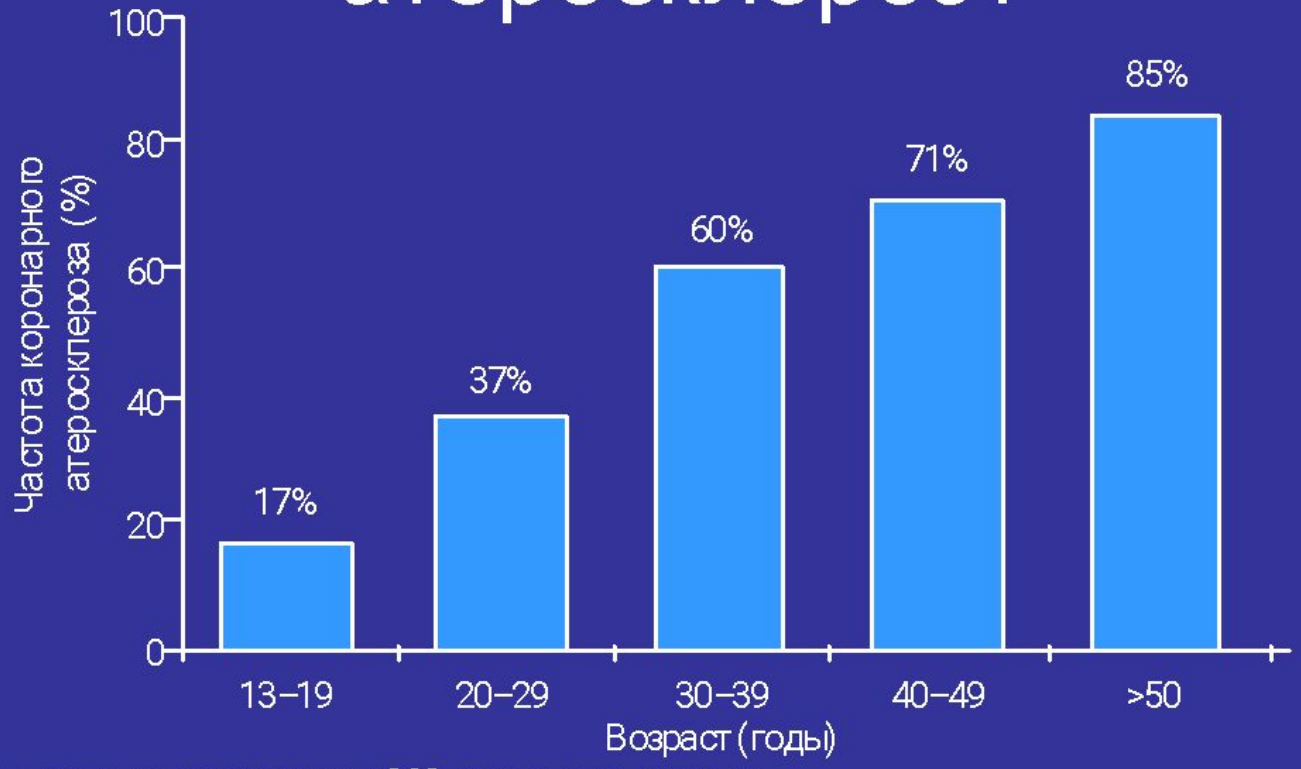
Семенова Елена Валерьевна
ассистент кафедры нефрологии и эфферентной терапии

Гиперлипидемия

Санкт-Петербург
2006г

Когда начинается атеросклероз?



Результаты исследования 262 донорских сердец.
Критерием наличия атеросклероза служило утолщение интимы >0.05 мм.

Tuzcu EM, et al. *Circulation*. 2001;103:2705-2710.

Основные липиды и липопротеиды

- **Липиды плазмы:**
  - **холестерин**
  - **триглицериды**
  - **фосфолипиды**
  - **жирные кислоты**

Холестерин

свободный

- **Холестерин - компонент всех клеточных мембран, необходим для синтеза стероидных и половых гормонов и образования желчных кислот.**
- **Входит в состав нервной ткани и всех клеточных мембран организма (в составе клеточных мембран холестерин находится в свободном состоянии).**
- **Холестерин синтезируется в печени и дистальной части тонкой кишки.**

этерифицированный

- **В плазме, клетках коры надпочечников, атеросклеротических бляшках холестерин находится в виде эфира (ХС+ЖК).**

Синтез холестерина

ацетил CoA

↓

ГМГ-КоА синтаза

СТАТИНЫ

ГМГ-КоА

3 Гидрокси – 3 Метил – глютарил Коэнзим А

ГМГ-КоА редуктаза

↓

мевалоновая кислота

↓

мевалонат пирофосфат

↓

изопентил пирофосфат

↓

геранил пирофосфат

↓

фарнезил пирофосфат

Убихиноны (антиоксидант) ← фарнезил пирофосфат → долихолы

Сквален синтаза

↓

сквален

↓

холестерин

Триглицериды

Триглицериды - эфиры жирных кислот и спирта глицерина, которые входят в состав различных липопротеинов, но преобладают в хиломикронах и ЛПОНП.

Синтезируются в печени, жировой ткани, тонкой кишке. Поступают в лимфатические сосуды в форме хиломикрон, затем через грудной лимфатический проток - в кровоток.

После приема жирной пищи повышается уровень триглицеридов. Нормализация уровня наступает через 12 часов.

Уровень натощак - истинный уровень триглицеридов.

- **Повышение уровня триглицеридов связано с повышением риска СС осложнений.**
- **Нормальный уровень триглицеридов <200мг/дл (2.3 ммоль/л)**
- **Очень высокий уровень триглицеридов (>1000мг/дл, 11.3 ммоль/л) повышает риск развития панкреатита.**

Жирные кислоты

мононенасыщенные — олеиновая

полиненасыщенные — линолевая, арахидоновая, эйкозапентаеновая, докозагексаеновая

насыщенные — пальмитиновая

Степень насыщенности зависит от числа двойных связей в составе ЖК

- **Синтезируются в организме из продуктов распада углеводов и поступают с пищей.**
- **ЖК этерифицируют ХС и глицерин.**
- **Насыщенные ЖК в жирах животного происхождения**
- **ненасыщенные ЖК (МНЖК и ПНЖК) в растительных маслах и рыбьем жире.**
- **В плазме крови ЖК в этерифицированном состоянии находятся в ТГ, эфирах ХС и ФЛ и транспортируются липопротеидами. В неэтерифицированном виде ЖК переносятся в комплексе с альбумином.**

Фосфолипиды

- Являются структурным компонентом клеточной стенки.

Липопротеиды:

Апобелки (Апо AII, Апо AIV, Апо CII), Апо Lp, Апо E, Апо B-100)

ХС

ТГ

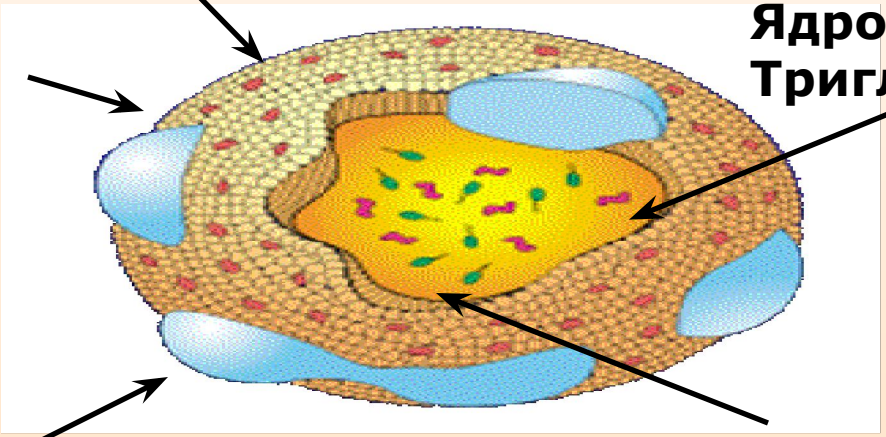
ФЛ

Все липиды транспортируются в плазме в виде липопротеидов

Структура липопротеидов

Ядро:
Свободный холестерин

Ядро:
Фосфолипиды



Ядро:
Триглицериды

Оболочка:
Аполипопротеины, осуществляют связь с рецепторами клеток

Ядро:
Эстерифицированный холестерин

Основные липопротеины:

- Хиломикроны
- ЛПОНП
- ЛПП
- ЛПНП - атерогенные ЛП
- ЛПВП - антиатерогенные ЛП

Основные типы липопротеидов

Хиломикроны	***Основная функция - перенос пищевых триглицеридов из кишечника в кровяное русло. Через 12 ч. голода не обнаруживаются.***
ЛПОНП (липопротеиды очень низкой плотности)	***Также преимущественно для переноса триглицеридов***
ЛПНП (липопротеиды низкой плотности)	***Перенос холестерина в клетку***
ЛПВП (липопротеиды высокой плотности)	***Ведущая роль в обратном транспорте холестерина – из клетки (из сосудистой стенки и макрофагов в печень)***

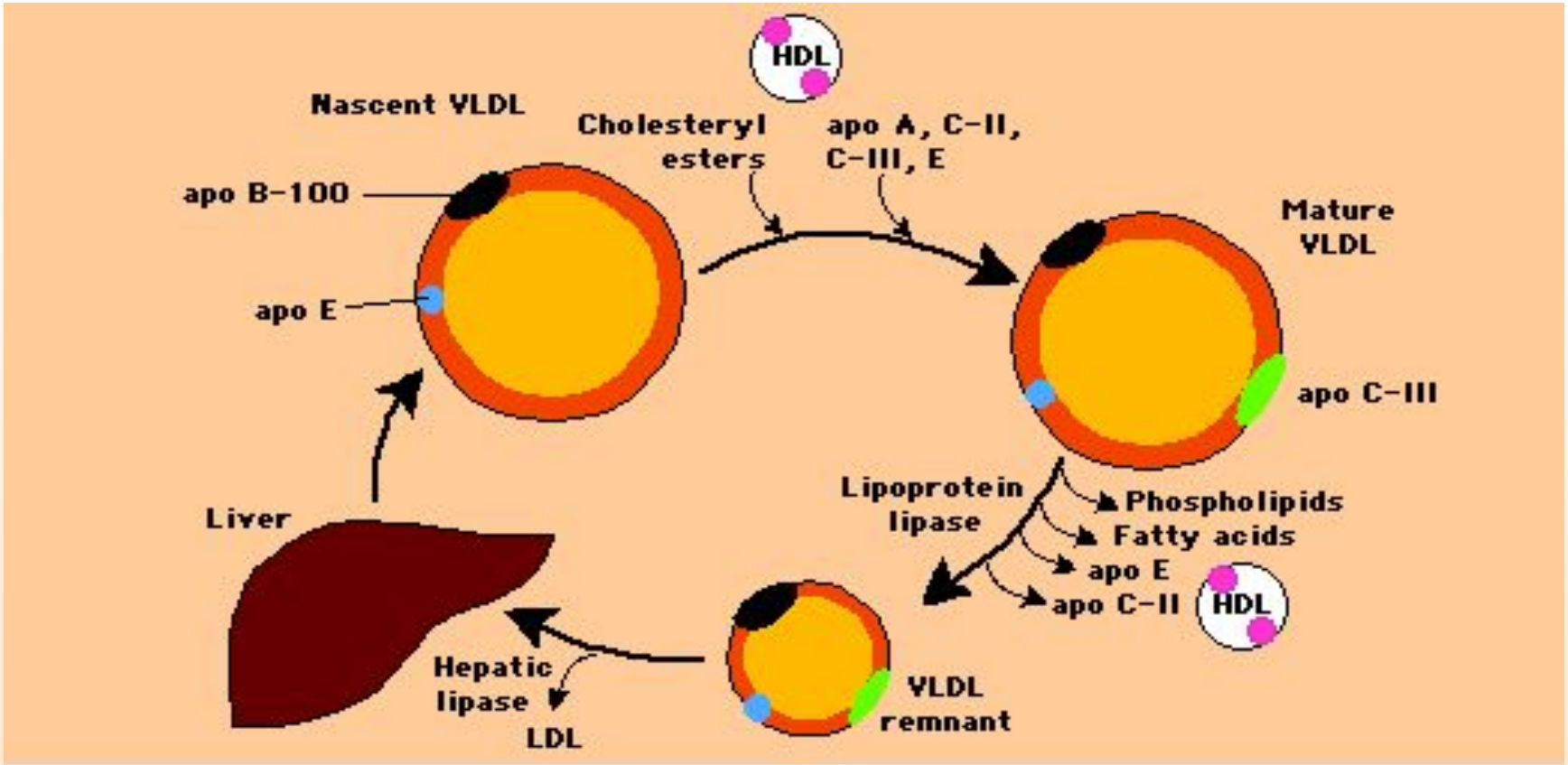
Эстерифицированный холестерин – липопротеиды низкой плотности (ХС ЛПНП)

- Основная мишень для гиполипидемической терапии

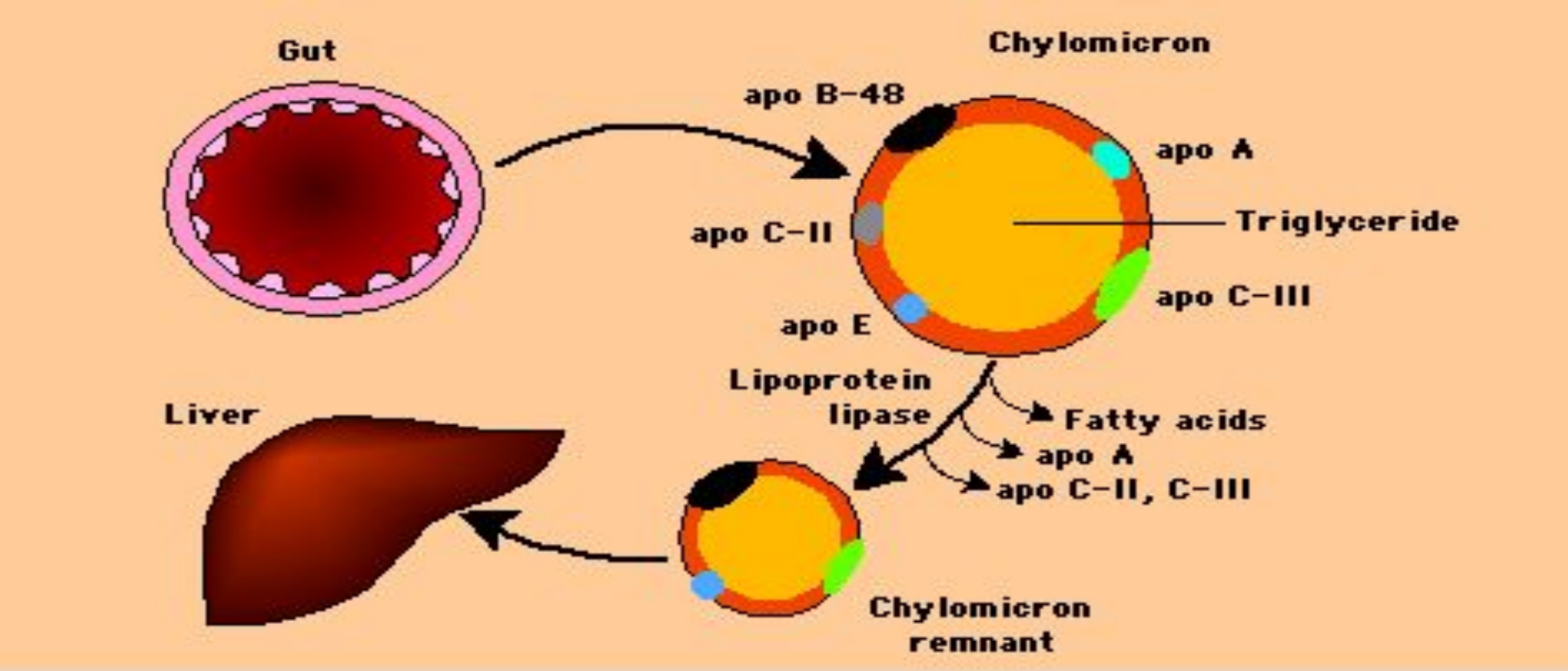
- Доказана корреляция его повышения с атеросклерозом и другими СС заболеваниями
  -повышение на 10% приводит к повышению СС риска на 20%

Эстерифицированный холестерин – липопротеиды высокой плотности (ХС ЛПВП)

- ХС – ЛПВП обладает защитными свойствами, снижая риск развития атеросклероза и коронарной болезни сердца
- Чем ниже уровень ХС-ЛПВП, тем выше риск развития атеросклероза и коронарной болезни сердца
  - Низкий уровень (<35мг/дл, 0.9ммоль/л) повышает риск
- Уровень ХС-ЛПВП обычно снижается при повышении уровня триглицеридов
- Уровень ХС-ЛПВП обычно снижается у курящих, больных с ожирением и физически неактивных больных



Endogenous pathway of lipid metabolism The endogenous pathway begins with the synthesis in the liver of nascent VLDL particles, containing apolipoproteins (apo) B-100 and E. Cholesteryl esters and other apolipoproteins, some of which are derived from HDL catabolism, are added to form the mature VLDL particle. The lipolytic action of lipoprotein lipase (for which apo C-II is the primary ligand) cleaves VLDL into smaller VLDL remnants that are enriched in apo B-100 and E. The remnants are either cleared by the LDL and remnant receptors in the liver or hydrolyzed by hepatic triglyceride lipase to yield LDL particles containing apo B-100.



Exogenous pathway of lipid metabolism In the intestinal cell, absorbed free fatty acids combine with glycerol to form triglycerides, and, to a lesser degree, absorbed cholesterol is esterified to form cholesteryl esters. These lipids are assembled as chylomicrons; the main apolipoprotein (apo) is B-48, but apo C-II and E are acquired as the chylomicrons enter the circulation. Apo C-II is a cofactor for lipoprotein lipase which makes the chylomicrons progressively smaller in part by hydrolyzing the core triglycerides and releasing free fatty acids. The chylomicron remnants that are cleared from the circulation by hepatic chylomicron remnant receptors for which apo E is a high-affinity ligand.

Поражение почек при гиперлипидемии

Гиперлипидемия

Наибольшее повреждающее действие на клубочки оказывает уровень общего холестерина сыворотки.

↑ОХС,
↑протеинурия,
↑количество склерозированных клубочков.

Повреждение капилляров клубочков и отложение липидов в мезангии

⇩

Мезангиальные клетки связывают и окисляют ЛПНП (перекисное окисление)

⇩

Стимуляция пролиферации мезангия

⇩

Развитие гломерулосклероза

Липопротеины осаждаясь в канальцах вызывают повреждение и склероз интерстиция → развитие ХПН.

Окисленные липопротеиды вызывают:

1. инфильтрацию мезангия моноцитами и макрофагами, которые продуцируют цитокины и ростовые факторы,
2. стимулируют синтез мезангиального матрикса и вещества базальной мембраны клубочков.
3. Уменьшается продукция защитных протеогликанов и коллагенолитических ферментов, регулирующих образование мезангиального матрикса, ослабляются фагоцитарные свойства мезангиоцитов → увеличение в мезангии макромолекул.
4. Выработку цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α, ТРФ-β (трансформирующий ростовой фактор)) → повреждение клубочка.

Гиперхолестеринемия

- Приводит к:
  - Увеличению внутриклубочкового давления (окклюзия капилляров клубочков липидными депозитами, пенистыми клетками уменьшает клубочковую фильтрацию, что ведет к повышению как системного давления, так и внутриклубочкового в интактных нефронах → гломерулосклероз).

При гломерулосклерозе липидные включения обнаруживают в мезангии мезангиальных клетках, подоцитах, макрофагах, инфильтрирующих мезангий.

Мезангиальные клетки имеют рецепторы к ЛПНП, захватывают и накапливают ЛПНП в соответствии с потребностями клеток в холестерине, который используется для синтеза мембран пролиферирующих клеток.

При накоплении липидных включений клетка приобретает вид «пенистой».

Интерстициальные пенистые клетки образуются путем захвата фильтрующихся липидов эпителиальными клетками канальцев с проникновением их в интерстиций.

Липопротеиды, отложившиеся в базальной мембране клеток, связывают отрицательно заряженные глюкозоаминогликаны и нейтрализуют отрицательный заряд ГБМ, повышая ее проницаемость для белков.

Патогенез нефротической гиперлипидемии

1. Теория гипоальбуминемии: Гипоальбуминемия → ↓онкотического давления и вязкости плазмы → стимуляция синтеза в печени белка и липопротеинов при НС → белок теря-ется с мочой, а гиперлипопротеинемия сохраняется.
2. Протеинурия → ↑синтеза липопротеинов.

Гиперлипидемия при нефротическом синдроме

- Повышение печеночной продукции ХС;
- Снижение катаболизма ЛПНП (снижение активности ЛПНП рецепторов);
- Выведение с мочой ЛПВП (т. к. низкомолекулярные). Изменение субфракций ЛПВП (↓ ЛПВП$_2$, ↑ЛПВП$_3$, апоС$_1$ и апоС$_2$).

ОХС ↑ > 9,0 ммоль/л

ТГ ↑ 2,0-2,7 ммоль/л (по мере прогрессирования НС)

ЛПВП чаще нормальное или ↓

↑ ЛПНП и ЛПОНП (по мере прогрессирования НС)

реже

ГЛ у больных с различными нефропатиями ускоряет прогрессирование ПН (зависит от уровня ОХС, ТГ, ЛПОНП, апо-В и ЛПВП).

Патогенез нефротической гиперлипидемии

3. Гиперлипидемическое действие иммунодепрессантов (циклоспорин А, такролимус).

механизм: нарушение контроля печенью обмена ЛПНП, нарушение синтеза желчных кислот или захват рецепторов низкой плотности циклоспорином.

Гиперлипидемическое действие ГКС - сведения разноречивые.

«Почечная» выживаемость у больных ХГН при наличии гиперхолестеринемии (через 6 -12 месяцев персистирования НС)

- **ОХС в дебюте НС более 300 мг/дл достоверно связан с развитием ХПН;**
- **Увеличение ОХС до 300 мг/дл повышает риск ССО в 4 раза.**
- **Гиперхолестеринемия при НС в течение 6 мес. снижает 5- летнюю «почечную» выживаемость с 97 до 60 %**
- **Гиперхолестеринемия при НС в течение 12 мес. снижает 5-летнюю «почечную» выживаемость с 90 до 62 %.**

Гиперлипидемия при **сахарном** диабете

Характеризуется повышением ТГ и снижением концентрации ЛПВП

Гипергликемия

↓

Гликозилированные ЛПНП

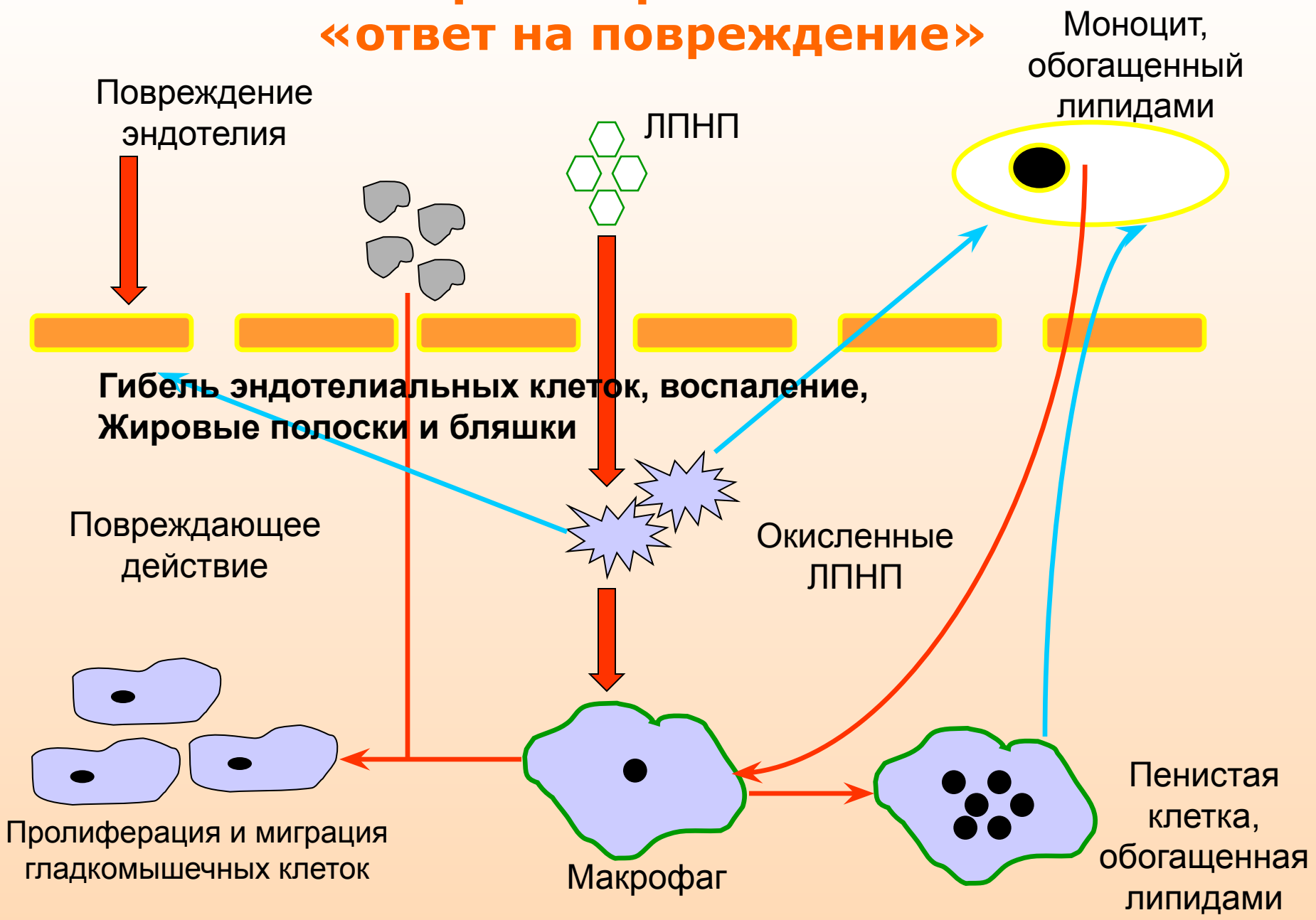
↓

Вследствие замедленного метаболизма гликозилированные ЛПНП подвержены окислению

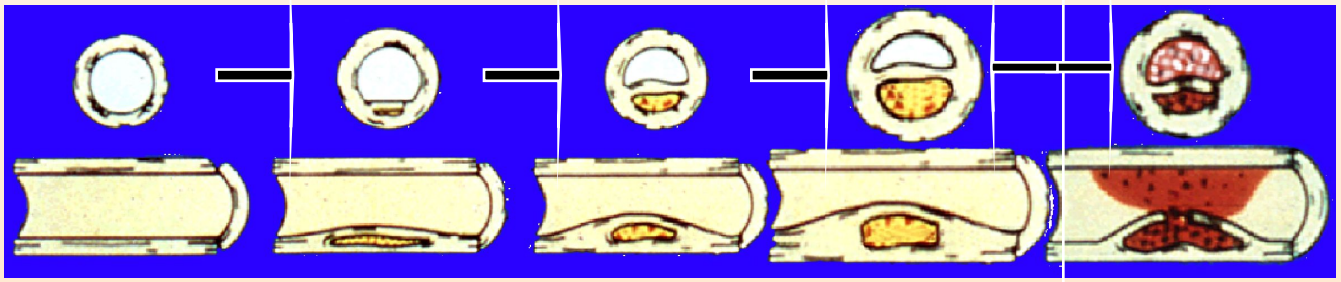
↓

Окисленные ЛПНП → связываются мезангиальными клетками →…... → диабетическая нефропатия.

Развитие атеросклеротической бляшки - «ответ на повреждение»



Атеросклероз: прогрессирующий процесс



Нестабильная стенокардия

ИМ

Коронарная смерть

Инсульт

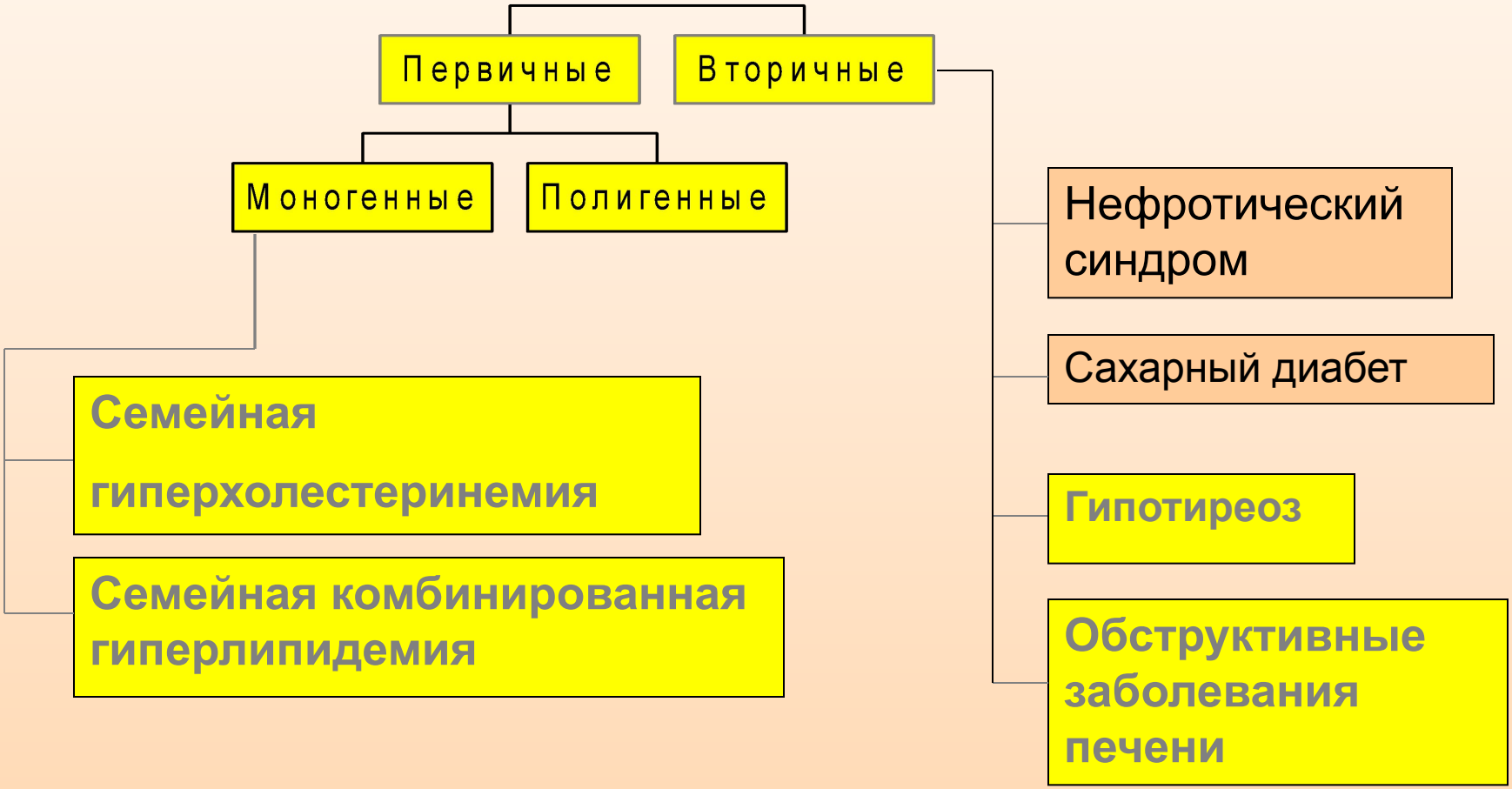
Заболевания периферических артерий

Процесс повреждения мезангиальных клеток аналогичен таковому при атеросклерозе (пролиферация и разрастание соединительно-тканных структур и накопление липидных депозитов).

Возраст

Courtesy of P Ganz.

Классификация гиперлипидемий по причинам развития



Лечение почечной гиперлипидемии

- Диета
- Коррекция веса

0 + (рост - 150) x 0,75 + (возраст - 21)/ 4

50 + (рост - 150) x 0,32 + (возраст - 21)/ 5

разница между фактическим и расчетным = избыточная масса тела

- Физическая активность
- Прекращение курения

Лечение почечной гиперлипидемии

- Медикаментозное лечение:
  - статины - ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (симвастатин, ловастатин, аторвастатин), + Пробукол - антиоксидант.
  - секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы - холестирамин, колестипол;
  - энтеросорбенты ХС;
  - препараты усиливающие метаболизм ТГ (активация липопротеидлипаз плазмы и печени; ферментов, регулирующих гидролиз ХМ, ЛОНП, повышение концентрации ЛПВП, вследствие синтеза апо AI и AII) - фибраты (клофибрат, безафибрат, фенофибрат).
  - препараты никотиновой кислоты снижают выработку ЛПНП и ЛПОНП (никофураноза, аципинокс, эндурацин);
  - Препараты на основе ω-3 полиненасыщенных жирных кислот (рыбий жир, эйконол, полиен, омакор).
- Экстракорпоральное удаление ЛПНП (при неэффективности вышеуказанного).

Целевые уровни липидов
Европейские Рекомендации

	ммоль/л	мг/дл
ХС	<5	<194
ХС ЛПНП	<3	<116
ТГ	<2	<177
ХС ЛПВП	>1	>40

Индекс атерогенности (**охс-хслпвп/хс лпвп)**

- менее 4 ммол/л

Целевые уровни липидов
Американские Рекомендации

	мг/дл	ммоль/л
ХС	<200	<5,2
ХС ЛПНП	<100	<2,6
ТГ	<200	<2,3
ХС ЛПВП	>40	>1,0

** NCEP – U.S. National Educational Program*

Статины: механизм действия

- **ГМГ-КоА редуктаза регулирует скорость синтеза ХС**
- Статины подавляют активность ГМГ-КоА редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы)

↓

- Снижается пул ХС в клетках печени

↓

- Увеличивается экспрессия рецепторов к ЛПНП на поверхности гепатоцитов и во внепеченочных тканях

↓

- Стимулируется захват ЛПНП и ЛПОНП рецепторами

↓

- Снижается уровень ХС, ХС ЛПНП, ТГ, повышается уровень ХС ЛПВП

Эффекты статинов

Гиполипидемические свойства

ХС ЛПНП ↓ 20-60% ХС ЛПВП ↓ до 15% ТГ ↓ до 20%

Плеотропные эффекты

- **Стабилизация атеросклеротических бляшек**
  - **Уменьшение липидного ядра**
  - **Уменьшение числа воспалительных элементов бляшки**
- **Улучшение эндотелиальной функции (сосудорасширяющий и антиаритмический эффекты).**
- **Подавление клеточных реакций воспаления, снижение наклонности к тромбообразованию.**
- **Антипролиферативный**
- **Регресс гипертрофии ЛЖ**
- **Иммунодепрессивный**
- **Снижение насыщения желчи ХС.**

Статины

- Снижают уровень липидов в крови;
- Уменьшают накопление липидов в почечной ткани
- угнетают пролиферацию мезангиальных клеток и развитие гломерулосклероза.

Классификация статинов

Естественные и синтетические статины.

Естественные статины – ловастатин, правастатин, полусинтетический симвастатин - получают путем ферментации грибков. «Естественные» статины в своей структуре имеют лактоновое кольцо, которое при катаболизме этих препаратов в печень гидролизуется с образованием активной формы препарата.

Синтетические статины - статины, полученные синтетическим путем – флувастатин, аторвастатин, и розувастатин.
Синтетические (искусственные) статины поступают в организм уже в активной форме в виде натриевой (флувастатин) или кальциевой соли (аторвастатин и розувастатин) и обладают повышенной ингибирующей активностью в отношении ГМГ-Ко-А редуктазы, ключевого фермента биосинтеза холестерина у человека.

Основные завершенные долгосрочные исследования с применением статинов

ИБС/высокий уровень холестерина, симвастатин 20 мг 1 раз/день (-34% ОИМ)

ИБС/средний и высокий уровень холестерина, правастатин 40 мг 1 раз в день (-29% ОИМ)

ИБС/средний уровень холестерина, правастатин 40 мг 1 раз (-23% ОИМ)

Нет ИМ/высокий уровень холестерина, правастатин 40 мг 1 раз в день (-31% ОИМ)

Нет ИБС/средний уровень холестерина, ловастатин 40 мг 1 раз в день (-40% ОИМ)

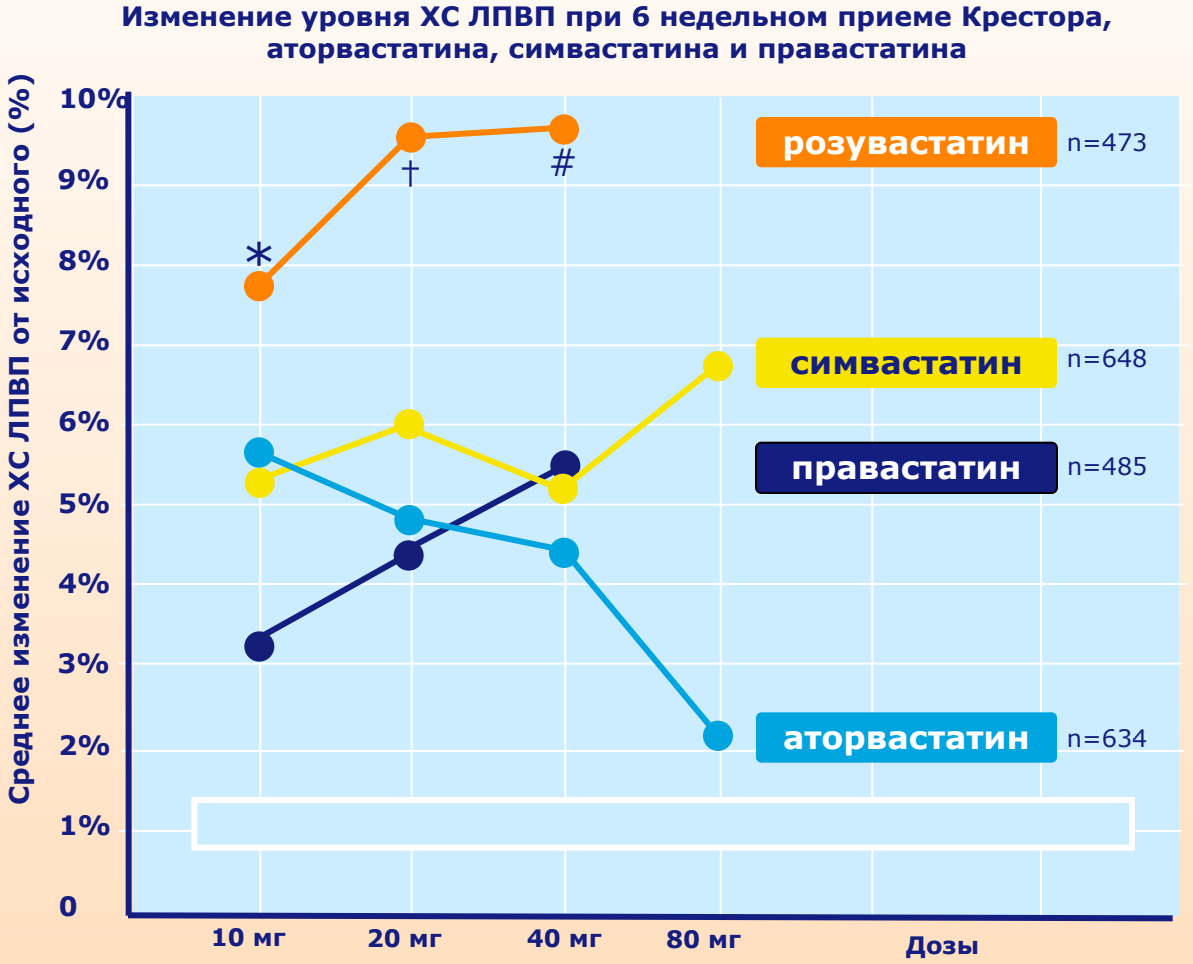
Фармакокинетика статинов

	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин	Правастатин
Метаболизм системой P450	**Нет**	**Да**	**Да**	**Нет**
Активные метаболиты	**Нет**	**Да**	**Да**	**Нет**
Путь выведения	**Почки / печень**	**Преим. печень**	**Почки / печень**	**Почки / печень**
Гидрофильные	**Да**	**Нет**	**Нет**	**Да**
Гепатоселективность	**Да**	**Да**	**Да**	**Да**
Биодоступность (%)	**20**	**14**	**<5**	**17**
Период полувыведения* (часы)	**19**	**14**	**1.9**	**77**

*Период полувыведения субстанций и активных метаболитов.

CRESTOR (Rosuvastatin calcium) Prescribing Information. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2003. Atorvastatin Prescribing Information 2002, Pfizer Inc, NY, NY; Simvastatin Prescribing Information, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ; Pravastatin Prescribing Information 2003, Bristol-Meyers Squibb Company, Princeton, NJ.

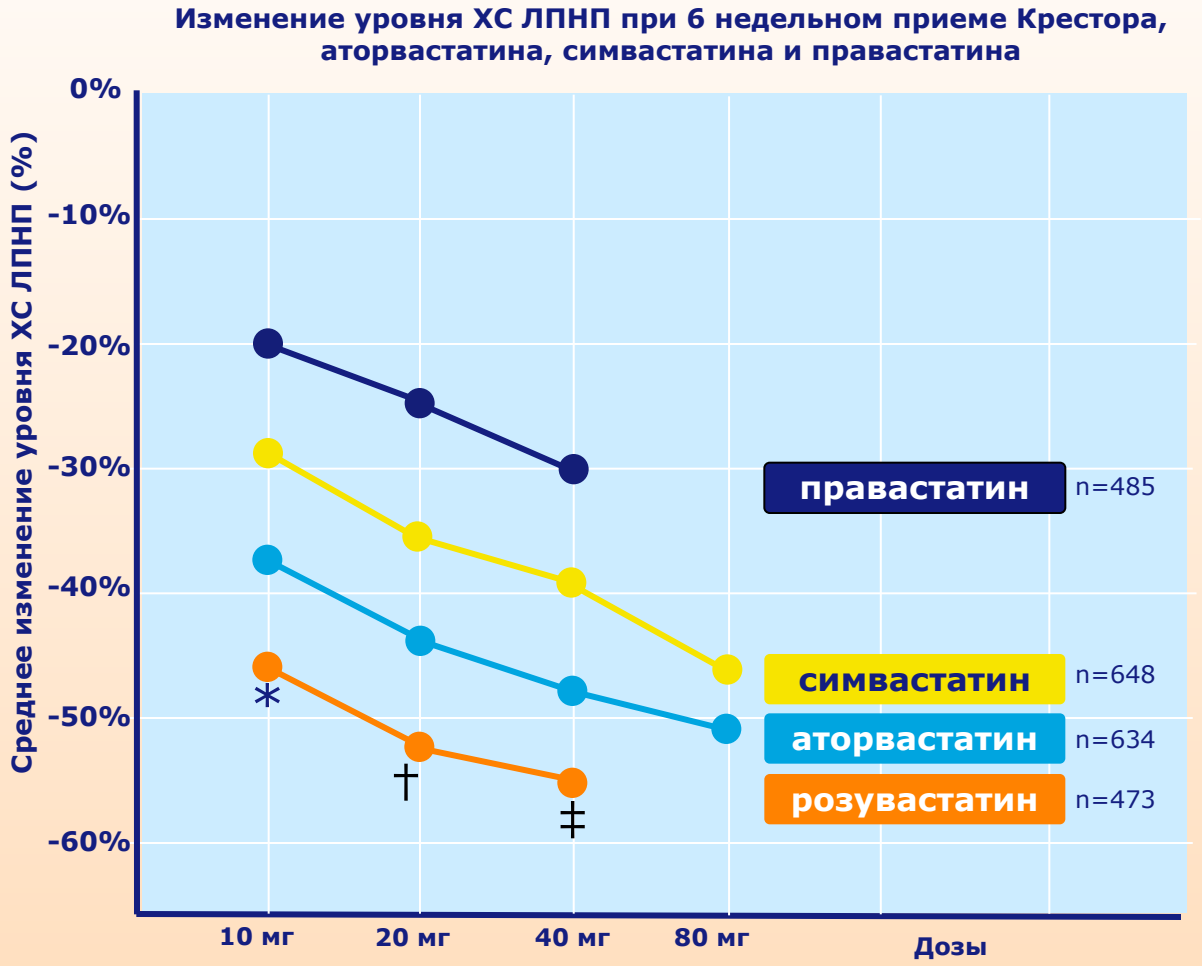
Повышение уровня ХС ЛПВП при применении статинов во всем диапазоне доз



* p<0.002 розувастатин 10 мг vs правастатин 10 мг
† p<0.002 розувастатин 20 мг vs аторвастатин 20, 40 и 80 мг; симвастатин 40 мг; правастатин 20 и 40 мг
\# p<0.002 Крестор 40 мг vs аторвастатин 40 и 80 мг; симвастатин 40 мг; и правастатин 40 мг

Adapted from Jones PH et al. *Am J Cardiol* 2003;92:152–160

Снижение уровня ХС ЛПНП при применении статинов во всем диапазоне доз



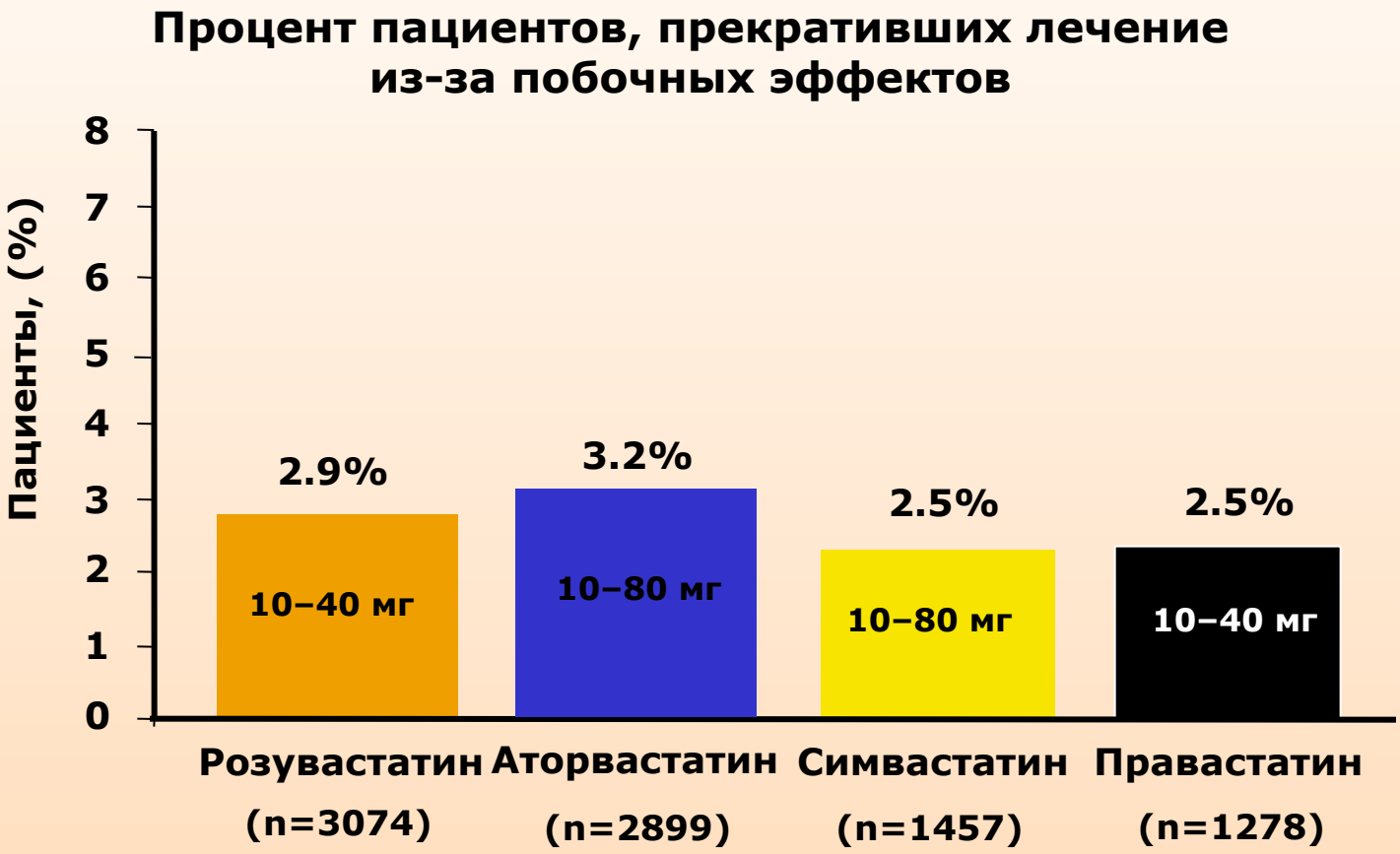
*p<0.002 vs аторвастатин 10 мг; симвастатин 10, 20, 40 мг; правастатин 10, 20, 40 мг

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

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

Adapted from Jones PH et al. *Am J Cardiol* 2003;92:152–160

Прекращение лечения из-за нежелательных эффектов



Brewer HB. *Am J Cardiol* 2003;92(Suppl):23K–29K

Крестор. Способ применения и дозы

- Стартовая доза 10 мг
  - Для всех пациентов (ранее не принимавших статины и переведенных с любых доз других статинов)
- В среднем 80% пациентов на фоне приема Крестора в дозе 10 мг достигают целевого уровня ХС ЛПНП
- В случае необходимости доза может быть увеличена до 20 мг через 4 недели
- Увеличение дозы до 40 мг проводится у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, у которых не достигнут желаемый результат при приеме 20 мг препарата.
- Максимум эффекта ХС ЛПНП достигается в течение 4 недель
  - Значимый (90%) эффект уже через 2 недели применения
- Крестор назначается один раз в день, в любое время дня, вне связи с приемом пищи