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП. Точный механизм, посредством которого L-аргинин влияет на уровень холестерина крови, не известен.

Гиперхолестеринемия оказывает негативное влияние на эндотелиальную функцию. А именно, при гиперхолестеринемии нарушается продукция / высвобождение оксида азота из эндотелиоцитов аорты, по экспериментальным данным на животных.

На модели кроликов с гиперхолестеринемией было продемонстрировано улучшение (нормализация) эндотелийзависимой вазодилатации (ЭВД), как после быстрого внутривенного введения, так и после энтерального применения L-аргинина (17, 18). В то же время препарат не влиял на ЭВД у здоровых кроликов контрольной группы. Применение Y-аргинина не оказывало влияния ни на эндотелийзависимую вазодилатацию, ни на реакцию сосудов на ацетилхолин или



нитроглицерин у кроликов с гиперхолестеринемией и животных контрольной группы. В одном небольшом исследовании кроликов кормили кормом с повышенным содержанием холестерина. Части животных в корм добавляли L-аргинин. ЭВД у кроликов, получавших L-аргинин, не отличалась от ЭВД здоровых животных, однако такой протективный эффект аминокислоты исчезал через 14 недель терапии. В дополнение к влиянию на сосудистую функцию, у животных с гиперхолестеринемией, принимавших L-аргинин, уменьшалась площадь атеросклеротической бляшки в брюшной аорте (2, 10).

L-аргинин улучшает эндотелиальную функцию у лиц с повышенным уровнем холестерина. Так, в исследовании Kawano H, et al. было показано, что L-аргинин у пациентов с гиперхолестеринемией оказывает не только положительное влияние на эндотелиальную функцию, но и проявляет свойства антиоксиданта. В исследовании изучалось влияние L-аргинина (30 г в час) на уровень тиобарбитуровой кислоты как показателя перекисного окисления липидов и ЭВД плечевой артерии у пациентов с гиперхолестеринемией в сравнении с раствором натрия хлорида. У пациентов с гиперхолестеринемией уровень тиобарбитуровой кислоты был повышен, а ЭВД снижена в течение введения раствора натрия хлорида по сравнению с группой контроля (лица без повышения уровня холестерина плазмы крови). Введение L-аргинина вызывало повышение показателя ЭВД плечевой артерии и снижение уровня тиобарбитуровой кислоты в группе пациентов с гиперхолестеринемией (с  $3,92 \pm 0,58$  до  $7,27 \pm 0,53\%$  ( $p < 0,01$ , анализ различий (ANOVA)), с  $7,74 \pm 0,46$  до  $5,71 \pm 0,35$  нмоль/мл ( $p < 0,01$  по ANOVA) соответственно), но не в контрольной группе (с  $7,74 \pm 0,40$  до  $8,21 \pm 0,47\%$ , с  $5,45 \pm 0,43$  до  $4,83 \pm 0,35$  нмоль/мл соответственно) (19).

В исследовании, в котором L-аргинин орально применяли в дозе 21 г/день в течение 4 недель у пациентов с гиперхолестеринемией, было выявлено улучшение ЭВД плечевой артерии в сравнении со здоровыми пациентами, у которых не было динамики (8). В ряде исследований было продемонстрировано, что L-аргинин позитивно влияет на функцию тромбоцитов на фоне гиперхолестеринемии, включая снижение агрегации тромбоцитов и адгезии моноцитов (1).

NG-мометил-L-аргинин и асимметричный диметиларгинин (АДМА) схожи по структуре с L-аргином и являются конкурентными антагонистами eNOS – фермента, с помощью которого из L-аргина образуется оксид азота в эндотелиоцитах (12, 20, 27). NG-мометил-L-аргинин вызывает ЭД как у животных, так и у людей (22). У людей концентрация в плазме АДМА в 10 раз больше, чем NG-мометил-L-аргина (9). Уровень в плазме крови АДМА повышен у пациентов с гиперхолестеринемией, триглицериде-

мией, гипергомоцистеинемией, инсулиновой резистентностью, почечной недостаточностью, СД 2-го типа и коронарным синдромом X (21). Повышенный уровень АДМА, как и соотношение L-аргинин/АДМА, ассоциируется с нарушением ЭВД плечевой артерии у пациентов с гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и гипергомоцистеинемией. Тем не менее в одном исследовании у мужчин со стабильной стенокардией отношение L-аргинин/АДМА не коррелировало с ЭД, определяемой по показателю ЭВД (28).

Так, в одном исследовании было показано, что у пациентов с повышенным уровнем холестерина в плазме крови был достоверно выше уровень АДМА, чем у лиц с нормальным уровнем холестерина крови. В то же время концентрация L-аргина у пациентов обеих групп не отличалась. Уровень АДМА обратно коррелировал с ЭД, измеренной по показателю ЭВД плечевой артерии. Внутривенная инфузия высоких доз L-аргина (14 г в течение 20 мин) улучшала эндотелиальную функцию у гиперхолестеринемических пациентов в отличие от плацебо. Это улучшение возникло без изменения уровня АДМА и не было повышением отношения L-аргинин/АДМА. После инфузии аргинина повышался уровень экскреции нитратов с мочой (15).

В рандомизированном исследовании F.Schulze et al. (2009) было выявлено, что на фоне диетотерапии у пациентов с гиперхолестеринемией добавление к терапии статинами (симвастатин 20 мг/сут) L-аргина (1,5 г/сут в течение 6 недель) приводило к статистически значимому снижению повышенного уровня триглицеридов плазмы крови в сравнении с монотерапией статинами (на  $140,5 \pm 149,2$  мг/дл и на  $56,1 \pm 85,0$  мг/дл;  $p = 0,048$  соответственно). Кроме того, было показано, что на фоне L-аргина вызванное статинотерапией повышение аспартат трансминазы и фибриногена было значительно реже и мягче. Следует отметить, что монотерапия L-аргином не влияла на липидный спектр крови исследуемых пациентов. Таким образом, было выявлено, что L-аргинин оказывает благоприятное влияние на липидный спектр крови у пациентов, принимающих симвастатин, особенно на уровень триглицеридов крови (25).

Таким образом, L-аргинин является препаратом выбора для терапии пациентов с дислипидемией с целью улучшения эффективности и переносимости проводимой терапии и других мероприятий по коррекции факторов риска ССЗ.

#### Литература

Спрашивайте в редакции.