

«Школа для эндокринологов и кардиологов...»

г. Курган

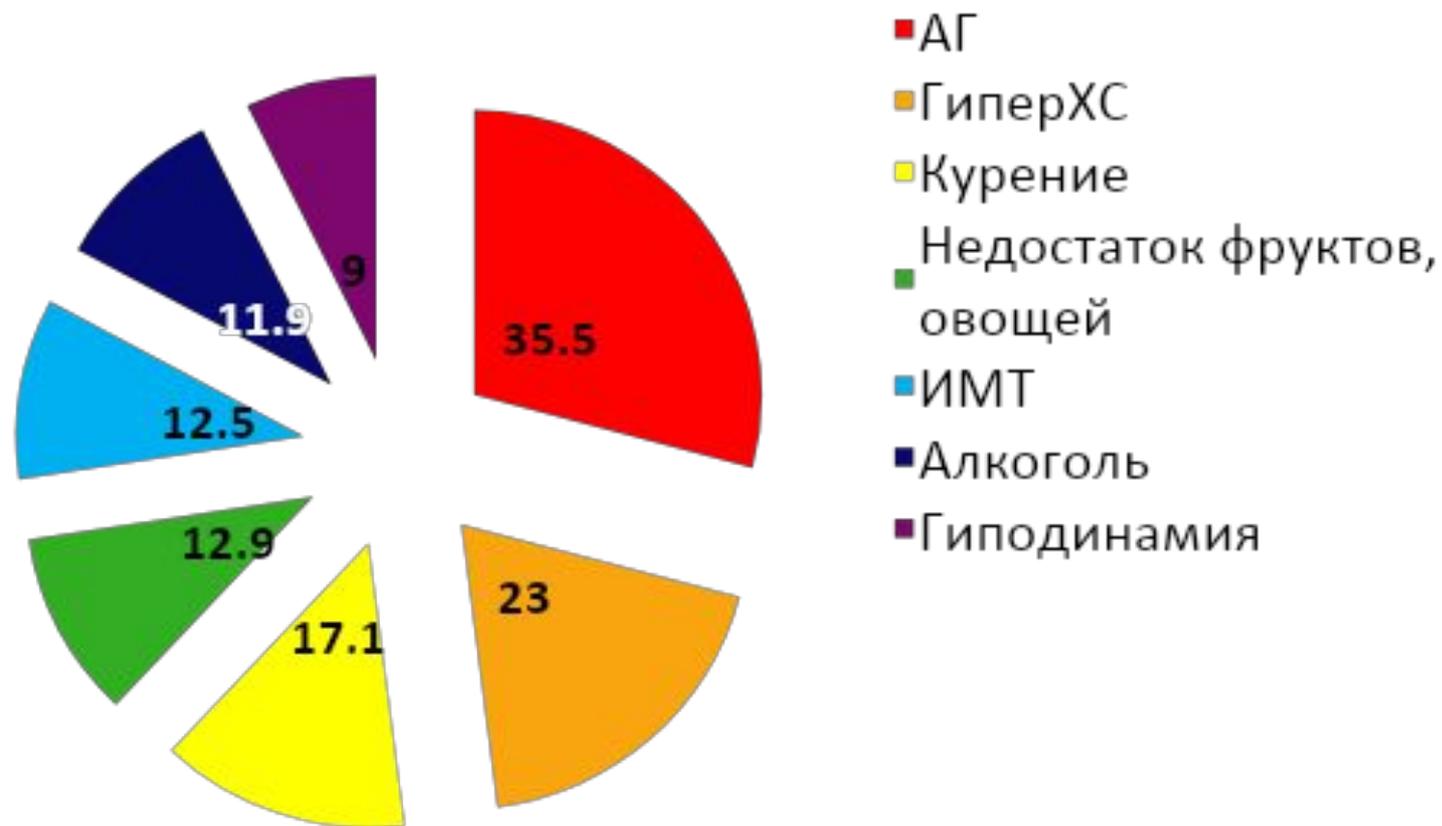
6 октября 2021

**Практические аспекты применения
ингибиторов PCSK-9 у пациентов
высокого и очень высокого сердечно-
сосудистого риска: кому, когда, где и
как?**

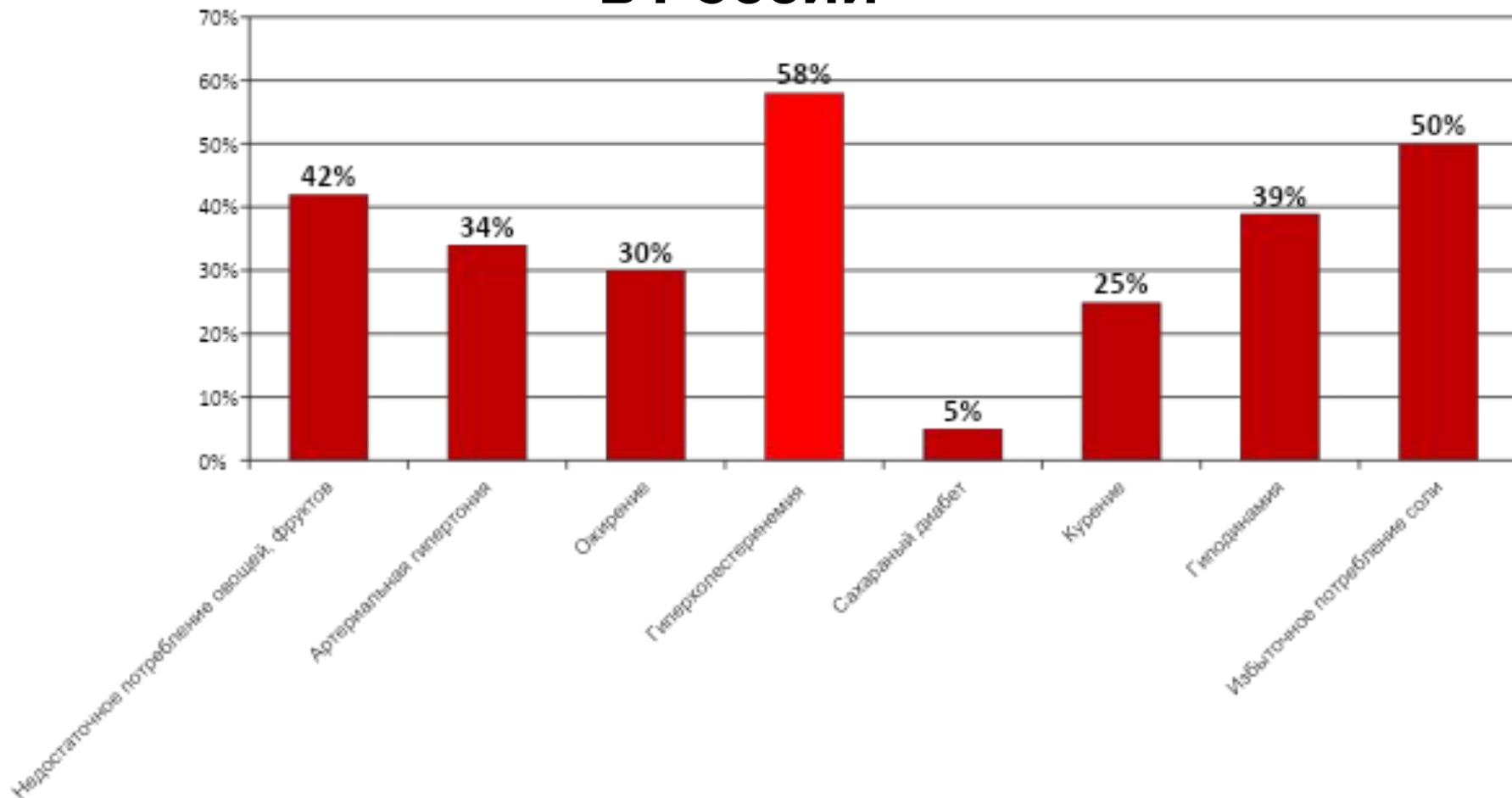
Михайлов Е.В.

**к.м.н., доцент кафедры Поликлинической терапии
и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ,
главный нештатный кардиолог ЮУрДЗ**

Вклад 7 ведущих факторов риска в преждевременную смертность (Россия)



Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в России^{1,2}



1. Адаптировано из Муромцева Г.А. и соавт. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг.

2. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13(6): 4-11
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>

Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации, VII пересмотр

Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА)

Российское кардиологическое общество (РКО)

Российская диабетическая ассоциация (РДА)

Для цитирования: Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020;1(38):7-42. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002

Классификация дислипидемий

- Понятие ДЛП включает широкий спектр нарушений липидного обмена. Это состояния, когда концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы и могут быть как приобретенными (**вторичными**), так и наследственными (**первичными**) [3]. ДЛП классифицируют в зависимости от того, уровень каких именно липидов и липопротеидов выходит за пределы нормы. Крайне важно дифференцировать первичные и вторичные ДЛП, так как в этих случаях принципиально отличается тактика лечения. **Основными причинами вторичных ДЛП являются СД, гипотиреоз, хроническая болезнь почек (ХБП).**

Распространенность гипотиреоза

- Врожденный гипотиреоз встречается с частотой 1 случай на 5 тысяч новорожденных
- Распространенность манифестного первичного гипотиреоза в популяции составляет 0,2 - 1% (у женщин – 1,5 - 2%, у мужчин – 0,2%, среди лиц старше 60 лет – у 6% женщин и у 2,5% мужчин).
- **Латентный первичный гипотиреоз** встречается у 10-20% населения (7-10% среди женщин и 2-3% среди мужчин, у лиц старше 70 лет – у 14%.) Латентный гипотиреоз – повышен уровень ТТГ при нормальном Т4, клинические симптомы отсутствуют.
- За 1 год 5% случаев латентного (субклинического) гипотиреоза переходит в манифестный.

Классификация ГЛП, принятая ВОЗ

Фенотип	Синоним	Повышение уровня липопротеидов в плазме	Повышение уровня липидов плазмы	Атерогенность	Частота (%) в структуре ДЛП
I	Гиперхиломикронемия	ХМ	ТГ и ХС	+	< 1
II	A Гиперхолестеринемия	ЛНП	ХС	+++	10
	B Комбинированная гиперлипидемия	ЛНП, ЛОНП	ХС и ТГ	+++	40
III	Дисбеталипопротеидемия	ЛПП	ТГ и ХС	+++	< 1
IV	Гипертриглицеридемия	ЛОНП	ТГ	+	45
V	Смешанная гиперлипидемия	ХМ, ЛОНП	ТГ и ХС	+	5

Примечания: ХМ – хиломикроны; ХС – холестерин; ТГ – триглицериды; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПП – липопротеиды промежуточной плотности; ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности.

Классификация дислипидемий

- Рекомендации НОА, РКО 2012 года (V пересмотр):
«...Классификация ВОЗ не служит инструментом для постановки диагноза, но позволяет врачу определить риск развития атеросклероза в зависимости от типа гиперлипидемии».

Скрининг на дислипидемию

- Выявление ФР, включая ДЛП, нужно проводить у мужчин, достигших 40 лет, и женщин, достигших 50 лет или после наступления менопаузы. **Однако, при СД, отягощенной наследственности, скрининг следует проводить у мужчин и женщин с 20 лет.** Образцы крови для анализа липидов обычно берутся натощак, однако последние исследования говорят о том, что колебания концентрации липидов плазмы крови, за исключением триглицеридов (ТГ), существенно не зависят от приема пищи и поэтому **для скрининга забор крови можно проводить не натощак** [6, 7].

Скрининг на дислипидемию

- Наиболее распространенным способом определения ХС ЛНП в клинических лабораториях является расчетный. В этом случае определяют концентрации ХС и ТГ в сыворотке крови и концентрацию ХС ЛВП в супернатанте после преципитации ЛП, содержащих апоВ (ЛОНП и ЛНП), и вычисляют уровень ХС ЛНП по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛНП (в мг/дл)} = \text{общий ХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/5$$

$$\text{ХС ЛНП (в ммоль/л)} = \text{общий ХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$$

Скрининг на дислипидемию

- Формула Фридвальда не применяется при высоких ТГ > 4,5 ммоль/л (> 400 мг/дл). В настоящее время разработаны прямые методы выделения ЛНП [5].
- ***У лиц с концентрацией ТГ > 4,5 ммоль/л, III типом ГЛП и СД 2 типа – анализ крови нужно брать натощак [8].***

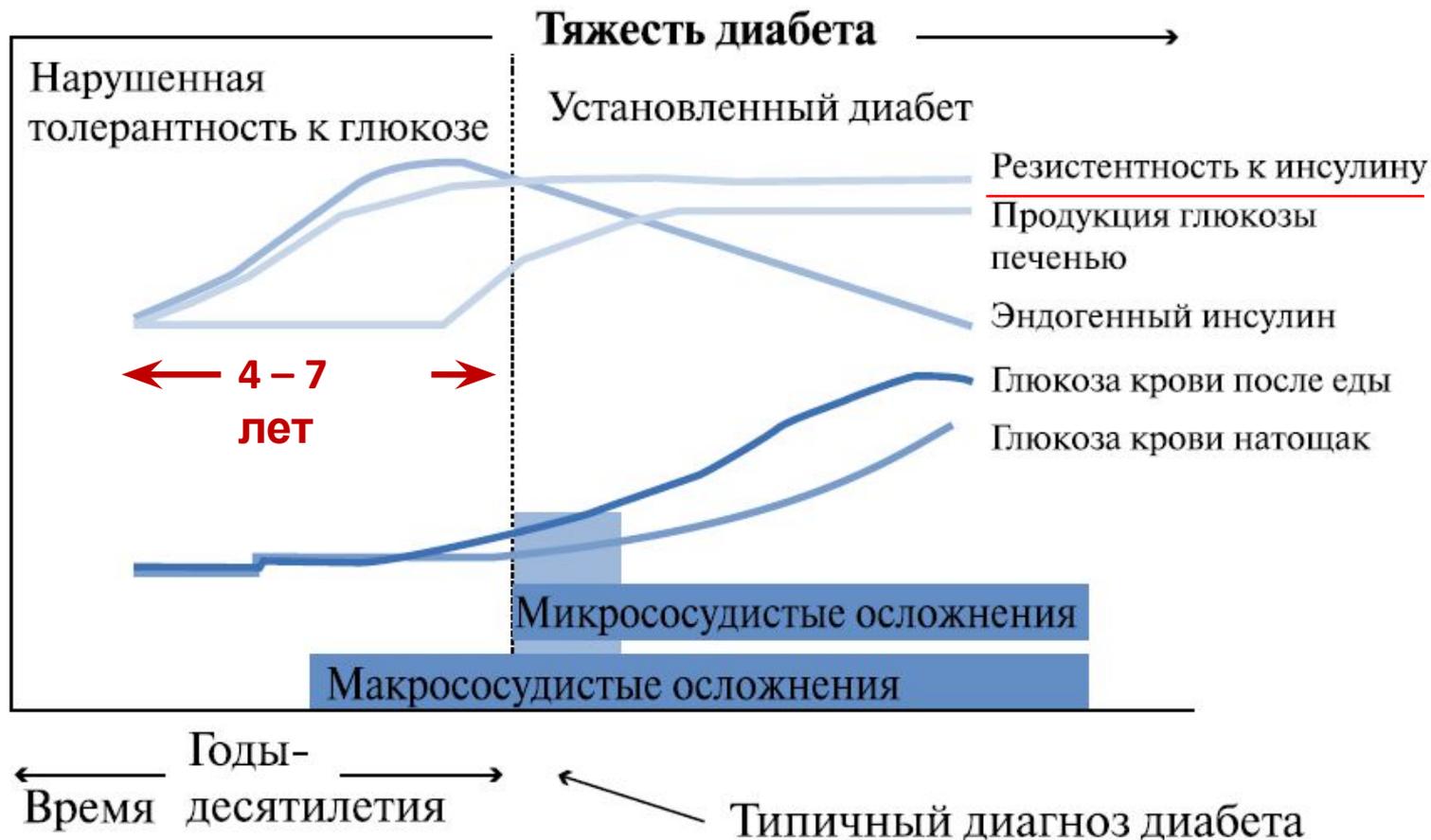
Факторы риска развития и прогрессирования атеросклероза

Факторы риска		класс	уровень
		С	Ь
Возраст	Мужчины > 40 лет, женщины > 50 лет или с ранней менопаузой	I	С
Курение	Вне зависимости от количества	I	С
Артериальная гипертония	АД \geq 140/90 мм рт. ст. или постоянный прием гипотензивных препаратов	I	С
Сахарный диабет 2 типа	Глюкоза натощак > 6,1 и 7,0 ммоль/л (капиллярная и венозная кровь соответственно)	I	С
Раннее начало ИБС у ближайших родственников (отягощенная наследственность)	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте < 55 лет, у женщин < 60 лет	I	С

Факторы риска развития и прогрессирования атеросклероза

Факторы риска		класс	уровень
Семейная гиперлипидемия по данным анамнеза	IIa, IIb	I	C
Абдоминальное ожирение	Окружность талии: у мужчин \geq 94 см, у женщин \geq 80 см	I	C
Хроническое заболевание почек	Снижение скорости клубочковой фильтрации $<$ 60 мл/мин	I	C
Ожирение	Повышение ИМТ $>$ 25 кг/м ²	I	C

Гликемический континуум и сердечно-сосудистые заболевания

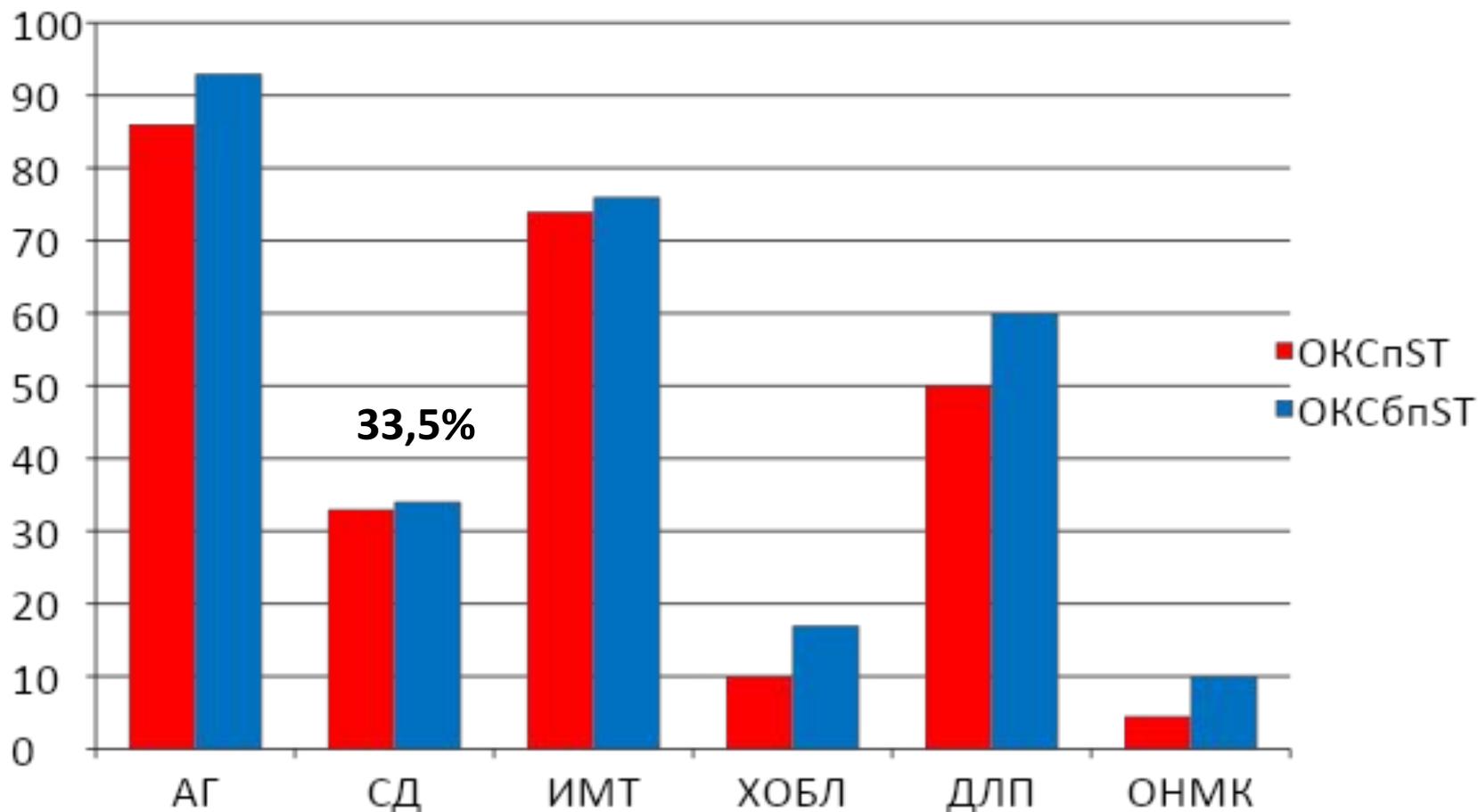


Развитие СД 2 типа и ИБС

При СД в 2-4 раза повышается риск возникновения сердечно-сосудистых расстройств, которые у лиц с СД 2 типа обуславливают 75% общей заболеваемости и смертности.



Коморбидная патология среди умерших от ОКС (n=168, НУЗ ДКБ на ст. Челябинск)



СД и ИБС

- По данным 3-го Национального исследования здоровья и питания в США, 69% больных диабетом имеют нарушения липидного обмена. Основными факторами риска, определяющими раннее развитие ИБС у больных СД 2 типа, являются:
 1. Дислипидемия, которая при СД 2 типа встречается в 2 раза чаще, чем без него.
 2. Артериальная гипертензия, которая при СД 2 типа встречается в 3 раза чаще, чем без него.
 3. Специфические факторы риска: гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия.

ДЛП при СД

- У больных СД 2 типа ДЛП часто сопровождается количественными и качественными нарушениями содержания и обмена ЛП. Наиболее распространенными расстройствами являются **ГТГ и снижение уровня холестерина ЛПВП**. При СД 2 типа преобладают **мелкие плотные гранулы ЛПНП**, повышающие риск атеросклероза, поскольку они быстрее проникают через стенки сосудов, чем обычные частицы ЛПНП. Кроме того, мелкие плотные частицы обладают повышенной чувствительностью к окисляющим соединениям, а сродство их связывания с рецепторами ЛПНП ниже по сравнению с промежуточными или «легкими» формами ЛПНП.

ДЛП при СД 2 типа

- Характерной особенностью нарушений липидного обмена при СД 2 типа является: повышение уровня ТГ, снижение уровня ЛПВП, преобладание в крови мелких плотных частиц ЛПНП, погранично высокий уровень ЛПНП (130-159 мг/дл) - так называемая диабетическая дислипидемия (S.Grundv, 1997).).
Концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у больных СД **практически не отличается от таковой у лиц без данного заболевания.**

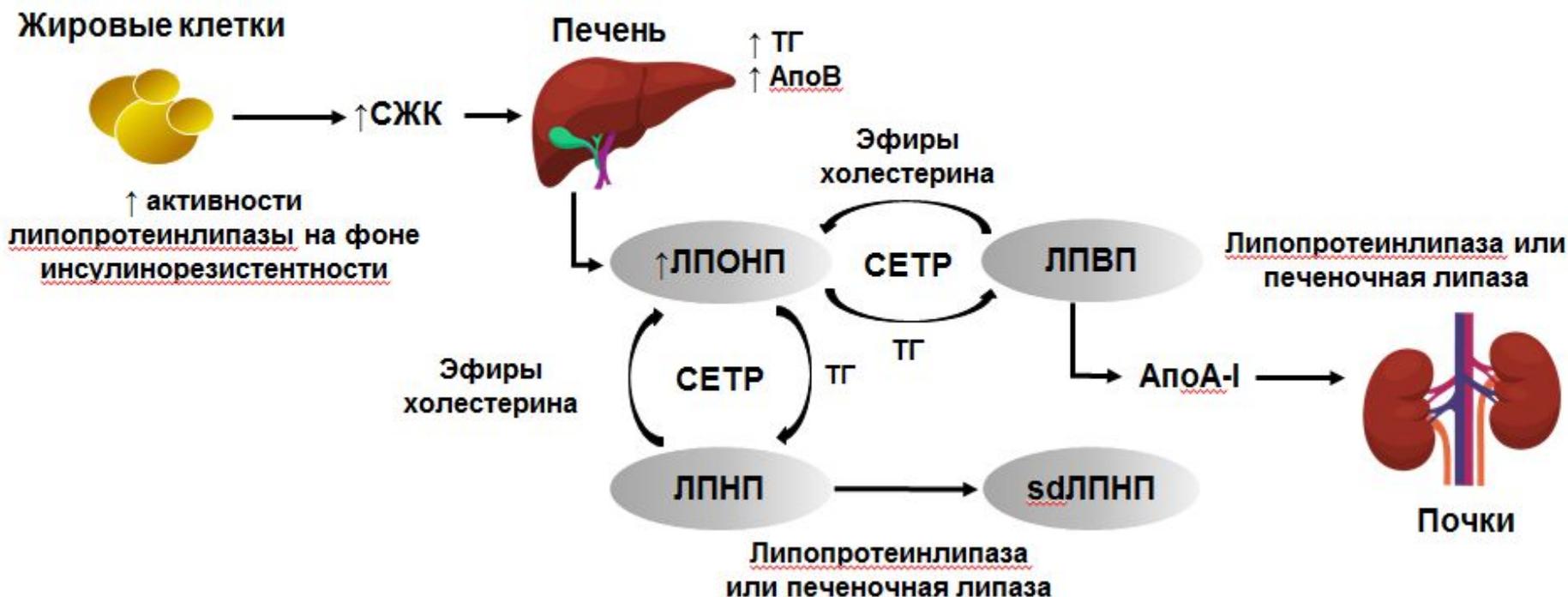
ДЛП при СД 2 типа

- Диабетическая дислипидемия представляет собой специфический вариант атерогенной ДЛП, способствующей развитию атеросклероза **независимо от повышения уровня общего ХС и общей фракции ЛПНП**. Диабетическая ДЛП соотносится с риском развития ИБС так же, как изолированная умеренная гиперхолестеринемия - уровень ЛПНП 160-220 мг/дл (S.Grundy, 1997).

	Диабетическая ДЛП	Изолированная ГХС
ХС ЛПНП	130 – 159 мг/дл	160 – 220 мг/дл
ХС ЛПНП	3,37 – 4,12 ммоль/л	4,14 – 5,7 ммоль/л

Гипертриглицеридемия:

Резистентность к инсулину играет центральную роль в развитии дислипидемии при сахарном диабете



СЖК – свободные жирные кислоты; ТГ – триглицериды; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; СЕТР (cholesteryl ester transfer protein) – белок переносчик эфиров холестерина; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; sdЛПНП – малые плотные частицы липопротеинов низкой плотности; АпоА-I – аполиipoprotein A-I; АпоВ – аполиipoprotein B. Mooradian A.D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus // Nature Reviews Endocrinology. 2009. Т. 5. №. 3. С. 150.

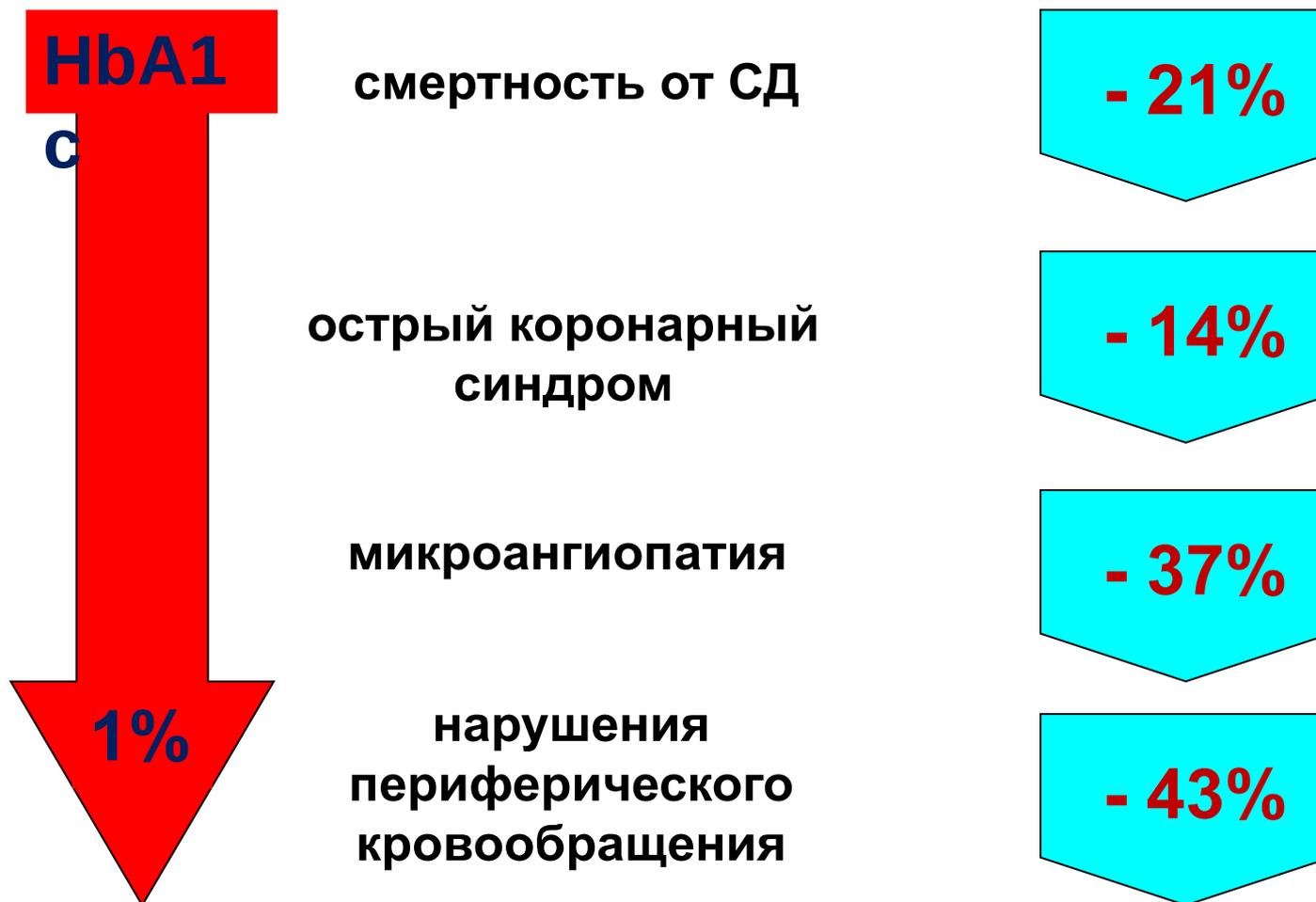
ДЛП и гипергликемия

- Помимо количественных, при СД 2 типа имеют место также качественные изменения липидного спектра: при гипергликемии возрастает доля **гликированных** ЛПНП, в том числе мелких плотных ЛПНП, обладающих повышенной атерогенностью в связи с высокой способностью к окислению и накоплению в артериальной стенке, а также к замедленному клиренсу и длительному нахождению в плазме. В свою очередь, **гликирование** и окисление ЛПВП также ведет к снижению их антиатерогенных свойств. Развитие у пациентов диабетической нефропатии усугубляет уже имеющееся повышение уровня триглицеридов и снижение уровня ХС ЛПВП.

ДЛП и нормогликемия

- Снижение уровня глюкозы в крови у пациентов с СД обычно сопровождается снижением уровня ТГ и может приводить к умеренному повышению уровня ЛПВП. Уровень ЛПНП при улучшении гликемического контроля может также незначительно снижаться (до 10-15%), возможно опосредованно, за счет снижения уровня ТГ.

Гликемия и осложнения СД 2 типа



Показатели липидного профиля для оценки сердечно-сосудистого риска

Рекомендации	класс	уровень
ОХС – для оценки риска в системе SCORE	I	C
ХС ЛВП – для дополнительной оценки риска	I	C
ХС ЛНП – главный показатель оценки риска	I	C
ТГ – рекомендован для дополнительной оценки риска	I	C
ХС неЛВП – для оценки риска, в частности при высоких ТГ, СД, ожирении, метаболическом синдроме или очень низком ХС ЛНП	I	C
АпоВ – для оценки риска, в частности при высоких ТГ, СД, ожирении, метаболическом синдроме или очень низком ХС ЛНП	I	C
Лп(а) – следует измерить хотя бы раз в жизни у любого взрослого. При уровне Лп(а) > 180 мг/дл риск эквивалентен гетерозиготной СГХС	IIA	C
Лп(а) следует измерять у пациентов с отягощенным семейным	НОА, РКО, РДА – 2020	C

Холестерин неЛВП

- У пациентов с ожирением и СД 2 типа значительно большую информацию для оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) несёт ХС, не связанный с ЛВП (ХС неЛВП), рассчитываемый по формуле:

$$\text{ХС неЛВП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП}$$

- Показатель ХС неЛВП имеет более высокий уровень прогностической значимости по сравнению с ХС ЛВП у пациентов с метаболическим синдромом и СД.

Холестерин неЛВП

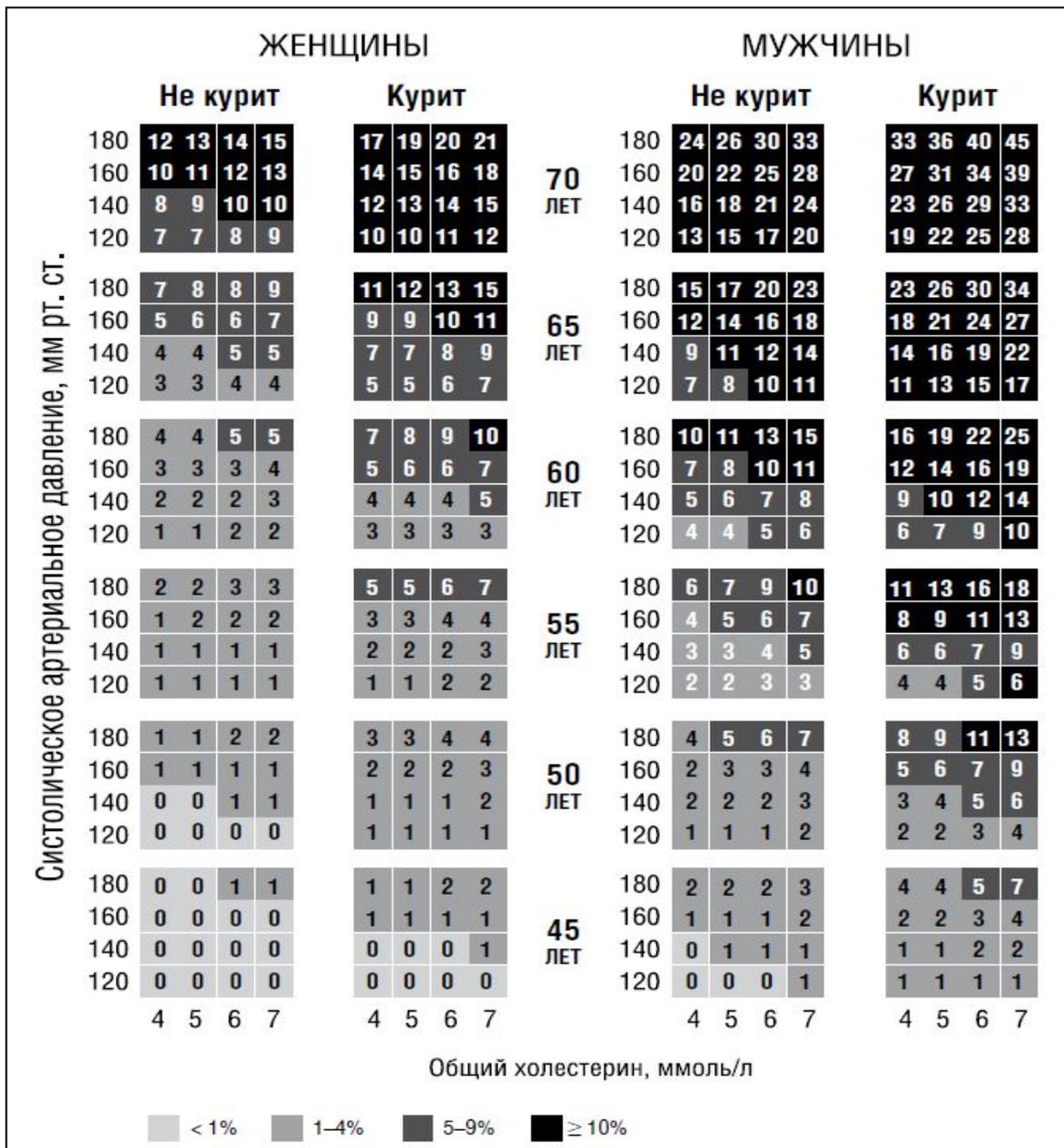
- Значение этого показателя принимается во внимание только после достижения целевого уровня ХС ЛНП и превышает последний на 0,8 ммоль/л (30 мг/дл) для соответствующих категорий риска.
- Использование ХС не-ЛВП оправдано у больных с гипертриглицеридемией (ГТГ) в сочетании с МС и СД 2 типа, или ХБП.

Пример: целевой уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л,
тогда целевой уровень ХС неЛВП < 2,6 ммоль/л.

Оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений

- Современный *алгоритм обследования* состоит из следующих основных этапов:
 - выявление основных ФР и клинических симптомов атеросклероза (данные опроса и осмотра);
 - определение липидного профиля (венозная кровь);
 - оценка ССР по шкале SCORE;
 - исключение/верификация субклинического и клинически значимого атеросклероза (инструментальные методы обследования).

Шкала SCORE



Общая оценка риска с помощью SCORE рекомендуется у бессимптомных взрослых старше 40 лет без ССЗ, ХБП или СГХС, а также у лиц с АГ I стадии

Категории сердечно-сосудистого риска

**Очень
высокий**

Документированное АССЗ клинически или по результатам обследования, включая перенесенный ОКС, стабильную стенокардию, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, поражения периферических артерий

АССЗ по данным инструментальных обследований – значимая АСБ (стеноз > 50%)

СД + поражение органов-мишеней, ≥ 3 ФР, а также раннее начало СД 1 типа с длительностью > 20 лет

Выраженная ХБП с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²

Оценка по шкале SCORE $\geq 10\%$

СГХС в сочетании с АССЗ или с другими ФР

Категории сердечно-сосудистого риска

Высокий

Один значимо выраженный ФР – ХС > 8 ммоль/л
и/или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л

и/или АД \geq 180/110 мм рт. ст.

СГХС без других ФР

**СД без поражения органов-мишеней, СД \geq 10 лет
или с ФР**

Умеренная ХБП с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²

Гемодинамически незначимый атеросклероз артерий
(стеноз(ы) 25–49%)

Оценка по шкале SCORE 5–10%

Категории сердечно-сосудистого риска

Умеренный	Молодые пациенты (СД 1 типа – моложе 35 лет, СД 2 типа – моложе 50 лет) с длительностью СД < 10 лет без поражения органов-мишеней и ФР Оценка по шкале SCORE 1–5%
Низкий	Оценка по шкале SCORE < 1%

Категории сердечно-сосудистого риска

Экстремальны й

Сочетание АССЗ¹ с СД 2 типа и/или СГХС или два сердечно-сосудистых осложнения в течение 2 лет² у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию³ и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л

1 – ИБС: стенокардия напряжения 3-4 ФК, нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, ЧКВ, операция КШ, ангиопластика сонных артерий или артерий нижних конечностей, каротидная эндартерэктомия, подвздошно-бедренное, бедренно-подколенное шунтирование.

2 – Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, перемежающаяся хромота, транзиторная ишемическая атака/ишемический инсульт.

3 – Назначение статинов в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом.

Пример клинического диагноза – категория риска... (?)

- ИБС. Острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST в области перегородки, верхушки, боковой стенки ЛЖ от 06.07.2021. Класс тяжести 4 по Killip.
- Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая микроангиопатия (нефропатия). Кисты обеих почек. ХБП СЗБ (СКФ 32 мл/мин/1,73 м²). ККр 34 мл/мин. Диабетическая полинейропатия нижних конечностей дистальная, сенсомоторная, симметричная. Диабетическая макроангиопатия (коронарный, церебральный атеросклероз). Атеросклероз артерий нижних конечностей, стеноз левой подколенной артерии. Хроническая ишемия 3 степени по Фонтейну. Целевой уровень HbA1c менее 7,5%.
- Фон.: Гипертоническая болезнь 3 стадия, контролируемая АГ. Риск 4 (очень высокий). Целевой уровень АД 130-139/70-79 мм рт.ст.

Категории сердечно-сосудистого риска при СД

Экстремальный	СД 2 типа + ИБС: стенокардия напряжения 3-4 ФК, нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, ЧКВ, операция КШ, ангиопластика сонных артерий или артерий нижних конечностей, каротидная эндартерэктомия, подвздошно-бедренное, бедренно-подколенное шунтирование
Очень высокий	СД + поражение органов-мишеней, ≥ 3 ФР, а также раннее начало СД 1 типа с длительностью > 20 лет
Высокий	СД без поражения органов-мишеней, СД ≥ 10 лет или с ФР (АГ, курение, ДЛП и т.д.)
Умеренный	Молодые пациенты (СД 1 типа – моложе 35 лет, СД 2 типа – моложе 50 лет) с длительностью СД < 10 лет без поражения органов-мишеней и ФР
Низкий	-

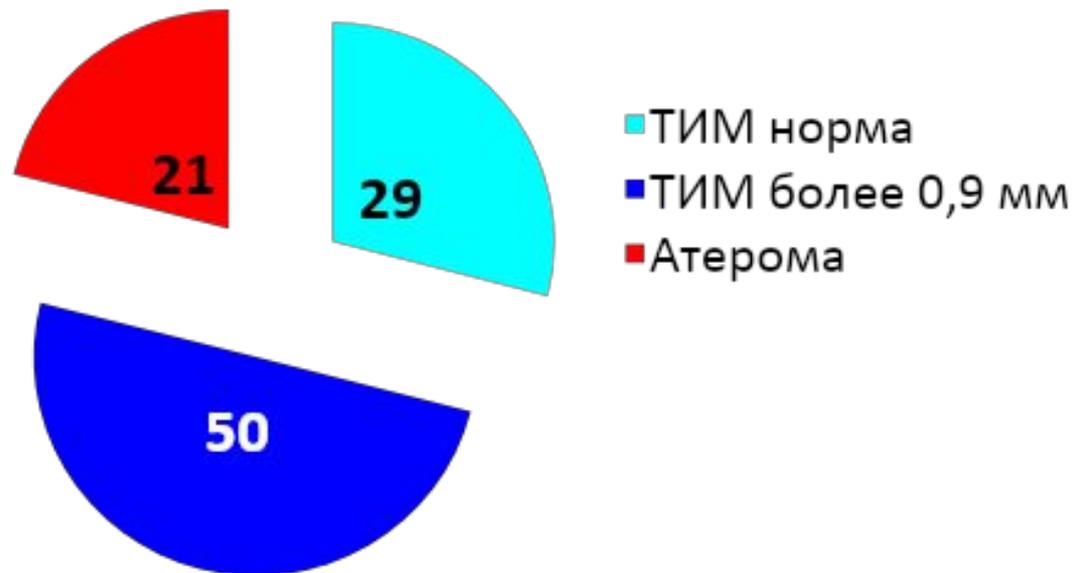
Рекомендации по методам визуализации для определения ССР

Рекомендации	клас с	уровен ь
Наличие атеросклеротической бляшки в сонной или бедренной артерии по данным дуплексного сканирования может реклассифицировать категорию риска от низкого и умеренного до высокого	IIa	B
Определение КИ по данным КТ коронарных артерий может реклассифицировать категорию риска от низкого и умеренного до высокого	IIa	B

Примечания: КИ – кальцевый индекс; КТ – компьютерная томография.

УЗДГ сонных артерий у работников ЛБ с повышенным АД

n = 248, (мужчины, средний возраст $47 \pm 0,29$ года),
Толщина КИМ сонных артерий более 0,9 мм – в 50% случаев
Атеросклеротическая бляшка – в 21% случаев



Цели и задачи для профилактики ССЗ

Цели	Задачи
Курение	Полное прекращение
Диета	Низкое содержание насыщенных жиров, предпочтение цельнозерновым продуктам, овощам, фруктам и рыбе
Физическая активность	3,5–7 ч умеренной физической активности в неделю или 30–60 мин большинство дней в неделю
Антропометрия	ИМТ 20–25 кг/м ² , окружность талии < 94 см (мужчины) и < 80 см (женщины)
АД	– < 140/90 мм рт. ст. – У пациентов ≥ 65 лет или с ХБП целевой диапазон САД должен составлять 130–139 мм рт. ст., ДАД 70–80 мм рт.ст.

Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска

Параметр	Низкий	Умеренный	Высокий	Очень высокий
ОХС	Рекомендовано измерение для расчета риска по SCORE			
ХС ЛНП, ммоль/л	< 3,0	< 2,6	< 1,8	< 1,4
ХС ЛВП, ммоль/л	мужчины > 1,0; женщины > 1,2			
ТГ, ммоль/л	< 1,7			
Примечание: ОХС – общий холестерин; SCORE – системная оценка коронарного риска (Systematic Coronary Risk Evaluation); ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; Лп(а) – липопротеид (а).				

Рекомендуемые целевые уровни ХС ЛНП в зависимости от категории риска

Рекомендации	класс	уровень
У пациентов экстремального риска целевой уровень ХС ЛНП < 1,0 ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50 % от исходного	I	B
У пациентов очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50 % от исходного	I	B
У пациентов высокого риска целевой уровень ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л и его снижение по меньшей мере на 50 % от исходного	I	B

Рекомендуемые целевые уровни ХС ЛНП в зависимости от категории риска

Рекомендации	класс	уровень
У пациентов умеренного риска целевой уровень ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л	IIA	A
У пациентов низкого риска целевой уровень ХС ЛНП < 3,0 ммоль/л	IIb	A

Примеры достижения целевого уровня ХС ЛНП

	Пример 1	Пример 2
Риск ССО	Высокий	Высокий
Исходный ХС ЛНП	3,0 ммоль/л	4,6 ммоль/л
ХС ЛНП после снижение на 50% от исходного	1,5 ммоль/л	2,3 ммоль/л
Целевой уровень < 1,8 ммоль/л	Достигнут (соответствует)	Нет
Дополнительное снижение ХС ЛНП	Не требуется	Требуется снижение более, чем на 50% от исходного
Расчет % снижения для достижения целевого уровня ХС ЛНП		$[(4,6 - 1,8) : 4,6] \times 100 = 61\%$
Требуемый % снижения		Более, чем на 61%
ХС ЛНП после снижения на 62 %		1,75 ммоль/л
Целевой уровень ХС		-

Примеры достижения целевого уровня ХС ЛНП (< 1,4 ммоль/л)

	Пример 1	Пример 2
Риск ССО	Очень высокий	Очень высокий
Исходный ХС ЛНП	3,0 ммоль/л	4,6 ммоль/л
ХС ЛНП после снижения на 50% от исходного	1,5 ммоль/л	2,3 ммоль/л
Целевой уровень < 1,4 ммоль/л	Нет	Нет
Дополнительное снижение ХС ЛНП	Требуется снижение более, чем на 50% от исходного	Требуется снижение более, чем на 50% от исходного
Расчет % снижения для достижения целевого уровня ХС ЛНП	$[(3,0 - 1,4) : 3,0] \times 100 = 53\%$	$[(4,6 - 1,4) : 4,6] \times 100 = 70\%$
Требуемый % снижения	Более, чем на 53%	Более, чем на 70%
ХС ЛНП после снижения на расчетный %	На 54% = 1,38 ммоль/л	На 71% = 1,33 ммоль/л

Тактика ведения в зависимости от ССР и уровня ХС ЛНП

	ХС ЛНП у пациента, не получавшего гиполипидемической терапии (ммоль/л)					
Риск	< 1,4	1,4 – 1,7	1,8 – 2,5	2,6 – 2,9	3,0 – 4,9	≥ 4,9
Первичная профилактика						
Низкий	ЗОЖ ¹				ЗОЖ ± МТ ²	ЗОЖ ± МТ ³
Класс/уровень	I/C				IIa/A	
Умеренный	ЗОЖ ¹		ЗОЖ ± МТ ²		ЗОЖ ± МТ ³	
Класс/уровень	I/C	IIa/A				
Высокий	ЗОЖ ¹	ЗОЖ ± МТ ²	ЗОЖ ± МТ ³			
Класс/уровень	IIa/A		I/A			
Очень высокий	ЗОЖ ¹	ЗОЖ ± МТ ²	ЗОЖ ± МТ ³			
Класс/уровень	IIa/B	I/A		НОА, РКО, РДА –		

Тактика ведения в зависимости от ССР и уровня ХС ЛНП

Примечания: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности. ЗОЖ – здоровый образ жизни. МТ – медикаментозная терапия.

У больных ССЗ терапия статинами назначается вне зависимости от уровня ХС ЛНП в крови.

¹ ЗОЖ: лечение не требуется, рекомендуется поддержание здорового образа жизни и контроль факторов риска.

² ЗОЖ ± МТ: рекомендуется поддержание здорового образа жизни и возможно (по решению врача) назначение липидснижающей терапии, если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут.

³ ЗОЖ + МТ: рекомендуется поддержание здорового образа жизни и одновременное назначение липидснижающей терапии.

Влияние изменения образа жизни на уровень ОХС и ХС ЛНП

Изменение образа жизни	Влияние	Уровень
Исключение трансжиров	++	A
Снижение употребления насыщенных жиров	++	A
Увеличение потребления пищевых волокон	++	A
Употребление продуктов, богатых фитостеролами	++	A
Красный дрожжевой рис	++	A
Снижение избыточной массы тела	++	A
Снижение количества холестерина с пищей	+	B
Повышение уровня регулярной физической активности	+	B

Терапия гиперхолестеринемии

При планировании гиполипидемической терапии рекомендуется придерживаться следующей **схемы**:

- оценить общий риск развития ССЗ у данного пациента;
- обсудить с пациентом особенности профилактики ССЗ;
- определить целевой уровень ХС ЛНП в соответствии с категорией риска;
- подсчитать в процентах степень снижения ХС ЛНП, необходимого для достижения целевого значения;
- выбрать из группы статинов препарат, который может обеспечить такой уровень снижения ХС ЛНП;
- если монотерапия статинами не позволяет достичь цели, рассмотреть возможность комбинированной терапии.

Терапия гиперхолестеринемии

- В РФ представлены (в порядке убывания величины гиполипидемического эффекта) **розувастатин** в дозах 5, 10, 15, 20 и 40 мг, **аторвастатин** – 10, 20, 30, 40 и 80 мг/сут, **питавастатин** – 1, 2 и 4 мг, **симвастатин** – 10, 20 и 40 мг, **флувастатин** – 40 и 80 мг.
- Максимальное снижение ХС ЛНП (на 50–55%) возможно при применении высоких доз розувастатина и аторвастатина. Статины различаются по своим свойствам всасывания, биодоступности, связывания с белками плазмы, выведения и растворимости.

Интенсивность терапии статинами

Суточная доза статинов высокой интенсивности для ↓ ХС ЛНП $\geq 50\%$	Суточная доза статинов умеренной интенсивности для ↓ ХС ЛНП от 30 до 50%
Аторвастатин, 40 – 80 мг	Аторвастатин, 10 – 20 мг
Розувастатин, 20 – 40 мг	Флувастатин XL, 80 мг
	Питавастатин, 2 – 4 мг
	Розувастатин, 5 – 10 мг
	Симвастатин, 20 – 40 мг

Терапия гиперхолестеринемии

- С 2016 г в РФ одобрены к применению и с 2017 г вошли в список жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов **ингибиторы PCSK9** – белка, контролирующего экспрессию рецепторов к ХС ЛНП на гепатоцитах. Повышенные уровень/функция PCSK9 снижают число рецепторов ЛНП и увеличивают концентрацию ХС ЛНП в плазме, в то время как снижение уровня/функции PCSK9 вызывает уменьшение ХС ЛНП в плазме крови. Ингибиторы PCSK9 в клинических исследованиях существенно снижали уровень ХС ЛНП и, соответственно, число ССО у больных с АССЗ.

Терапия гиперхолестеринемии

- В Российской Федерации одобрены к применению эволокумаб в дозировке 140 мг и алирокумаб (**Пралуент**) в дозировках 75 и 150 мг в одном шприце-ручке.
- Оба препарата вводятся п/кожно 1-2 раза в месяц, в зависимости от дозы.



Рекомендации по медикаментозной терапии ДЛП

Рекомендации	клас с	уровен ь
Терапия статинами в максимально переносимых дозах	I	B
Если на фоне максимально переносимых доз статинов целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, добавить эзетимиб	I	B
Для вторичной профилактики у пациентов с очень высоким риском, если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба, добавить ингибитор PCSK9*	I	A

Примечания: * эволокумаб или алирокумаб.

Рекомендации по медикаментозной терапии ДЛП

Рекомендации	класс	уровень
Для первичной профилактики у пациентов с очень высоким риском, если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба, добавить ингибитор PCSK9*	I	C
При непереносимости статинов в любой дозе следует рассмотреть назначение эзетимиба	IIa	C
При непереносимости статинов в любой дозе можно рассмотреть добавление ингибитора PCSK9* к эзетимибу	IIb	C

*Примечания: * эволокумаб или алирокумаб.*

Пациенты высокого сердечно-сосудистого риска, не достигающие целевых значений ХС-ЛНП на стандартной терапии, нуждаются в дополнительной терапии

Пациенты высокого сердечно-сосудистого риска*

Целевое значение
ХС-ЛНП <2,6 ммоль/л

23 %
не достигают
целевого
уровня

Целевое значение
ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л

76%
не достигают
целевого уровня

Значительная часть пациентов высокого риска не достигают рекомендованного целевого уровня ХС-ЛНП на стандартной терапии

*Пациенты, имеющие в анамнезе ИБС или ее эквиваленты по степени сердечно-сосудистого риска

1. Jones PH, et al. J Am Heart Assoc. 2012;1:e001800. doi: 10.1161/JAHA.112.001800.

Расчет степени снижения ХС ЛНП при различных вариантах гиполипидемической терапии

Терапия	Снижение ХС ЛНП в %
Терапия статинами умеренной интенсивности	≈ 30
Терапия статинами высокой интенсивности	≈ 50
Терапия статинами высокой интенсивности + эзетимиб	≈ 65
Ингибиторы PCSK9	≈ 60
Ингибиторы PCSK9 + терапия статинами умеренной интенсивности	≈ 75
Ингибиторы PCSK9 + терапия статинами высокой интенсивности	≈ 80
Аферез липопротеидов	≈ 75

Рекомендации по мониторингу липидов у пациентов до и на фоне гиполипидемической терапии

Как часто следует проверять липиды?

- Перед началом гиполипидемической терапии следует провести как минимум два измерения с интервалом в 1–2 недели, за исключением состояний, при которых рекомендуется немедленная лекарственная терапия (острый коронарный синдром, и пациенты с очень высоким риском).

Рекомендации по мониторингу липидов у пациентов до и на фоне гиполипидемической терапии

Как часто следует тестировать липиды пациента после начала гиполипидемической терапии?

- После начала лечения – через 8 (\pm 4) недель.
- После коррекции лечения (изменение дозы и/или комбинированной терапии) – каждые 8 (\pm 4) недель до достижения целевого уровня.

Рекомендации по мониторингу липидов у пациентов до и на фоне гиполипидемической терапии

Как часто следует тестировать липиды после достижения целевого или оптимального уровня липидов?

- Ежегодно (при отсутствии проблем с приверженностью пациента или других конкретных причин более частого мониторинга).

Остаточный риск и его связь с триглицеридами

- Исследователями было замечено, что, несмотря на достижение целевого уровня ХС ЛНП, у ряда пациентов сохраняется риск ССО. Такое явление определяется как остаточный риск. Наиболее частыми причинами остаточного риска являются высокий уровень ТГ и низкий уровень ХС ЛВП в плазме крови.
- Повышенные уровни ТГ и низкий уровень ХС ЛВП увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с уже достигнутым целевым уровнем ХС ЛНП. ***Показано, что у пациентов с ТГ более 2,3 ммоль/л и ХС ЛВП менее 0,8 ммоль/л риск ССО увеличивается в 10 раз по сравнению с пациентами с оптимальными значениями ТГ и ХС ЛВП.***

Остаточный риск и его связь с триглицеридами

- По данным NCEP-АТР III, нормальное значение концентрации ТГ составляет менее 1,7 ммоль/л, промежуточно-высокий уровень ТГ находится в пределах от 1,7 до 2,3 ммоль/л, ГТГ – от 2,3 до 5,6 ммоль/л, выраженная ГТГ – более 5,6 ммоль/л [51]. Среди первичных, наследственных причин повышения ТГ выделяют варианты, связанные с гиперпродукцией ЛОНП, дефектом гидролиза ТГ, дефектом клиренса ремнантов ТГ в печени. Частым клиническим проявлением семейной ГТГ является острый панкреатит [52].

Остаточный риск и его связь с триглицеридами

- Вторичная ГТГ может быть обусловлена инсулинорезистентностью и связанными с ней состояниями – СД 2 типа, метаболическим синдромом и ожирением.
- Весьма частыми причинами повышения уровня ТГ могут быть ХБП, гипотиреоз, избыточное употребление алкоголя, системная красная волчанка, длительный прием кортикостероидов.
- Среди 22063 пациентов, получающих монотерапию статинами в Европе и Канаде, повышенный уровень ТГ и низкий уровень ХС ЛВП наблюдались у 38,8% и 26% соответственно [54].

Влияние изменения образа жизни на уровень ТГ

Изменение образа жизни для снижения уровня ТГ	Влияние	Уровень
Снижение избыточной массы тела	+	A
Исключение алкоголя	+++	A
Повышение уровня регулярной физической активности	++	A
Снижение общего количества углеводов, поступающих с пищей	++	A
Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в качестве дополнения к диете	++	A
Снижение потребления моно- и дисахаридов	++	B
Замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными жирами	+	B

Терапия ГТГ и атерогенной дислипидемии

- Современные рекомендации при выявлении ГТГ нацеливают на назначение **статинов**, а при недостижении целевого уровня ТГ – на добавление к терапии **фибратов** и **n-3-ПНЖК** [5, 59]. Механизм действия фибратов заключается в активации ядерных альфа-рецепторов пероксисом (PPAR α). Основная роль PPAR α -рецепторов заключается в регуляции метаболизма липидов и липопротеидов, воспаления, функции эндотелия. В России из фибратов зарегистрирован фенофибрат.
- Назначение фенофибрата снижает уровень ТГ на 50% и повышает уровень ХС ЛВП на 10–30% [60, 61].

Сравнение эффективности фенофибрата, статинов и эзетимиба

Механизм действия	Фенофибрат	Статины	Эзетимиб
		активирует работу клеточных PPAR α -рецепторов	ингибируют фермент ГМГ-КоА-редуктазу
Снижение концентрации ХС ЛНП	5 – 20%	18 – 55%	15 – 30%
Снижение уровня Триглицеридов	20 – 50%	7 – 20%	не изменяет
Повышение уровня ХС ЛВП	10 – 20%	5 – 15%	3 – 5%
Увеличение размеров частиц ЛНП	50%	нет	нет

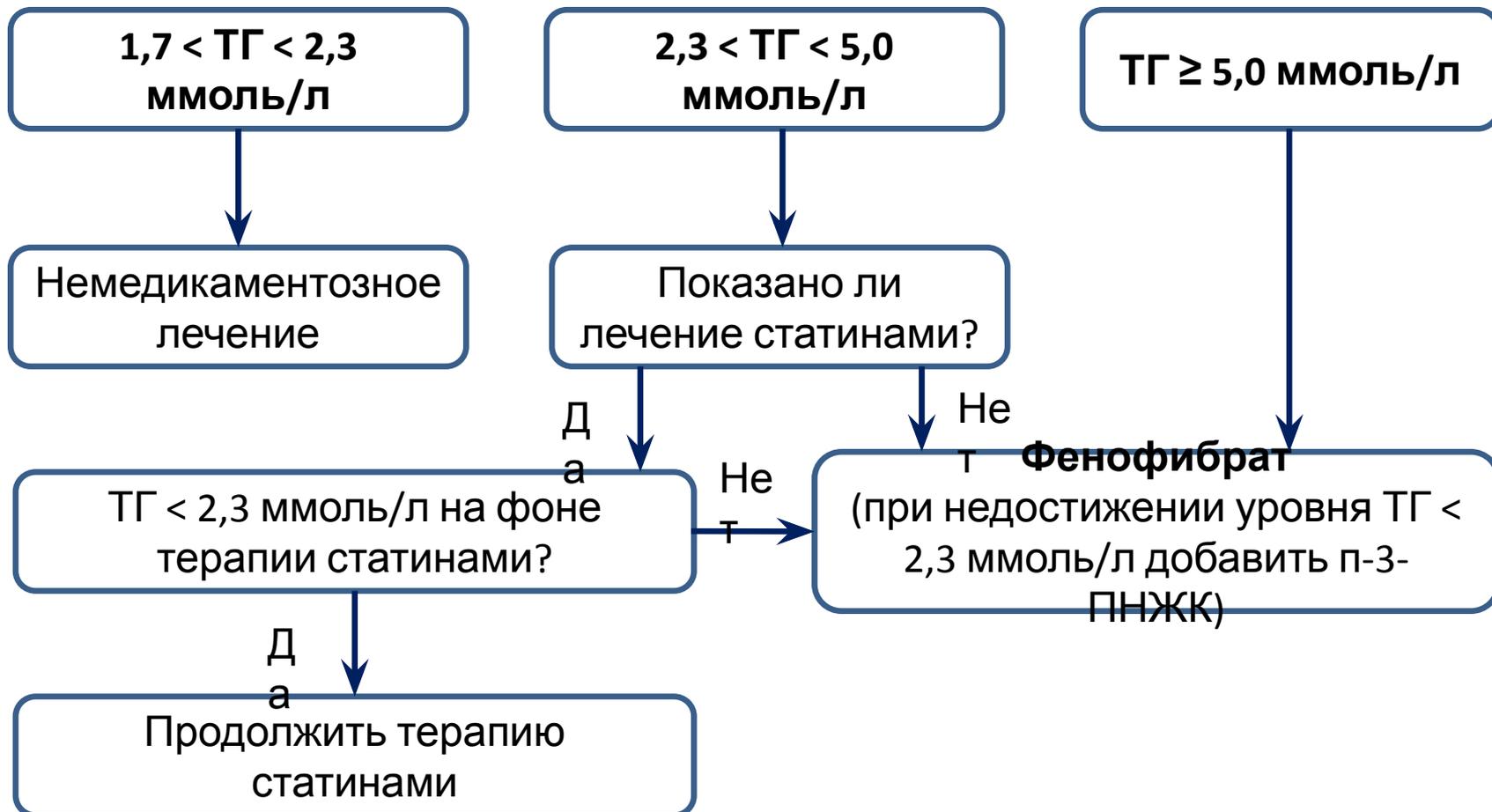
Фенофибрат

- Помимо снижения уровня ТГ фенофибрат снижает:
 - концентрацию ***мочевой кислоты (!)*** в среднем на 25%,
 - фибриногена – на 21%,
 - С-реактивного белка – на 34% [60, 61].

Рекомендации по лекарственной терапии гипертриглицеридемии

Рекомендации	класс	уровень
При уровне ТГ > 2,3 ммоль/л начать терапию статинами	I	B
С целью вторичной профилактики у пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП, но с ТГ > 2,3 ммоль/л, добавить фенофибрат	IIa	B
У больных высокого/очень высокого риска с ТГ 1,5–5,6 ммоль/л, несмотря на терапию статинами, добавить фенофибрат и при недостаточном эффекте или при непереносимости фенофибрата добавить n-3-ПНЖК 2 г × 2 раза в день	IIa	B
У больных высокого риска, достигших целевого уровня ХС ЛНП и ТГ > 2,3 ммоль/л, добавить фенофибрат; при его непереносимости добавить n-3-ПНЖК 2 г × 2 раза в день	IIa	C

Алгоритм лечения ГТГ



Рекомендации по коррекции ДЛП у больных СД

Рекомендации	класс	уровень
У пациентов с СД 2 типа очень высокого риска – снижение ХС ЛНП $\geq 50\%$, целевой уровень ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л	I	A
У пациентов с СД 2 типа высокого риска – снижение ХС ЛНП $\geq 50\%$, целевой уровень ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л	I	A
Статины рекомендованы при СД 1 типа лицам с высоким и очень высоким риском	I	A
Терапия статинами высокой интенсивности * рекомендована до начала комбинированной терапии	IIa	C

* - *аторвастатин 40-80 мг, розувастатин 20-40*

мг

Рекомендации по коррекции ДЛП у больных СД

Рекомендации	класс	уровень
Если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, рекомендовано к статину добавить эзетимиб	IIa	B
Терапия статинами не рекомендована пациенткам с СД и планируемой беременностью или не принимавшим контрацептивы	III	C
Терапия статинами может быть назначена пациентам с СД 1 типа и СД 2 типа ≤ 30 лет с поражением органов-мишеней и/или уровнем ХС ЛНП $> 2,5$ ммоль/л	IIb	C

Рекомендации по коррекции ДЛП у больных СД

Рекомендации	класс	уровень
Поскольку прямое измерение ХС ЛНП имеет ограничение, особенно при метаболическом синдроме, СД, гипертриглицеридемии, то в этих случаях целесообразно использовать показатель ХС неЛВП	I	C
ХС неЛВП или апоВ являются хорошими маркерами при метаболическом синдроме и СД и могут быть вторичной целью терапии	I	C
При ТГ 1,5–5,6 ммоль/л, несмотря на терапию статинами, добавить фенофибрат и при недостаточном эффекте или при непереносимости фенофибрата добавить n-3-ПНЖК по 2 г × 2 раза в день	Ila	B

Оптимальные значения для дополнительных биохимических маркеров, позволяющих провести более точную оценку сердечно-сосудистого риска

Показатель	Уровни нормальных значений	Класс
ХС не-ЛВП	$\leq 2,6$ ммоль/л – для лиц высокого риска $\leq 2,2$ ммоль/л - для лиц очень высокого риска	IIa B
Апо В	< 100 мг/дл – для лиц высокого риска < 80 мг/дл – для лиц очень высокого риска	IIa B
Апо В / Апо А	$< 1,0$	IIa B
Лп-ФЛА2	< 210 нг/мл	IIb C
вЧСРБ	$< 2,0$ г/л	IIa B

Эффективность и безопасность липидснижающей терапии при СД

Снижение риска осложнений у больных диабетом 2 типа

Стратегия	Осложнения	Снижение риска осложнений
Контроль липидов	Смертность от ИБС	↓ 36% ¹
	Основные осложнения ИБС	↓ 55% ¹
	Прочие осложнения атеросклероза	↓ 37% ¹
	Цереброваскулярные осложнения	↓ 62% ¹
Контроль АД	Сердечно-сосудистые заболевания	↓ 51% ²
	Сердечная недостаточность	↓ 56% ³
	Инсульт	↓ 44% ³
	Смерть, связанная с диабетом	↓ 32% ³
Контроль гликемии	Инфаркт миокарда	↓ 16% ³

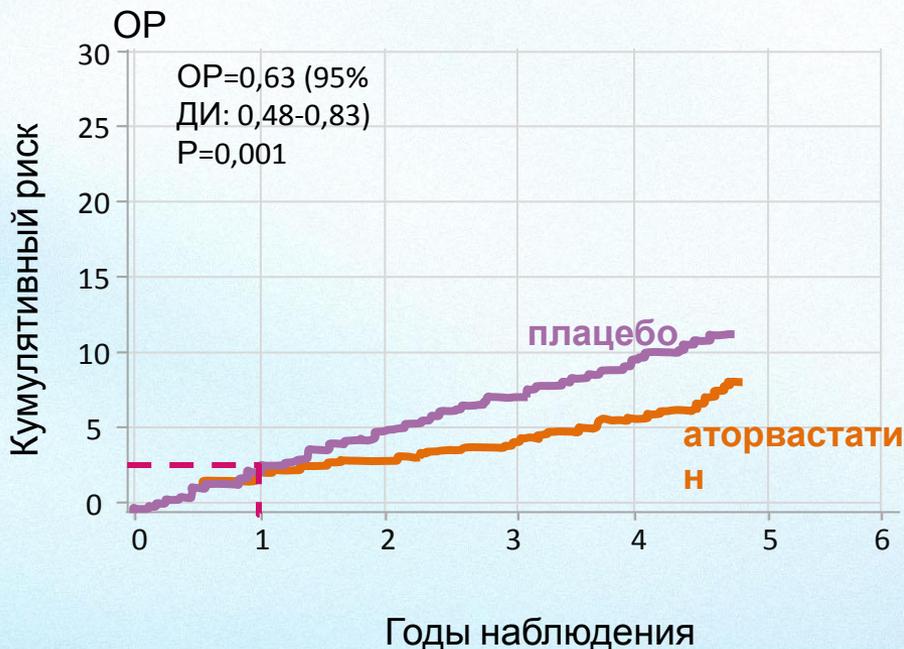
¹ – The 4S Study

² – Hypertension Optimal Treatment (HOT) Randomised Trial

³ – UKPDS

Терапия статинами снижает сердечно-сосудистый риск при СД

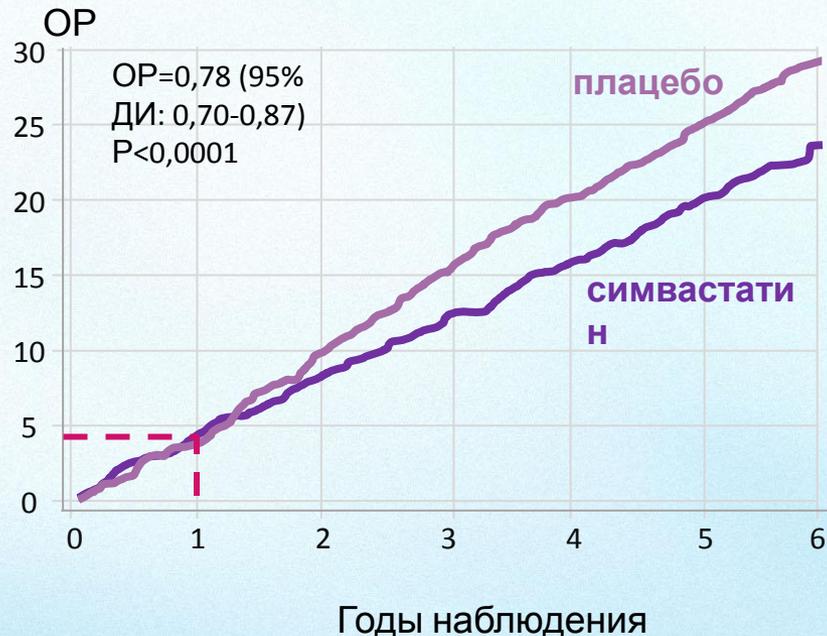
CARDS¹



2838 пациентов с СД2 типа, без ИБС.

Первичная конечная точка: обострение ИБС, коронарная реваскуляризация, инсульт

HPS²

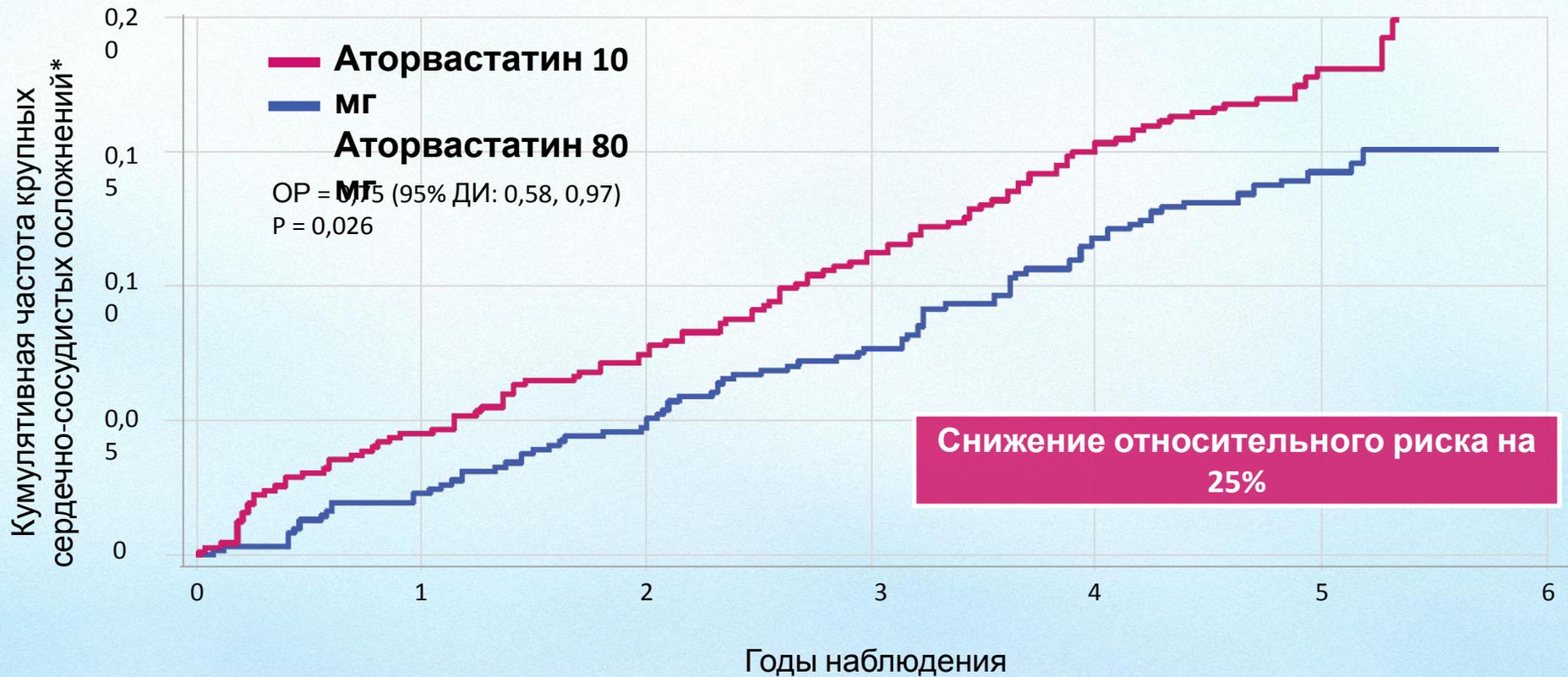


5963 пациента с СД.

Первичная конечная точка: первое крупное коронарное или сосудистое событие

1. Colhoun HM et al. Lancet 2004;364:685-96.
2. Heart Protection Study Collaborative Group. Lancet 2003;361:2005-16.

Интенсивная терапия статинами лучше, чем терапия умеренными дозами у лиц с СД (TNT)¹



1501 пациент с СД и ИБС.

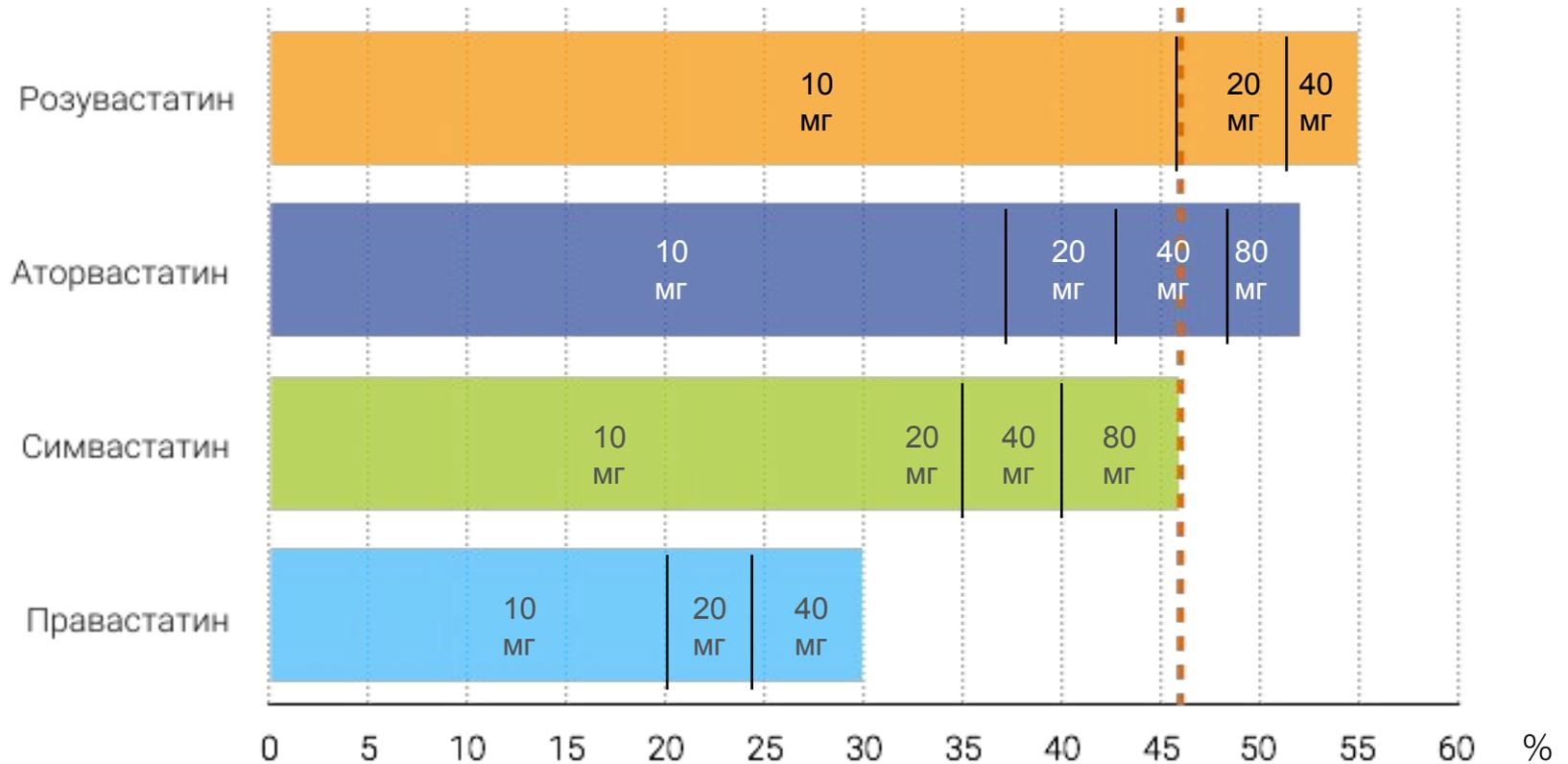
Первичная конечная точка: время до первого крупного сердечно-сосудистого события

*Смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда, не связанный с процедурой, успешная реанимация после остановки сердца, фатальный и нефатальный инсульт.

TNT - Исследование Treating to New Target.

1. Shepherd J et al. Diabetes Care 2006;29:1220-6.

Изменение уровня ХС ЛНП по сравнению с исходным (%)¹



РОЗУВАСТАТИН 10 мг (-46% ХС ЛПНП)

1. JONES PH ET AL. // AM J CARDIOL, 2003; 92: 152-160.

Фармакокинетический профиль статинов

Параметры	Розувастатин ¹	Аторвастатин ²	Симвастатин ³
Метаболизм Цитохром Р450	Не значительно	Значительно	Да
Пути выведения	Двойной (печень/почки)	Преимущ. печеночный	Двойной (печень/почки)
Период полувыведения (ч)	19	14	1,9
Биодоступность, %	20	14	< 5

РОЗУВАСТАТИН

нет клинически значимых фармакокинетических различий:

между молодыми и пожилыми (> 65 лет);

между мужчинами и женщинами;

у здоровых и пациентов с со сниженной функцией почек (> 30 мл/мин/1,73м₃)

Результаты МЕТЕОР – профиль безопасности

Категория пациентов:

984 пациента без ИБС с относительно низким риском развития атеросклероза

Продолжительность терапии:

2 года

	Розувастатин 40 мг/сутки	Плацебо
Миалгия	12,7%	12,1%
Рабдомиолиз	0	0
Повышение АЛТ>3ВГН*	1,0%	0%
Протеинурия	0,0%	1,1%

1. Адаптировано из: CROUSE J.R. ET AL. METEOR STUDY GROUP. EFFECT OF ROSUVASTATIN ON PROGRESSION OF CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS IN LOW-RISK INDIVIDUALS WITH SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS: THE METEOR TRIAL. JAMA 2007; 297:1344–1353.

* ВГН-верхняя граница нормы

Формы выпуска

Таблетки 10 мг:

продолговатые,
двойковыпуклые таблетки с
риской, покрытые плёночной
оболочкой светло-розового
цвета

Таблетки 20 мг:

продолговатые,
двойковыпуклые таблетки,
покрытые плёночной
оболочкой розового цвета

Таблетки 40 мг:

продолговатые,
двойковыпуклые таблетки,
покрытые плёночной
оболочкой темно-розового
цвета



Рег.уд. ЛП-001704

ODYSSEY

– программа клинических исследований алирокумаба III фазы

Программа клинических исследования III фазы ODYSSEY (16 клинических исследований)

16 глобальных исследований 3 фазы >23 500 пациентов в >2000

ГеСГХС	Высокий сердечно-сосудистый риск			
В дополнение к максимально переносимой дозе статинов	В дополнение к максимально переносимой дозе статинов	В дополнение к типичной дозе статинов	Без терапии статинами	Непереносимость статинов
✓ FH I n= 488 (43) 18 мес.; 75/150 мг	✓ COMBO I n= 318 12 мес.; 75/150 мг	✓ OPTION I n= 355 6 мес.; 75/150 мг	✓ MONO n= 103 6 мес.; 75/150 мг	✓ ALTERNATIVE n= 314 6 мес.; 75/150 мг
✓ FH II n= 249 18 мес.; 75/150 мг	✓ COMBO II n= 720 (149) 24 мес.; 75/150 мг	✓ OPTION II n= 305 6 мес.; 75/150 мг		✓ CHOICE II n= 233 6 мес.; 150x1/150x2 мг
✓ HIGH FH n= 107 (29) 18 мес.; 150 мг	✓ CHOICE I n= 803 12 мес.; 300x1/150x2мг			
✓ LONG TERM n= 2341 (28) 18 мес.; 150 мг				
✓ OLE n≥ 1 000 (39); 30 мес.	OUTCOMES n≥ 18 000 (1 102); 64 мес.; 75/150 мг			
✓ JAPAN n= 216				
✓ ESCAPE n= 83 18 мес.; 150 мг				

✓ - ожидаемые результаты получены, данные

В 10 клинических исследованиях III фазы ODYSSEY рандомизировано 5296 пациентов¹ (большинство получали максимально переносимые дозы статинов)

97%

пациентов имели высокий сердечно-сосудистый риск

64%

пациентов с ИБС в анамнезе

34%

пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе

45%

Пациентов с реваскуляризацией в анамнезе

31%

пациентов с сахарным диабетом

10 исследований 3 фазы: ¹

- 5 исследований с плацебо-контролем
- 5 исследований с контролем эзетимибом
- 3188 пациентов рандомизированы в группу терапии алирокумабом

*Категории пациентов могут перекрываться.

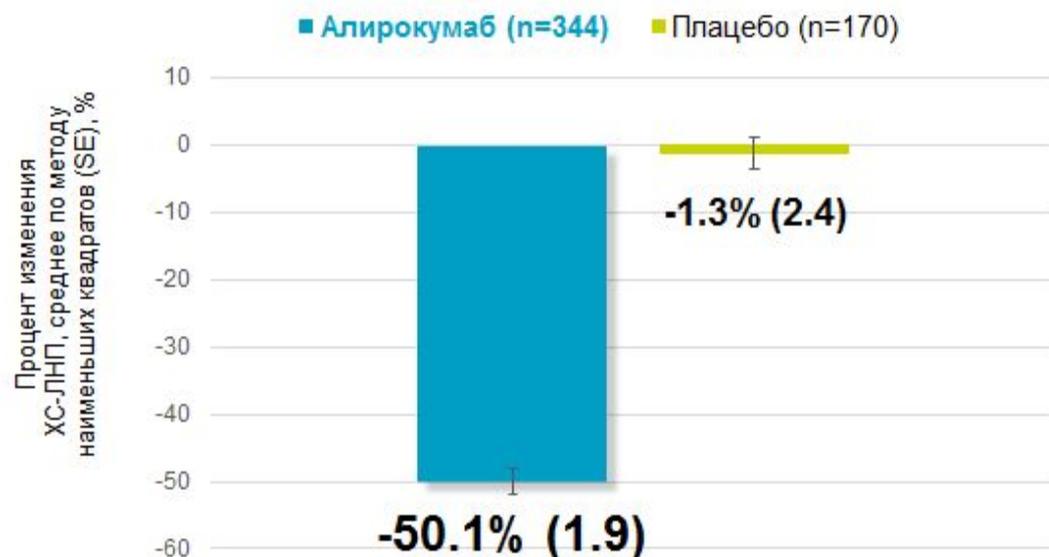
Алирокумаб в сравнении с другой «нестатиновой» липидснижающей терапией у пациентов с СД2 и смешанной дислипидемией (ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA)



Рандомизация стратифицировалась в соответствии с препаратом, выбранным для дополнительной пероральной липидснижающей терапии; АСС3 – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; СД – сахарный диабет; ХС-неЛВП – холестерин липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности; СС – сердечно-сосудистый. 1. Müller-Wieland D., et al. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16: 70. 2. Kausik K, Ray, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2018; doi:10.1111/dom.13257 доступ от 19.02.2018.

Добавление алирокумаба к пероральной липидснижающей терапии* позволяет значительно снижать уровень ХС-ЛНП у пациентов с СД1 и СД2, получающих инсулинотерапию

Первичная конечная точка эффективности: процент изменения ХС-ЛНП от исходного к 24-й неделе

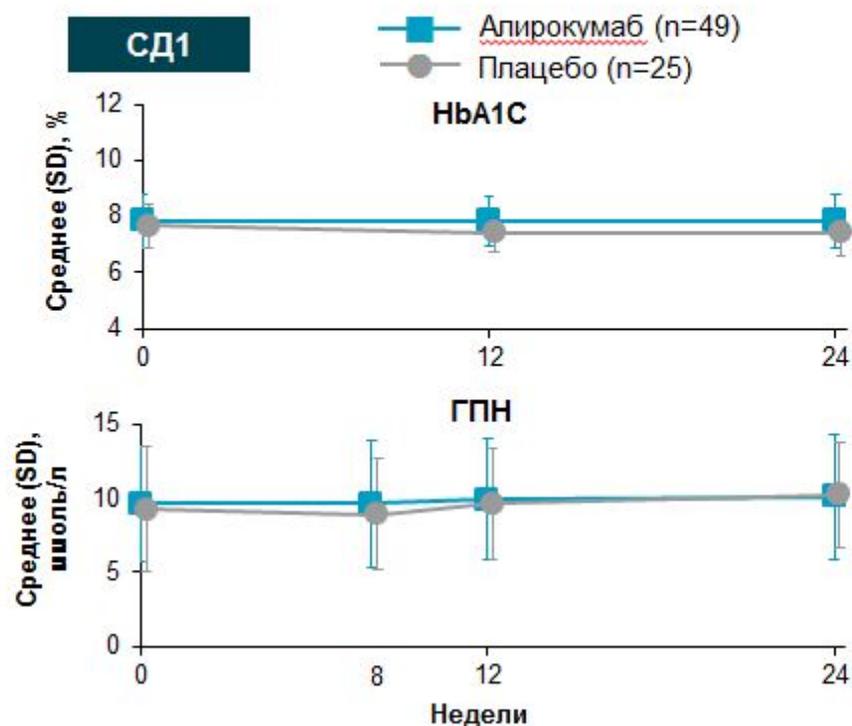
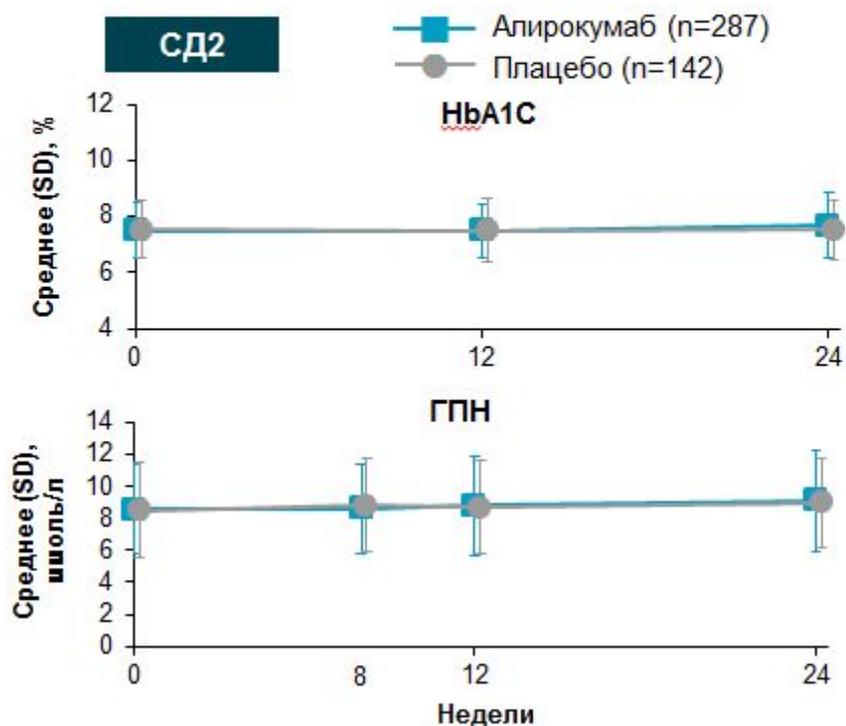


Средняя разница (SE) vs. плацебо:
-48.8% (2.4%), $p < 0.0001$

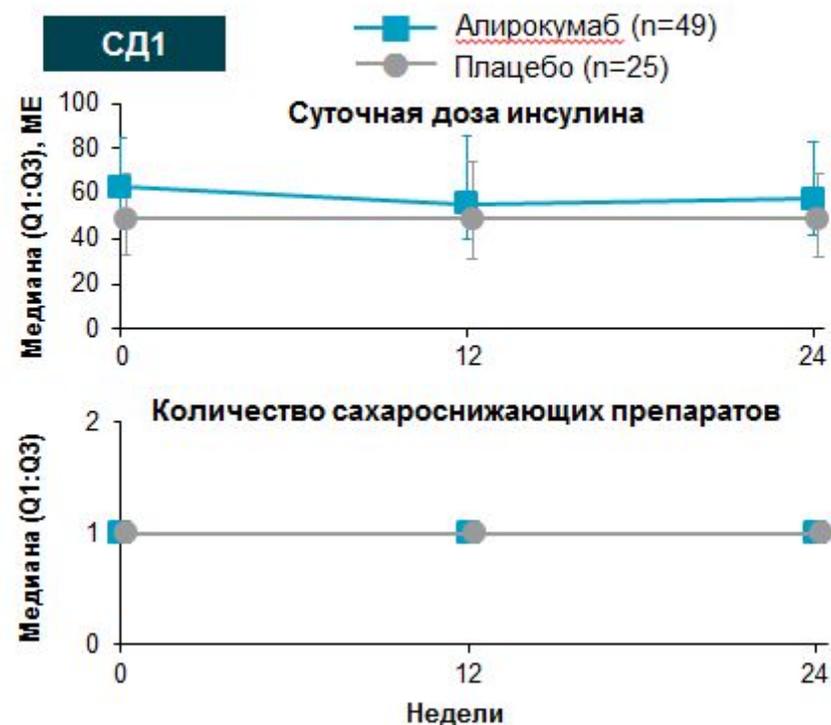
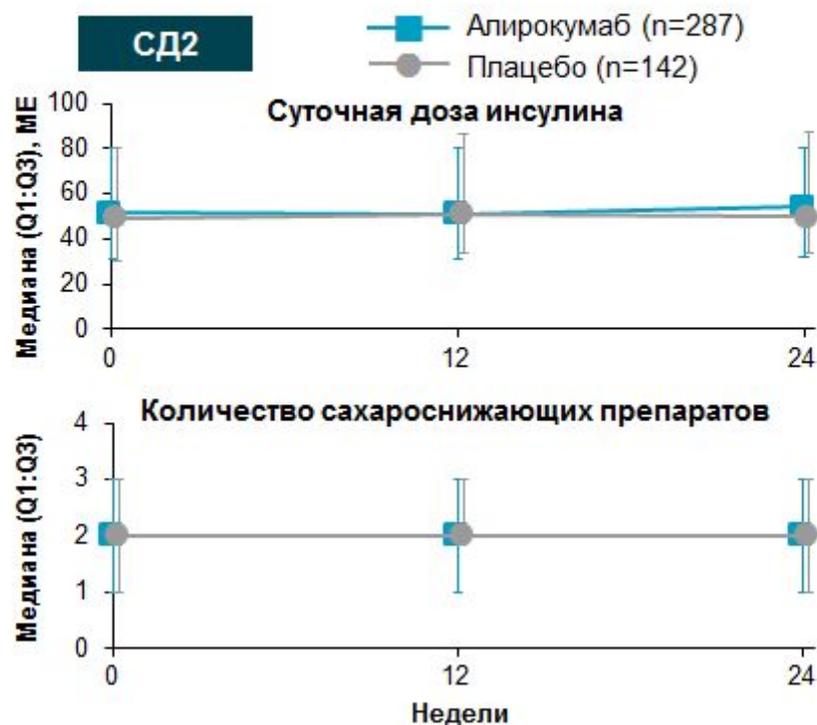
Увеличение дозы алирокумаба с 75 мг до 150 мг 1 раз в 2 недели потребовалось у 22,6% пациентов в общей популяции

ITT анализ – анализ в соответствии с назначенным лечением; SE – стандартная ошибка; *Максимально переносимые дозы статинов ± другая липидснижающая терапия, включались также пациенты с непереносимостью статинов; СД – сахарный диабет; ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности. Leiter L.A., Cariou B et al., Diabetes Obes Metab. 2017 Sep 14. doi: 10.1111/dom.13114. [Epub ahead of print]

Отсутствие значимых изменений показателей гликированного гемоглобина и глюкозы крови натощак на фоне терапии алирокумабом

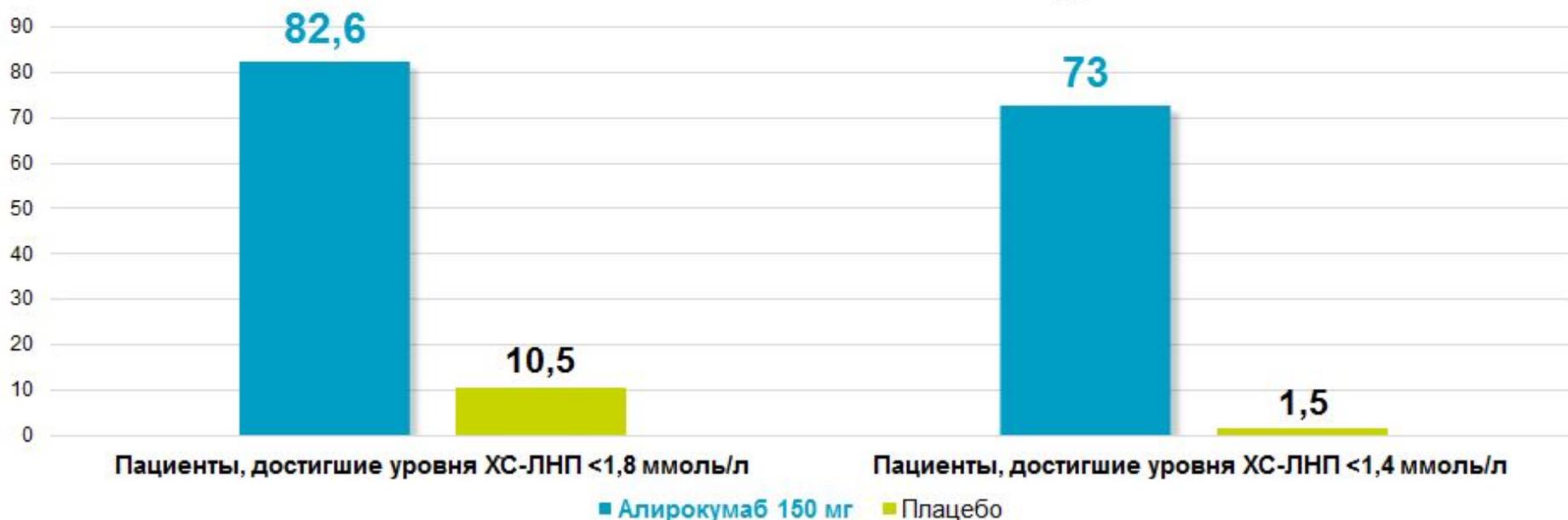


Отсутствие значимых изменений в дозе инсулина и количестве сахароснижающих препаратов на фоне терапии алирокумабом



Возможности алирокумаба в достижении целей терапии у пациентов с АССЗ и сопутствующим сахарным диабетом

Данные объединённого анализа 9 исследований 3 фазы алирокумаба
Пациенты с АССЗ и СД, достигшие целевого уровня ХС-ЛНП



АССЗ атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; СД – сахарный диабет; ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности. Ganda O.P., et al. Efficacy and safety of alirocumab among individuals with diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease in the ODYSSEY phase 3 trials // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2018.

Алирокумаб (Пралуэнт) показан в том числе у пациентов со смешанной дислипидемией

Показания к применению

Первичная гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия

Препарат Пралуэнт показан взрослым пациентам для лечения первичной гиперхолестеринемии (несемейной гиперхолестеринемии и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемии, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общего-ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПнеВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛПа) и повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1):

Пациенты с хронической болезнью почек

- У пациентов с ХБП и установленным ССЗ гораздо более высокий уровень смертности по сравнению с пациентами с ССЗ и нормальной функцией почек. Очевидно, что пациенты с ХБП имеют высокий (ХБП 3-й стадии) или очень высокий (ХБП 4–5 или на диализе) ССР. В исследовании SHARP комбинированная терапия симвастатином и эзетимибом у лиц с ХБП стадий 3а-5 снижала риск развития ССО (коронарная смерть, ИМ, ишемический инсульт или реваскуляризация) по сравнению с плацебо [87]

Пациенты с хронической болезнью почек

- На начальных стадиях ХБП уровни ТГ обычно повышены, а уровни ХС ЛВП снижены; преобладают подклассы мелких плотных частиц ЛНП. Исследования показывают, что почки также играют значительную роль в катаболизме Лп(а). Концентрация Лп(а) в крови увеличивается в связи с заболеванием почек и может снижаться после трансплантации почки или ремиссии нефротического заболевания.

***Основные причины ХБП –
Гипертоническая болезнь и СД!***

Адаптация рекомендаций по ведению пациентов с нарушениями липидного обмена при ХБП

Рекомендации	класс	Уровень
Пациенты с ХБП 3–5 стадий имеют высокий или очень высокий ССР	I	A
Использование статинов или комбинации статин/эзетимиб рекомендуется у пациентов ХБП 3–5 стадий, не находящихся на гемодиализе	I	A
У пациентов, уже получающих статины, эзетимиб или комбинацию статин/эзетимиб и направленных на хронический гемодиализ, не рекомендуется прерывать проводимую терапию	IIa	C
У пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе и не имеющих АССЗ, начинать терапию статинами не рекомендуется	III	A

Примечания: ХБП – хроническая болезнь почек; АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; ССР – сердечно-сосудистый риск.

Липидснижающая терапия при ИМпСТ – 2020

Рекомендации	класс	уровень
<p>У пациентов, перенесших ИМпСТ, рекомендуется поддерживать уровень ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л и добиваться его снижения как минимум на 50% от исходных значений ХС ЛНП для обеспечения максимального эффекта по снижению риска повторных ишемических событий.</p>	I	A
<p>Комментарий: <i>Рекомендуется определить уровень ХС ЛНП в крови через 4–6 недель после начала лечения для оценки эффективности терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, определения необходимости увеличения его дозы и/или добавления гиполипидемических препаратов с другим механизмом действия (эзетемиб и/или ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9).</i></p>		
<p>Если у пациента после ИМпСТ при использовании максимально переносимой дозы ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы концентрация ХС ЛНП в крови остаётся повышенной, рекомендуется добавить к ингибитору ГМГ-КоА-редуктазы эзетемиб для дополнительного снижения уровня ХС ЛНП в крови и риска ишемических событий.</p>	IIa	B

Липидснижающая терапия при ИМпСТ - 2020

Рекомендации	класс	уровень
<p>Если у пациента после ИМпСТ при использовании максимально переносимой дозы ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с эзетимибом концентрация ХС ЛПН в крови остаётся повышенной, рекомендуется добавить препарат из группы блокаторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (алирокумаб или эволокумаб) для дополнительного снижения уровня ХС ЛПН в крови и риска ишемических событий</p>	I	B
<p>Комментарий: <i>если на фоне терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в максимально переносимых дозах уровень холестерина ЛПНП остается значительно повышенным (>2,5ммоль/л), можно рассмотреть блокаторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 без предварительного применения эзетимиба.</i></p>		
<p>У пациентов после ИМпСТ с непереносимостью ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы для достижения целевых значений холестерина ЛПНП рекомендуется использовать эзетимиб и/или препарат из группы блокаторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (алирокумаб или</p>	IIb	B

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС)

- СГХС – это **наследственное** аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутациями генов, регулирующих экспрессию рецепторов к ЛНП (LDLR), апобелка В100 (APOB), профермента PCSK9 (PCSK9), сопровождающееся **стойким повышением уровня ХС ЛНП и ранним развитием атеросклероза**. Заболевание проявляется в виде двух форм – гетерозиготной и гомозиготной [73].
- В диагностике гетерозиготной СГХС целесообразно руководствоваться критериями, предложенными голландскими экспертами.

Наследственные дислипидемии (наиболее частые)

Дислипидемия	Дефект гена	Повышение липидов или липопротеидов	Клинические признаки	Встречаемость
Семейная гиперхолестеринемия (СГХС)	LDLR, PCSK9, APOB	ХС ЛНП (фенотип IIa)	Ксантоматоз сухожилий, ранний атеросклероз	1/250 гетерозиготная 1/300 000 гомозиготная
Семейная комбинированная гиперлипидемия	Модифицирующие гены	ХС ЛНП, ЛОНП (фенотип IIb)	-	1/200
Наследственный дефицит печеночной липазы	Печеночная липаза	Ремнанты ЛОНП (ЛПП)	Ранний атеросклероз, панкреатиты	1/10 000
Семейная дисбеталипопротеи	APOE	Хиломикроны,	Пальмарные и тубуло-эруптивные ксантомы,	НОА, РКО, РДА – 2020 1/10 000

Голландские диагностические критерии гетерозиготной СГХС

Критерий	баллы
1. Наследственный анамнез	
Раннее (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет) развитие ССЗ или уровень ХС ЛНП выше 95-й перцентили у ближайшего родственника	1
Наличие сухожильных ксантом у ближайшего родственника или уровень ХС ЛНП выше 95-й перцентили у детей младше 18 лет	2
2. Персональный анамнез	
Раннее развитие ССЗ (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет)	2
Раннее развитие атеросклеротического поражения церебральных / периферических артерий (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет)	1
3. Физикальное обследование	
Сухожильные ксантомы	6
Липидная дуга роговицы < 45 лет	4

Голландские диагностические критерии гетерозиготной СГХС

Критерий	баллы
4. Уровень ХС ЛНП	
> 8,5 ммоль/л	8
6,5 – 8,4 ммоль/л	5
4,9 – 6,4 ммоль/л	3
4,0 – 4,8 ммоль/л	1
5. Анализ ДНК	
Функциональная мутация генов LDLR, APOB или PCSK9	8
Диагноз ставится на основании суммы баллов:	
«определенная» СГХС – > 8 баллов	
«предположительная» ИЛИ «вероятная» СГХС – 6–8 баллов	
«возможная» СГХС – 3–5 баллов	

Рекомендации по выявлению гетерозиготной СГХС

Рекомендации	класс	уровень
Наличие СГХС следует заподозрить в случае развития ССЗ у мужчин моложе 50 лет и женщин моложе 55 лет при наличии в семье случаев раннего развития ССЗ, сухожильных ксантом или у пациентов с существенно повышенным уровнем ХС ЛНП (у взрослых > 5 ммоль/л, у детей > 4 ммоль/л) при наличии СГХС у родственников 1-й линии	I	C
Рекомендуется подтверждать диагноз клиническими критериями и при возможности – результатами генетического анализа	I	C
При выявлении случая гетерозиготной СГХС показано проведение каскадного скрининга	I	C

Рекомендации по лечению гетерозиготной СГХС

Рекомендации	класс	уровень
В случае наличия СГХС и АССЗ (очень высокий риск) – снизить ХС ЛНП $\geq 50\%$, целевой уровень ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л	I	C
Лечение ингибиторами PCSK9 рекомендуется у пациентов очень высокого риска с СГХС, если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут на максимально переносимых дозах статина в комбинации с эзетимибом	I	C
<p>Дети с СГХС должны соблюдать диету с низким содержанием насыщенных жиров, медикаментозную терапию следует начинать в возрасте старше 8–10 лет. Целевой уровень ХС ЛНП при этом – $< 3,5$ ммоль/л</p> <p><i>Примечания: СГХС – семейная гиперхолестеринемия; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; PCSK9 – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9; ИБС –</i></p>	IIa	C

ишемическая болезнь сердца; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ФР – факторы риска.

Медикаментозное лечение СГХС у взрослых

- Целью терапии СГХС является достижение уровня ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л при наличии ИБС, СД, или атеросклероза сонных или периферических артерий (наличие АСБ со стенозом $> 50\%$) и $< 1,8$ ммоль/л при их отсутствии.
- Взрослым пациентам рекомендуется назначать терапию статинами высокой интенсивности: аторвастатин 80 мг/сут или розувастатин 40 мг/сут.
- У лиц старше 18 лет с гетерозиготной СГХС при недостаточной эффективности статинов в максимально переносимых дозах рекомендуется добавить эзетимиб 10 мг.

Медикаментозное лечение СГХС у взрослых

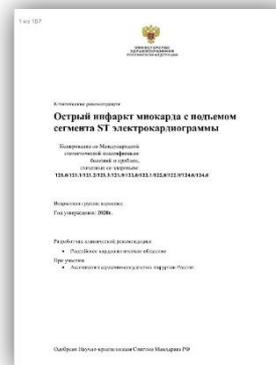
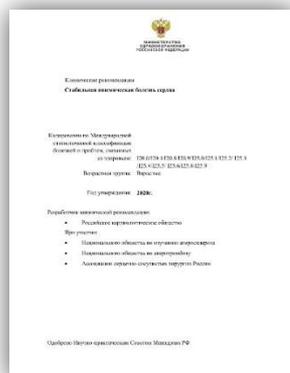
- Если и в этом случае не удастся достичь целевого уровня ХС ЛНП или его снижения на 50% от исходного значения, рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении ингибиторов PCSK9 (эволокумаб 140 мг п/к каждые 2 недели или 420 мг один раз в месяц или алирокумаб 75/150 мг п/к каждые 2 недели, или 300 мг один раз в месяц)
- На данный момент доступен для лечения пациентов в г. Челябинске ингибитор PCSK9 – алирокумаб (**Пралуент**)

Медикаментозная терапия СГХС у детей

- Медикаментозную гиполипидемическую терапию у детей с СГХС следует начинать с 8–10-летнего возраста на фоне соблюдения низкожировой диеты. Рекомендуемый целевой уровень ХС ЛНП у детей 8–10 лет – $< 4,0$ ммоль/л, у детей старше 10 лет – $< 3,5$ ммоль/л.
- Начинать медикаментозную терапию следует с назначения статинов в низких дозах, постепенно титруя их до оптимальных доз. Клинические исследования подтвердили безопасность и эффективность лечения детей статинами.

Алирокумаб (Пралуэнт) включён в клинические рекомендации по

1. Семейной гиперхолестеринемии;
2. Стабильной ИБС;
- 3, 4. ОКС с подъёмом и без подъёма ST,
5. СД 2 типа у взрослых



Клинические рекомендации опубликованы на сайте Рубрикаторе клинических рекомендаций <http://cr.rosminzdrav.ru/#/>

При этом назначения лекарственных препаратов осуществляется на основе Инструкции по медицинскому применению

Электронный источник, <http://cr.rosminzdrav.ru/#/>

Статус лекарственного препарата Алирокумаб 75 мг/мл; 150 мг/мл



- ✓ • Препарат включен в перечень ЖНВЛП (общий перечень ЖНВЛП и ОНЛС)
- ✓ • Каналы обеспечения Алирокумабом:
 - ОНЛС,
 - РЛО (Приказ №758-П от 29.12.2020г.);
 - Территориальная программа профилактики развития ССЗ и ССО на территории Челябинской области - Приказ №726;
 - КСГ "Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов" (st36.003 и ds36.004) на 2021 год
- ✓ • Зарегистрированная цена на ГРЛС:
 - Алирокумаб, раствор для подкожного введения, 75мг /мл, 1 мл – шприц в шприц-ручке (2) – пачка картонная – 26600.00 руб без НДС. Количество в потреб. упаковке – 2 шриц-ручки
 - Алирокумаб, раствор для подкожного введения, 150 мг/мл, 1 мл – шприц в шприц-ручке (2) – пачка картонная – 26600.00 руб без НДС . Количество в потреб. упаковке – 2 шриц-ручки

Включен в Национальные клинические рекомендации, одобренные Научно-практическим советом

Липидные кабинеты для подтверждения необходимости назначения ингибиторов PCK9

1. Челябинский Областной Кардиологический диспансер.

Адрес: г. Челябинск, ул. Можайского, 34, липидный кабинет №110

Липидный кабинет, Супрун Ирина Петровна

Телефон: 8(351) 772-48-45, 8(351) 200-42-80

2. Поликлиника Челябинская областная Клиническая Больница.

Г. Челябинск, ул. Воровского, 70

Липидный кабинет, Синельникова Татьяна Петровна.

Телефон: 8(351) 729-92-26

3. Поликлиника Клиники ЮУГМУ

Г. Челябинск, Черкасская, 2, корпус 2, кабинет 321

Липидный кабинет, Ярушина Екатерина Витальевна.

Телефон: 8(351) 217-35-05

Критерии направления пациента на консультацию в липидный кабинет

- Дислипидемия (при уровне общего холестерина сыворотки (плазмы) крови более 8,0 ммоль/л и/или холестерина липопротеидов низкой плотности сыворотки (плазмы) крови > 4,9 ммоль/л);
- Пациенты с гипертриглицеридемией при уровне триглицеридов сыворотки (плазмы) крови > 5 ммоль/л;
- Ранний индивидуальный анамнез (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет) сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом (ИБС, атеротромботический ишемический инсульт, ТИА, периферический атеросклероз с бляшками, стенозирующими просвет сосуда $\geq 50\%$)
- Выявленный отягощённый анамнез (наличие прямых родственников с ранней (моложе 40 лет) ИБС, артериальной гипертонией, диабетом);

Спасибо за внимание!