

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО

Заведующая кафедрой: профессор Петрова М.М.

Реферат на тему
«Нарушение липидного обмена»

Выполнила:
ординатор 1 года обучения
кафедры поликлинической
терапии и семейной
медицины с курсом ПО
Мамонтова М.Н.

Красноярск, 2023

Оглавление

Определение	3
Этиология и патогенез заболевания.	3
Эпидемиология заболевания.	5
Классификация заболевания.....	6
Клиническая картина заболевания	7
Диагностика заболевания	8
Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию.	14
Немедикаментозное лечение ДЛП	15
Медикаментозная терапия ДЛП	16
Медикаментозная терапия ДЛП для достижения целевого уровня ХС ЛНП	19
Медикаментозная терапия гипертриглицеридемии	20
Аппаратное лечение ДЛП	21
Лечение ДЛП в отдельных клинических ситуациях	21
Семейная гиперхолестеринемия	21
ДЛП и сахарный диабет	23
ДЛП и хроническая болезнь почек	25
ДЛП и ОКС/чрескожные коронарные вмешательства	25
ДЛП у пожилых	26
ДЛП у женщин, при беременности и лактации.....	26
ДЛП и цереброваскулярная болезнь	27
ДЛП и клапанные пороки сердца.....	28
Профилактика и диспансерное наблюдение	29
Список литературы.....	31

Определение

Дислипидемии (ДЛП) — состояния, когда концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы, могут быть вызваны как приобретенными (вторичными), так и наследственными (первичными) причинами.

Этиология и патогенез заболевания.

Первичные дислипидемии имеют генетическую природу, развиваются в результате аномалий генов, которые регулируют функции рецепторов, ферментов или транспортных белков, участвующих в липидном обмене. В этих случаях они проявляются как семейные (наследственные) нарушения липидного метаболизма и относятся к первичным моногенным ДЛП. СГХС – это наследственное аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутациями генов, кодирующие рецептор липопротеидов низкой плотности (*LDLR*), аполипопротеин В-100 (*APOB*) и профермента пропротеин-конвертаза субтилин/кексин типа 9 (*PCSK9*), сопровождающееся стойким повышением уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и ранним развитием атеросклероза. Заболевание проявляется в виде двух форм: менее тяжелой гетерозиготной и более тяжелой гомозиготной. Но в подавляющем большинстве случаев они развиваются как первичные полигенные ДЛП, т.е. являются следствием сочетания слабых генетических влияний с факторами внешней среды: курением, нарушением диеты, малоподвижным образом жизни. Наиболее атерогенными ДЛП являются изолированная гиперхолестеринемия (ГХС) (фенотип IIa), представленная семейной и полигенной ГХС, комбинированная гиперлипидемия (различные фенотипы гиперлипидемии в одной семье). Менее атерогенна изолированная гипертриглицеридемия (ГТГ) (фенотип IV или V). ГТГ натошак может быть связана с рядом факторов, внешних и внутренних. К внешним факторам, способствующим развитию ГТГ и, соответственно, высокой ее распространенности в популяции, относятся избыточное питание с преобладанием жирной пищи, простых углеводов с высоким гликемическим индексом (сахар, глюкоза), а также избыточное потребление алкоголя, длительный прием ряда лекарств, в первую очередь глюкокортикоидов, неселективных бета-адреноблокаторов. Вторичная ГТГ встречается значительно чаще первичной и может быть обусловлена, в первую очередь, инсулинорезистентностью и связанными с ней состояниями: СД 2 типа, метаболическим синдромом и ожирением. К метаболическим факторам, способствующим формированию ГТГ, относится низкая активность липолитических ферментов, в частности, периферической липопротеинлипазы (ЛПЛ), которая определяется или генетическими особенностями фермента, или повышением содержания в липопротеидах ингибиторов ЛПЛ в первую очередь апоСIII. Среди первичных причин повышения ТГ следует упомянуть наследственные механизмы (гиперпродукция ЛОНП, дефект гидролиза ТГ, дефект клиренса ремнантов ТГ в печени). Основными причинами вторичных ДЛП являются сахарный диабет (СД), гипотиреоз, хроническая болезнь почек (ХБП).

Патогенез атеросклероза, ассоциированного с ДЛП

Атеросклероз проявляется уплотнением сосудистой стенки и образованием атеросклеротических бляшек. Это динамичный процесс, для которого характерно как прогрессирование, так и обратное развитие изменений в стенке артерии. Однако со временем атеросклероз прогрессирует, приводя, в итоге, к клиническим проявлениям заболевания. К настоящему времени сложилось четкое представление об атеросклерозе как мультифакториальном заболевании, в основе которого лежат сложные нарушения в биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических процессах. Сегодня доминируют две гипотезы развития и становления атеросклероза: гипотеза «ответ на повреждение» и липидно-инфильтрационная гипотеза. Гипотеза «Ответ на повреждение» ставит во главу угла нарушение целостности эндотелия в качестве иницирующего фактора атеросклеротического процесса. Факторы, вызывающие повреждение эндотелия, весьма многообразны, но наиболее распространены окись углерода, поступающая в кровь при активном и «пассивном» курении, повышение артериального давления, дислипидемия, в особенности ГХС, обусловленная либо семейной предрасположенностью, либо вредными привычками, в первую очередь, диетическими погрешностями. В качестве повреждающих агентов могут выступать модифицированные (окисленные, десиалированные) липопротеиды и целый ряд других, как эндогенных, так и экзогенных факторов. На месте повреждения эндотелия происходит адгезия моноцитов и тромбоцитов, сопровождающаяся миграцией моноцитов в интиму. Прогрессирующее утолщение интимы ведет к развитию гипоксии внутри бляшки и в близлежащих участках сосуда. Гипоксия является возможной причиной развития некротических изменений в ядре бляшки и усиленной васкуляризации бляшки из системы ваза вазорум адвентиции. Эти сосуды в сердцевине бляшки являются источником микрогеморрагий (апоплексии) в ней, что в свою очередь ведет к усилению ее тромбогенной активности. В результате ослабления мышечно-эластического слоя сосуда в коронарных артериях происходит их ремоделирование с дилатацией, причем внутренний диаметр просвета сосуда какое-то время поддерживается «нормальным», до тех пор, пока прогрессирующий рост бляшки не превысит компенсаторные возможности медиального слоя артерии, и не приведет к прогрессирующему сужению ее просвета. Именно на этом этапе бляшки приобретают характер нестабильных и играют основную роль в развитии осложнений атеросклероза. Кроме того, происходит изменение фенотипа гладкомышечных клеток, который при повреждении сосудистой стенки, из сократительного переходит в секреторный с высвобождением провоспалительных цитокинов и активацией молекул адгезии.

Липидная теория атеросклероза предполагает пусковым моментом в развитии атеросклероза инфильтрацию интимы и субэндотелия липидами и липопротеидами. По мере накопления липидов в сердцевине бляшки, происходит увеличение ее размеров, в результате чего фиброзная покрышка бляшки под действием специфических энзимов (эластаз, металлопротеиназ) истончается и при определенных условиях (повышение артериального давления, значительная физическая нагрузка) разрывается. Разрыв сопровождается активацией каскада коагуляции крови, агрегации тромбоцитов с образованием тромба, блокирующего просвет сосуда. Клинически этот процесс проявляется, в зависимости от локализации либо нестабильной стенокардией, либо инфарктом миокарда (ИМ), либо ишемическим инсультом.

Эпидемиология заболевания.

Наиболее актуальные данные о распространенности нарушений липидного обмена в РФ получены в ходе многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 13 регионах РФ с включением 21048 человек. Распространенность ГХС (уровень общего холестерина (ОХС) $\geq 5,0$ ммоль/л) в среднем составила $58,4 \pm 0,34\%$. Существенных различий уровня ХС у мужчин и женщин не выявлено. С возрастом распространенность ГХС увеличивается практически в 2 раза: от $37,7 \pm 0,73\%$ в возрастной группе 25—34 года до $74,5 \pm 0,54\%$ среди лиц в возрасте от 55 до 64 лет ($p < 0,01$). Независимо от пола среди жителей сельской местности ГХС встречается чаще, чем среди горожан ($63,2 \pm 0,82$ и $57,4 \pm 0,38\%$ соответственно; $p < 0,001$). Атерогенные сдвиги в липидном профиле в виде ГХС обусловлены в основном повышенным ($\geq 3,0$ ммоль/л) уровнем ХС ЛНП. Достоверно более высокая распространенность повышенного уровня ХС ЛНП у жителей села по сравнению с горожанами ($62,4 \pm 0,60\%$ против $59,2 \pm 0,38\%$; $p < 0,05$) обусловлена в основном более высокими значениями этого показателя среди женщин ($61,3 \pm 1,08\%$ против $56,5 \pm 0,48\%$; $p < 0,05$). Повышенный уровень ТГ обнаружен у $30,2 \pm 0,52\%$ мужчин всей выборки, что достоверно выше, чем у женщин ($20,1 \pm 0,34\%$; $p < 0,0001$). Распространенность высокого уровня ТГ связана с возрастом, особенно это характерно для женщин: $8,8 \pm 0,59\%$ в младшей возрастной группе (25-34 года) и $34,4 \pm 0,71\%$ среди женщин в возрасте 55-64 лет ($p < 0,0001$). В то же время, частота гипертриглицеридемии достоверно выше у мужчин с низким уровнем благосостояния по сравнению с мужчинами с высоким уровнем благосостояния ($30,9 \pm 0,66\%$ против $23,8 \pm 3,41\%$; $p < 0,05$). У жителей села распространенность ГТГ незначительно, но достоверно выше, чем у горожан ($p < 0,05$ для всех случаев). Низкий уровень ХС ЛВП (меньше 1,0 ммоль/л для мужчин и 1,2 ммоль/л для женщин) обнаружен в 19,5% случаев.

Так же, результаты исследования ЭССЕ-РФ, показали, что 23% лиц из популяции имели выраженное повышение уровня ОХС $>6,2$ ммоль/л, а выраженное повышение уровня ХС ЛНП $>4,2$ ммоль/л встречалось в 20,6%.

Взаимосвязь ДЛП с риском развития сердечно-сосудистых осложнений

Крупнейшим проспективным исследованием было исследование MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial). У 361662 обследованных мужчин 35-57 лет были определены основные факторы риска ИБС, включая липиды сыворотки крови. Впервые был определен пороговый уровень ОХС (5,2 ммоль/л), с которого регистрируется значительный прирост смертности от ИБС. Абсолютный риск ИБС при самых высоких средне-популяционных значениях ОХС был в 20 раз выше, чем при наиболее низких уровнях, равных 4,7 ммоль/л.

Мета-анализ 4-х проспективных эпидемиологических исследований (Фремингемское, MRFIT, Coronary Primary Prevention Trial, Lipid Research Clinic) выявил зависимость повышения уровня ХС ЛВП на 1 мг/дл и снижением на 2-3% риска ИБС, независимо от других ФР, включая ХС ЛНП.

В мета-анализе 17 проспективных популяционных исследований было показано, что повышение ТГ сыворотки крови на 1 ммоль/л ассоциируется с увеличением новых случаев ИБС на 32% у мужчин и на 76% – у женщин. По данным крупнейшего эпидемиологического исследования (Framingham Study), уровень ТГ более 1,7 ммоль/л означает достоверно более высокий риск развития ССО. При достижении целевого уровня (ЦУ) ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л риск ССО у пациентов с ХС ЛВП $<1,0$ ммоль/л на 64% выше, чем пациентов с ХС ЛВП $\geq 1,4$ ммоль/л [16]. Повышенные уровни ТГ и низкий уровень ХС ЛВП синергично увеличивают риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с уже достигнутыми ЦУ ХС ЛНП ($<2,1$ ммоль/л). Показано, что у пациентов с ТГ более 2,3 ммоль/л и одновременно ХС ЛВП менее 0,8 ммоль/л, риск ССО увеличивается в 10 раз по сравнению с пациентами с нормальными значениями ТГ и ХС ЛВП.

Классификация заболевания

ДЛП классифицируют в зависимости от того, уровень каких именно липидов и липопротеидов выходит за пределы нормы. Крайне важно дифференцировать первичные и вторичные дислипидемии, так как в этих случаях принципиально отличается тактика лечения. В настоящее время ВОЗ принята классификация Fredrickson (1976), согласно которой выделяют несколько ее фенотипов (Таблица 1). Следует подчеркнуть, что данная классификация не устанавливает диагноз, а лишь фиксирует тип ДЛП, вне зависимости от того, является ли она приобретенной или наследственной. Классификация также позволяет определить

риск развития атеросклероза в зависимости от типа ДЛП. Так, IIa, IIb и III типы являются атерогенными, в то время как I, IV и V типы - «относительно» атерогенными. Классификация наследственных (семейных) дислипидемий приведена в таблице 2.

Таблица 1. Классификация дислипидемий (ВОЗ, адаптировано из классификации Fredrickson)

Фенотип	Синоним	Повышение уровня липопротеидов плазмы	Повышение уровня липидов плазмы	Атерогенность	Частота (%) в структуре ДЛП
I	a Наследственная гиперхиломикронемия, дефицит липопротеинлипазы				
	b Наследственный дефицит апоБелка СII ХМ		ТГ	?	<1
	c Гиперхиломикронемия при циркуляции ингибитора Липопротеинлипазы				
II	a Семейная гиперхолестеринемия, полигенная наследственная ЛНП гиперхолестеринемия		ХС	+++	10
	b Комбинированная гиперлипидемия	ЛНП, ЛОНП	ХС и ТГ	+++	40
III	Наследственная дисбета-липидемия	ЛНП	ТГ и ХС	+++	<1
IV	Наследственная гипертриглицеридемия	ЛОНП	ТГ	+	45
V	Смешанная гиперлипидемия	ХМ, ЛОНП	ТГ и ХС	+	5

Таблица 2. Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска

Параметр	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ХС ЛНП, ммоль/л	< 3,0	<2,6	< 1,8*	< 1,4*
ХС ЛВП, ммоль/л	мужчины > 1,0; женщины > 1,2			
ХС неЛВП, ммоль/л			<2,6	<2,2
ТГ, ммоль/л	< 1,7			
ЛП(а), мг/дл	< 50		< 30	

Клиническая картина заболевания

К клиническим проявлениям заболевания приводят прогрессия атеросклеротического процесса, вызванного ДЛП. В зависимости от преимущественно пораженного сосудистого бассейна комплекс симптомов и синдромов широко варьирует. Основным осложнением атеросклероза коронарных артерий является ИБС, которая клинически проявляется стенокардией, ИМ, с частым исходом в хроническую сердечную недостаточность. Поражение магистральных артерий головного мозга проявляется симптомами его хронической ишемии с последующим развитием атеросклеротической энцефалопатии и/или

инсульта. Атеросклероз артерий нижних конечностей сопровождается клинической картиной перемежающей хромоты. При отсутствии соответствующего лечения заболевание прогрессирует и может закончиться развитием гангрены нижних конечностей.

Диагностика заболевания

Критерии установления диагноза:

Диагноз ДЛП на основании значения липидных параметров устанавливается в соответствии с пороговыми значениями, указанными в таблице 2, Приложение А3. Современный алгоритм обследования состоит из следующих основных этапов:

- выявление основных факторов риска (ФР) (таблица 3)

Таблица 3. Факторы риска развития и прогрессирования атеросклероза

Факторы риска	
Возраст	Мужчины >40 лет, женщины >55 лет или с ранней менопаузой
Курение	Вне зависимости от количества
Артериальная гипертония	АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов
Сахарный диабет 2-го типа	Глюкоза натощак $>6,1$ и $7,0$ ммоль/л (капиллярная и венозная кровь, соответственно)
Раннее начало ИБС у ближайших родственников (отягощенная наследственность)	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте <55 лет, у женщин <60 лет
Семейная гиперлипидемия, по данным анамнеза	Па, Пб и III тип
Абдоминальное ожирение	Окружность талии: у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см
Хроническое заболевание почек	Снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин
Ожирение	Повышение ИМТ > 25 кг/м ²

- выявление клинических симптомов атеросклероза (данные опроса и осмотра);
- определение липидного профиля (венозная кровь) с расчетом ХС ЛНП, ХС неЛНП;
- оценка сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE2;
- исключение/верификация субклинического и клинически значимого атеросклероза (инструментальные методы обследования).

Сбор жалоб и анамнеза

Многие пациенты с повышенным уровнем липидов сыворотки крови могут не иметь никаких жалоб. Симптомы зависят от локализации атеросклеротического процесса - сосудистого бассейна, который преимущественно вовлечен в процесс. Поражение коронарного русла приводит к появлению болей в левой половине грудной клетки, за грудиной области при физической нагрузке или в покое, нарушениям сердечного ритма (жалобы на неритмичное, резко учащенное сердцебиение или ощущение «замирания», «перебоев в работе сердца»), одышки, отеков нижних конечностей. При локализации атеросклеротического процесса преимущественно в цереброваскулярном бассейне преобладают жалобы на головную боль, субъективное чувство головокружения, снижение памяти, внимания,

работоспособности, появление «шума в ушах», «шума в голове». Развитие облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей приводит к перемежающейся хромоте, в тяжелых случаях – появлению интенсивных болей в нижних конечностях в покое, больше в ночное время, в горизонтальном положении пациента (интенсивность болевого синдрома может снижаться после пациента перехода в положение сидя/стоя).

На первом этапе обследования собирается анамнез, во время которого выясняется наличие у пациента ИБС, АГ, СД, атеросклероза периферических артерий, семейной гиперхолестеринемии (СГХС), метаболического синдрома, ожирения, ХБП. При сборе семейного анамнеза, особое внимание должно уделяться раннему проявлению ССЗ у родственников пациента 1-й линии родства.

Физикальное обследование

Всем пациентам для выявления клинических признаков нарушений липидного обмена и признаков состояний/заболеваний, обусловленных нарушениями липидного обмена, рекомендовано проводить физикальное обследование в объеме: осмотр (липоидная дуга роговицы у лиц моложе 45 лет, ксантелазмы, ксантомы); пальпация основных магистральных артерий верхних и нижних конечностей, сонных артерий; определение характера пульса; аускультация сердца и магистральных сосудов; измерение окружности талии.

Лабораторные диагностические исследования

Всем лицам старше 40 лет рекомендуется скрининг, включающий анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический (липидный профиль) с целью стратификации сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE2.

Пациентам с дислипидемией рекомендуется лабораторное исследование с определением уровня глюкозы, креатинина, мочевины, общего билирубина в крови, определение активности АЛТ, АСТ, КФК в крови и общий (клинический) анализ крови.

Определение уровня ХС ЛВП в крови рекомендовано всем пациентам для дополнительной оценки риска в системе SCORE2.

У всех пациентов старше 40 лет рекомендовано определять уровень ХС ЛНП как главный показатель оценки сердечно-сосудистого риска.

Пациентам высокого/очень высокого риска рекомендуется, кроме уровня ХС ЛНП, ХС неЛВП в крови.

У пациентов с ГТГ, СД, ожирением, метаболическим синдромом рекомендовано проводить лабораторную оценку ХС неЛВП – для более точной оценки сердечно-сосудистого риска.

В случаях, когда трактовка сердечно-сосудистого риска вызывает затруднения(сомнения) в особенности у пациентов с ГТГ, СД, ожирением, метаболическим синдромом рекомендовано лабораторное исследование уровня атерогенного аполипопротеина В100.

Хотя бы раз в жизни у любого взрослого рекомендовано измерить уровень Лп(а) в крови. При значении Лп(а)>180 мг/дл риск эквивалентен гетерозиготной СГХС.

У пациентов с отягощённым семейным анамнезом рекомендовано измерять уровень Лп(а) в крови. Уровень Лп(а)>50 мг/дл ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска.

Пациентам с клиническими проявлениями СГХС (ССЗ у мужчин моложе 55 лет и женщин моложе 60 лет, ксантоматоз, гиперхолестеринемия (ХС ЛНП >5 ммоль/л. у взрослых, >4 ммоль/л у детей) для установления клинического диагноза СГХС рекомендуется использовать диагностические критерии Голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network – DLCN).

Инструментальные диагностические исследования

Неинвазивные методы визуализации могут обнаружить наличие, оценить степень и оценить клинические последствия атеросклеротического повреждения сосудов. Визуализация коронарных артерий с помощью компьютерной томографии (КТ) сердца и сонных артерий методом дуплексного сканирования экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий являются информативными в выявлении атеросклеротического поражения артерий. Обнаружение кальцификации коронарной артерии с помощью неконтрастной КТ дает хорошую оценку атеросклеротической нагрузки и тесно связано с ССО. КТ-ангиография имеет высокую чувствительность 95-99% и специфичность 64-83% для диагностики ИБС. Для скрининга атеросклероза коронарных артерий может использоваться кальциевый индекс (КИ), определяемый при КТ по Agatston. Это исследование позволяет обеспечить дополнительную стратификацию риска, имеет меньшую стоимость, не требует внутривенного введения контрастных веществ. Использование КИ улучшает как дискриминацию, так и реклассификацию категории риска. Оценка атеросклеротических бляшек в сонной или бедренной артерии с помощью ультразвука является прогностическим фактором сердечно-сосудистых событий, сравнимым с КИ, в то время как измерение толщины интимы-медиа сонной артерии уступает КИ и наличию бляшек в сонной артерии и не используется в качестве стратификатора риска.

У бессимптомных лиц с умеренным риском наличие КИ > 100 единиц по Agatston и наличие атеросклеротических бляшек в сонной или бедренной артерии по данным дуплексного сканирования может перевести их в категорию более высокого риска. При этом КИ невысок и имеет низкую специфичность у пациентов моложе 45 лет с тяжелой СГХС, включая гомозиготную СГХС (гоСГХС).

Всем пациентам с дислипидемией рекомендовано дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий.

У пациентов с выявленными атеросклеротическими бляшками в сонной или бедренной артерии по данным дуплексного сканирования рекомендовано реклассифицировать категорию риска от низкого и умеренного до высокого с целью эффективного управления определяющими риск факторами.

У пациентов с коронарным атеросклерозом и значением КИ выше 100 единиц по данным КТ сердца рекомендовано реклассифицировать категорию риска от низкого и умеренного до высокого с целью эффективной коррекции факторов риска.

Иные диагностические исследования

Иные диагностические исследования в рамках диагностики ДЛП не предусмотрены, возможно расширение диагностических исследований по решению врача в зависимости от клинической ситуации и состояния пациента.

Оценка сердечно-сосудистого риска

- У всех бессимптомных взрослых старше 40 лет, без ССЗ, СД, ХБП, СГХС, с ХС ЛНП < 4,9 ммоль/л рекомендуется проведение скрининга для оценки общего риска с использованием шкалы SCORE2 (**Таблица 4**).
- Пациентов с установленными ранее ССЗ, СГХС, СД, ХБП 3-5 стадий, очень высоким риском по шкале SCORE2 или уровнем ХС ЛНП >4,9 ммоль/л рекомендовано относить к категории высокого или очень высокого риска с целью эффективного управления определяющими ФР.

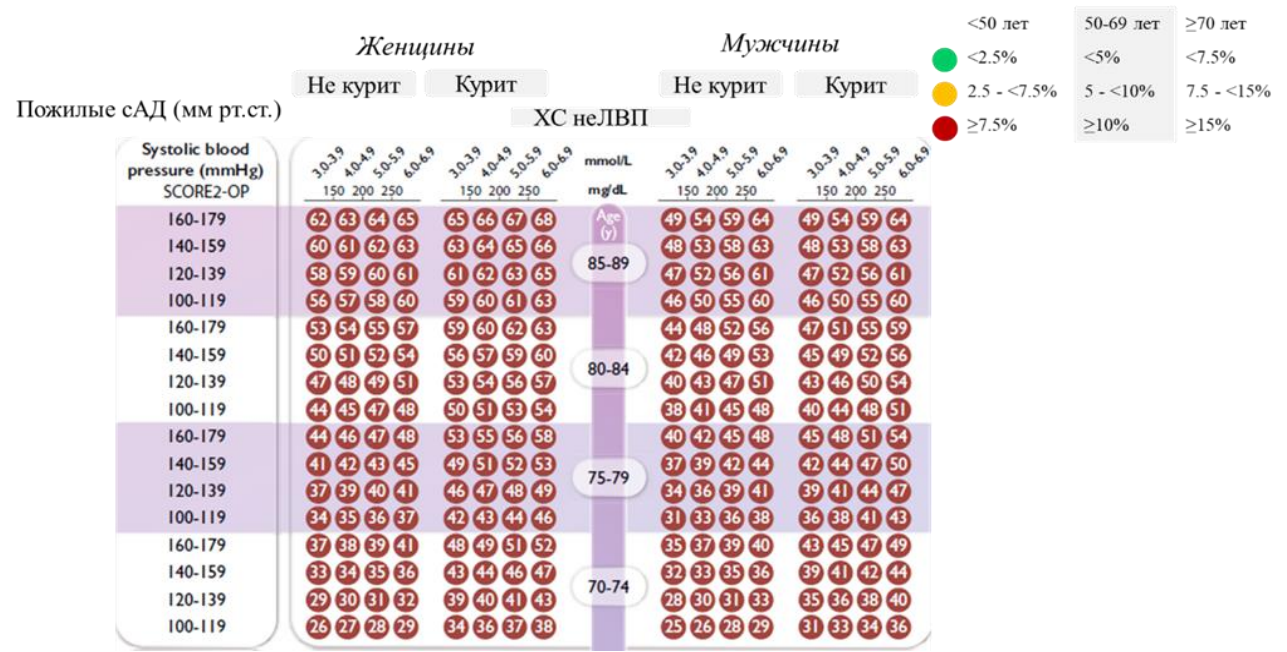
В РФ для расчета риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в процентах в течение ближайших 10 лет следует использовать шкалу SCORE2 для стран с высоким сердечно-сосудистым риском. Для оценки риска по шкале SCORE2 следует выбрать квадрат в зависимости от пола, возраста и статуса курения пациента. В найденном квадрате следует отыскать ячейку, наиболее соответствующую уровню систолического АД и ХС неЛВП данного пациента. Оценка риска по шкале SCORE2 не рекомендована у лиц с подтвержденным ССЗ, СД, ХБП, с единственным, но выраженным ФР (например, тяжелая АГ), с СГХС. Такие пациенты автоматически относятся к группе очень высокого и высокого риска ССО и требуют интенсивной коррекции

ФР. Наличие стеноза более 50% в крупных (магистральных) артериях любого сосудистого бассейна по данным любых инструментальных методов исследования, даже в отсутствие клинических симптомов, также переносит пациента в категорию очень высокого риска.

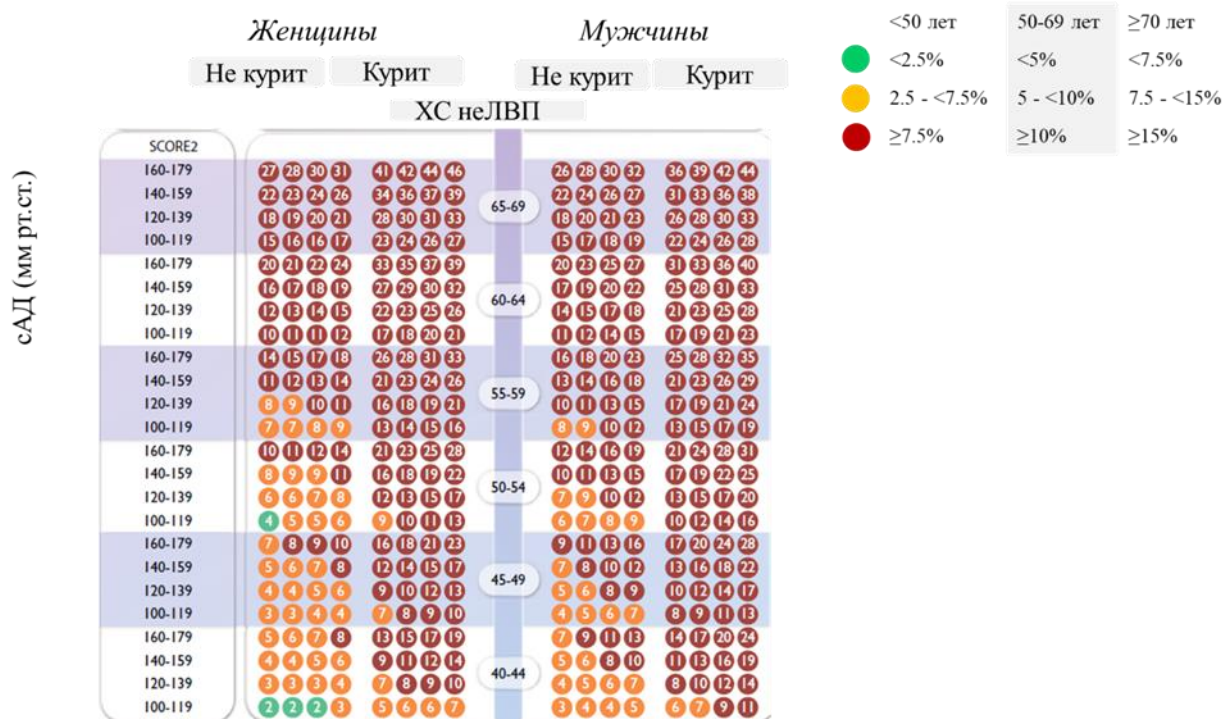
Следует обратить особое внимание на выделение внутри категории очень высокого риска категории экстремального риска. К экстремальному риску следует относить: наличие 2 и более сердечно-сосудистых осложнений в течение 2 лет, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л.

Таблица 4. Шкала SCORE2 расчета нефатальных СС осложнений для стран очень высокого риска.

SCORE2 для пожилых лиц 70–89 лет в популяции очень высокого риска



SCORE2 для лиц 40–69 лет в популяции очень высокого риска



Под атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (АССЗ) подразумевают все проявления ИБС, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, атеросклероз артерий нижних конечностей.

- Пациентов с СГХС и АССЗ рекомендовано относить к категории очень высокого риска с целью эффективного управления определяющими ФР.
- Пациентов с СГХС без АССЗ рекомендовано относить к категории высокого риска с целью эффективного управления определяющими ФР.

Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию.

Решение о тактике лечения рекомендуется принимать в зависимости от исходного уровня сердечно-сосудистого риска. Тактика немедикаментозной и медикаментозной терапии суммирована в таблице 5.

Таблица 5. Тактика ведения в зависимости от сердечно-сосудистого риска и уровня холестерина

	ХС ЛНП у пациента, не получавшего гиполипидемической терапии (ммоль/л)					
Риск	<1,4	1,4 <1,8	1,8 <2,6	2,6 <3,0	3,0 <4,9	≥ 4,9
Первичная профилактика						
Низкий	ОЖ ¹				ОЖ±МТ ₂	ОЖ+МТ ³
Умеренный	ОЖ ¹			ОЖ±МТ ²		ОЖ+МТ ³
Высокий	ОЖ ¹		ОЖ±МТ ₂	ОЖ+МТ ³		
Оч. высокий	ОЖ ¹	ОЖ±МТ ²	ОЖ+МТ ³			
Вторичная профилактика						
Оч. высокий	ОЖ±МТ ²	ОЖ+МТ ³				

Целевые уровни ХС ЛНП

У пациентов очень высокого риска рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50% от исходного через 8±4 недель терапии как для первичной, так и вторичной профилактики ССО.

У пациентов с подтвержденным АССЗ, перенесших повторное сосудистое событие в течение 2 лет (в любом сосудистом бассейне), несмотря на прием максимально переносимой дозы ингибитора гидроксиметилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы, рекомендован целевой уровень ХС ЛНП <1,0 ммоль/л.

У пациентов высокого риска рекомендован целевой уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л и его снижение по меньшей мере на 50% от исходного.

У пациентов умеренного риска рекомендован целевой уровень ХС ЛНП <2,6 ммоль/л для первичной профилактики ССЗ.

У пациентов низкого риска рекомендован целевой уровень ХС ЛНП <3,0 ммоль/л.

Немедикаментозное лечение ДЛП

Для профилактики ССЗ доказала свое преимущество диета с высоким уровнем употребления фруктов, овощей, цельнозерновых злаков и клетчатки, орехов, рыбы, птицы и молочных продуктов с низким содержанием жира и ограниченным потреблением сладостей, сладких напитков и красного мяса. Рекомендуется использовать жиры растительных масел. Такая диета является эффективным средством первичной и вторичной профилактики атеросклероза. В частности, многоцентровое рандомизированное исследование PREDIMED, выполненное в

Испании, у лиц из группы высокого риска, но без ССЗ, доказало снижение частоты основных ССО (ИМ, инсульт или смерть от сердечно-сосудистой причины) на 28-31% при ежедневном употреблении оливкового масла или орехов. Наблюдательные исследования подтверждают рекомендации о том, что потребление рыбы, по крайней мере, дважды в неделю и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в низких дозах в качестве пищевой добавки могут снижать риск сердечно-сосудистой смерти и инсульта в первичной профилактике без влияния на метаболизм липопротеидов плазмы. Оценка биологически активных добавок и функциональных продуктов питания должна в обязательном порядке включать в себя не только доказательства полезных свойств по влиянию на липидный профиль и атеросклероз, но, также и хорошую переносимость. Важным является производственный стандарт для указанных продуктов, гарантирующий стандартизацию и качество. К пищевым добавкам, влияющим на липидный профиль относится красный дрожжевой рис (монаколин), действие которого, как и статинов, связано с ингибированием ГМГ-КоА-редуктазы. В крупном исследовании, выполненном в Китае у больных с ИБС, монаколин снижал частоту ССО на 45%. Гипохолестеринемический эффект (снижение ХС ЛНП на 15-25%) наблюдается при ежедневном приеме монаколина К в дозе 10 мг. Монаколин К можно применять, с учетом доказанной клинической эффективности и безопасности, у лиц низкого и умеренного риска с умеренно повышенным ХС ЛНП и отсутствием показаний для приема статинов.

Немедикаментозные методы для снижения ТГ включают в себя снижение избыточной массы тела [ИМТ 20-25 кг/м², окружность талии <94 см (мужчины) и <80 см (женщины)], уменьшение потребления алкоголя (пациентам с ГТГ следует полностью воздержаться от приема алкоголя), увеличение регулярной физической активности (физические упражнения минимум 30 мин каждый день), ограничение в потреблении легко всасываемых углеводов.

Медикаментозная терапия ДЛП

Общие принципы медикаментозной терапии

При планировании гиполипидемической терапии рекомендуется придерживаться следующей схемы:

- оценить общий риск развития ССЗ;
- обсудить с пациентом особенности профилактики ССЗ;
- определить ЦУ ХС ЛНП в соответствии с категорией риска;
- подсчитать в процентах степень снижения уровня ХС ЛНП, необходимого для достижения целевого значения;

- выбрать из группы статинов препарат, который может обеспечить такой уровень снижения ХС ЛНП;
- эффективность и переносимость терапии статинами переменны, поэтому может потребоваться титрация дозы препарата;
- если монотерапия статином не позволяет достичь цели, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии, в том числе статина с эзетимибом, предпочтительно в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин+эзетимиб и аторвастатин+эзетимиб) (у лиц очень высокого риска возможно начать гиполипидемическую терапию сразу с комбинации статина с эзетимибом).
- врачу убедить пациента в необходимости непрерывной (пожизненной) гиполипидемической терапии.

Таблица 6. Препараты, потенциально взаимодействующие с статинами

Противомикробные препараты системного действия	Блокаторы кальциевых каналов	Другое
Итраконазол	Верапамил	Циклоспорин
Кетоконазол	Дилтиазем	Даназол
Позаконазол	Амлодипин	Амиодарон
Эритромицин		Ранолазин
Кларитромицин		Грейпфрутовый сок

Основные классы препаратов для лечения дислипидемий

К средствам, корригирующим ДЛП, относятся статины, эзетимиб, фибраты, другие гиполипидемические средства (эзетимиб, омега-3 триглицериды, включая другие эфиры и кислоты (омега-3 ПНЖК), алирокумаб, эволокумаб, инклисиран).

Статины являются одними из наиболее изученных классов препаратов в профилактике ССЗ. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что статины значительно снижают заболеваемость и смертность от ССЗ при первичной и вторичной профилактике во всех возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин. В клинических исследованиях статины замедляли прогрессирование и даже вызывали регрессию атеросклеротической бляшки. Доступные данные позволяют предположить, что клинический эффект в значительной степени зависит не от препарата, а от степени снижения ХС ЛНП. В РФ представлены (в порядке убывания 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. 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. Всасывание препаратов варьирует от 20 до 98%. Многие статины в значительной

степени подвергаются метаболизму в печени с участием изоферментов цитохрома P450, за исключением правастатина, розувастатина и питавастатина. В настоящее время для достижения ЦУ ХС ЛНП и снижения риска ССО оправдано использования трех статинов: розувастатина, аторвастатина, питавастатина, симвастатина.

Фибраты. Механизм их действия заключается в активации альфа-рецепторов, активируемых активатором пероксисом (PPAR α), расположенных в печени, мышцах, жировой ткани, сердце, почках, макрофагах и тромбоцитах. Основная роль PPAR α -рецепторов заключается в регуляции метаболизма липидов и липопротеидов, воспаления, функции эндотелия. Активированные PPAR α -рецепторы связываются со специфическими участками ДНК, стимулируя или угнетая основные гены, кодирующие метаболические процессы. При этом необходимо отметить, что из класса фибратов только фенофибрат может использоваться в комбинации со статинами. Фенофибрат увеличивает синтез апоА1, апоА2, активность ЛПЛ и снижает синтез апоСIII, апоВ100 и концентрацию малых плотных частиц ЛНП на 50%. Это ведет к увеличению уровня ХС ЛВП на 10–30%, ускорению превращения ХМ в их ремнанты, снижению уровня ХС ЛНП на 25%, уменьшению синтеза ТГ и ЛОНП. Уровень ТГ может снижаться до 50%. Помимо влияния на обмен липидов, фенофибрат снижает уровень мочевой кислоты в среднем на 25%, фибриногена на 21%, С-реактивного белка на 34%.

Ингибиторы абсорбции холестерина. Эзетимиб ингибирует всасывание в кишечнике холестерина, поступающего с пищей и из желчи, не влияя на всасывание других жирорастворимых пищевых веществ. Ингибируя всасывание ХС на уровне ворсинок слизистой тонкого кишечника (путем взаимодействия с белком NPC1L1), эзетимиб снижает количество холестерина, поступающего в печень. В ответ на снижение поступления ХС печень активирует на своей поверхности рецепторы ЛНП, что ведет к увеличению клиренса ХС ЛНП из крови. В клинических исследованиях монотерапия эзетимибом сопровождалась снижением уровня ХС ЛНП на 15–22%. Комбинация эзетимиба с статинами обеспечивала дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 15-20%. В исследовании SHARP (Study of Heart and Renal Protection) у пациентов с ХБП было отмечено снижение частоты развития ССЗ в основной группе, получавшей терапию эзетимибом в сочетании с симвастатином по сравнению с группой, получавшей плацебо, на 17%. Таким образом, эзетимиб может быть использован в качестве средства второй линии в комбинации со статинами, когда монотерапия статинами не позволяет достичь целевого уровня даже при их назначении в максимальных дозах, а также при непереносимости статинов или наличии противопоказаний к их применению.

Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9) Алирокумаб и эволокумаб являются ингибиторами (моноклональными антителами к) PCSK9 — белка, контролирующего экспрессию рецепторов к ХС ЛНП гепатоцитов. Повышенные уровень/функция PCSK9 снижают экспрессию рецепторов ЛНП и увеличивают концентрацию ХС ЛНП в плазме, в то время как снижение уровня/функции PCSK9 вызывает снижение ХС ЛНП в плазме крови. Алирокумаб в дозировках 75 и 150 мг и эволокумаб в дозировке 140 мг подкожно с частотой введения 1 раз в 2 недели в клинических исследованиях показали возможность снижения уровня ХС ЛНП на 60% и риска сердечно-сосудистых осложнений на 15% у больных с АССЗ в комбинации с умеренной и высокоинтенсивной терапией статинами.

Инклизирин — это химически модифицированная двухцепочечная малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК). В гепатоцитах инклизирин использует механизм РНК-интерференции, чтобы нацелиться на матричную РНК PCSK9 и запустить процесс ее деградации, тем самым увеличивая рециркуляцию и экспрессию рецепторов ЛНП, с последующим увеличением его захвата и уменьшением уровня ХС ЛНП в крови. Инклизирин вводится подкожно 3 раза в первый год, а затем два раза в год.

Омега-3 ПНЖК в соответствии с современными воззрениями являются основными препаратами для снижения уровня ТГ. Омега-3 триглицериды, включая другие эфиры и кислоты, могут использоваться для терапии ГТГ в дозе 2–4 г/сут.

Сравнение эффективности статинов, фибратов и эзетимиба представлено в таблице 7.

Таблица 7. Сравнение эффективности фенофибрата, статинов и эзетимиба

Механизм действия	Статины	Эзетимиб	Фенофибрат
ингибируют фермент ГМГ-КоА-редуктазу, который участвует в синтезе холестерина	селективно ингибирует и абсорбцию некоторых растительных стероидов в кишечнике	активирует работу рецепторов, которые нормализуют метаболизм липидов	клеточных, которые
Снижение концентрации ХС ЛНП	18–55%	15–30%	5–20%
Снижение уровня триглицеридов	7–20%	3–5%	20–50%
Увеличение уровня ХС ЛВП	5–15%	3–5%	10–20%
Увеличение размеров частиц ЛНП	нет	нет	50%

Сводные данные по эффективности, дозам, побочным эффектам гиполипидемических препаратов приведены в таблице 8.

Таблица 8. Сводные данные по эффектам гиполипидемических препаратов

Код АТХ	Препараты и суточные дозы	Липидные эффекты	Побочные эффекты	Примечание
C10AA Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	Симвастатин** (20–40 мг) Аторвастатин** (10–80 мг) Розувастатин 5–40 мг Питавастатин 1–4 мг	ХС ЛНП ↓ 20–60% ХС ЛВП ↑ 5–15% ТГ ↓ 7–30% ХС не-ЛВП ↓ 15–50%	Миалгия Миозит Увеличение сывороточных трансаминаз	Редкие осложнения: рабдомиолиз, снижение когнитивных способностей, развитие СД
C10AX Другие гиполипидемические	Эзетимиб 10 мг	ХС ЛНП ↓ 15–22%	Головная боль Боль в мышцах	Эффективен в сочетании со статинами

Код АТХ	Препараты и суточные дозы	Липидные эффекты	Побочные эффекты	Примечание
С10АХ Другие гиполлипидемические средства	Эволокумаб (**) (140 мг (1 мл), подкожно, раз в 2 нед./420 мг (3x1 мл), подкожно, раз в месяц) Алирокумаб (**) (75 мг, подкожно, раз в 2 нед.); 150 мг (1 мл) раз в 2 нед./300мг (2x1 мл) раз в месяц Инклизирин** (284 мг, подкожно, 1-й год — 3 инъекции, далее 2 инъекции в год)	ХС ЛВП ↑ 1–2% ТГ ↓ 5–10% ХС не-ЛВП ↓ 14–19% ХС ЛНП ↓ 50–70% ХС ЛВП ↑ 4–7% ТГ ↓ 6–19% ХС не-ЛВП ↓ 20–50%	Реакция в месте инъекции (5%)	Не влияет на уровень трансаминаз Требуется подкожная инъекция
С10АВ Фибраты	Фенофибрат**, 145 мг в сутки	ХС ЛНП ↓ 10–15% ХС ЛВП ↑ 10–20% ТГ ↓ 20–50% ХС не-ЛВП ↓ 5–19%	Диспепсия Миопатия Повышение креатинина и желчных кислот	Возможно совместное применение в комбинации со статинами и эзетимибом
С10АХ Другие гиполлипидемические средства	Омега-3 кислоты этиловых эфиров 2–4 г в сут.	ХС ЛНП ↓ 6% — ↑ 25% ХС ЛВП ↓ 5% — ↑ 7% ТГ ↓ 20–45% ХС не-ЛВП ↓ 5–14%	Рыбный запах Экзема	Комбинация со статинами улучшает постпрандиальный уровень ТГ

Медикаментозная терапия ДЛП для достижения целевого уровня ХС ЛНП

Всем пациентам с ДЛП рекомендована терапия статином в дозах, необходимых для достижения целевого уровня ХС ЛНП.

Пациентам, не достигшим целевого уровня ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статинов, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии, в том числе статин с эзетимибом, предпочтительно в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин+эзетимиб и аторвастатин+эзетимиб).

У пациентов с очень высоким риском и недостижением целевого уровня ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статина в комбинации с эзетимибом рекомендовано добавить алирокумаб, эволокумаб или инклизирин с целью вторичной профилактики ССЗ.

В случае значительного повышения уровня ХС ЛНП у больных очень высокого риска (выше 4,0 ммоль/л), рекомендуется рассмотреть возможность инициального назначения статина и эзетимиба, предпочтительно в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин+эзетимиб и аторвастатин+эзетимиб).

В случае значительного повышения уровня ХС ЛНП у больных экстремального или очень высокого риска (выше 5,0 ммоль/л), рекомендуется рассмотреть возможность инициального назначения статина максимально переносимой дозе+эзетимиб+ингибитора PCSK9: алирокумаба, эволокумаба или инклизирана.

У пациентов с очень высоким риском, без СГХС, и недостижением целевого уровня ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статина с/без эзетимибом

рекомендовано добавить алирокумаб, эволокумаб или инклисиран с целью первичной профилактики ССЗ.

Пациентам с непереносимостью любой дозы статина рекомендован прием эзетимиба.

Пациентам с непереносимостью любой дозы статина, которые на фоне приема эзетимиба не достигли целевого уровня ХС ЛНП, рекомендовано добавление к терапии алирокумаба, эволокумаба или инклисирана.

Медикаментозная терапия гипертриглицеридемии

Пациентам любой категории риска рекомендован целевой уровень ТГ <1,7 ммоль/л. Пациентам высокого и очень высокого риска, достигшим на терапии статином уровня ТГ 1,7–2,3 ммоль/л, рекомендовано добавить препарат омега-3 ПНЖК в дозе до 2 г 2 раза в день.

Пациентам с уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л на терапии статином, рекомендовано добавить фенофибрат (предпочтительно в одной таблетке (зарегистрирован розувастатин+фенофибрат) или препарат омега-3 ПНЖК в дозе до 2 г 2 раза в день. Пациентам с уровнем ТГ > 5,0 ммоль/л, рекомендовано назначить фенофибрат и препарат омега-3 ПНЖК в дозе до 2 г 2 раза.

Аппаратное лечение ДЛП

Подразумевает такие экстракорпоральные методы удаления атерогенных липопротеидов как плазмаферез, плазмасорбция. Они назначаются пациентам, у которых после 6 месяцев комбинированной гиполипидемической терапии в максимально переносимых дозах не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП. Помимо этого, плазмаферез, плазмасорбция проводятся по следующим показаниям: гомозиготная СГХС и ХС ЛНП >7,8 ммоль/л, или гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП >7,8 ммоль/л + 1 дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска, или гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП > 5,0 ммоль/л + 2 фактора риска или уровень Лп(а) >50 мг/дл; гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП >4,1 ммоль/л у лиц очень высокого риска; СГХС при отмене гиполипидемической терапии в связи с беременностью при высоком риске сердечно-сосудистых осложнений.

Плазмаферез, плазмасорбция проводятся еженедельно или 1 раз в две недели. Во время процедуры из плазмы крови пациента удаляется до 80% уровня ХС ЛНП, при этом концентрация уровня ХС ЛНП в плазме крови пациента в зависимости от объема обработанной плазмы снижается на 70–80%. В настоящее время существует ряд методов плазмафереза, плазмасорбции ХС ЛНП: каскадная плазмофильтрация,

гепарин-преципитация ЛНП (HELP), аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов, иммуносорбция ЛНП.

Плазмаферез, плазмосорбция проводятся только в специализированных отделениях больниц и клиник.

Лечение ДЛП в отдельных клинических ситуациях

Семейная гиперхолестеринемия

Определение. Эпидемиология

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС)— генетически детерминированное моногенное нарушение липидного обмена с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся значительным повышением уровня ХС ЛНП в крови и, как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, как правило, в молодом возрасте. Различают две формы: гетерозиготную (геСГХС) и гомозиготную (гоСГХС). В структуре моногенных дислипидемий геСГХС занимает первое место по распространенности и составляет в среднем 1 на 200–250 человек. Согласно результатам эпидемиологического исследования, проведенного в ряде регионов Российской Федерации, распространенность геСГХС колеблется от 1:108–1:173 лиц. ГоСГХС встречается значительно реже, распространенность составляет 1 случай на 160–300 тыс. населения Европы .

Диагностические критерии заболевания

Потенциальную вероятность наличия СГХС необходимо оценивать в случаях :

- ОХС ≥ 8 ммоль/л и/или ХС ЛНП ≥ 5 ммоль/л без терапии для взрослых и ОХС $> 6,7$ ммоль/л или ХС ЛНП $\geq 3,5$ ммоль/л у детей,
- Ранний дебют ССЗ атеросклеротического генеза (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет),
- Кожные / сухожильные ксантомы,
- Случай внезапной сердечной смерти члена семьи.

С учетом генетической предрасположенности быстрая прогрессия атеросклероза у пациентов с СГХС приводит к раннему дебюту ССЗ атеросклеротического генеза, чаще всего — ИБС. Длительное бессимптомное течение заболевания диктует необходимость опираться в первую очередь на лабораторные показатели и семейный анамнез при выявлении новых случаев СГХС для своевременного старта терапии в зоне первичной профилактики.

Для клинической диагностики заболевания целесообразно использование специализированных критериев, разработанных для взрослых и детей с геСГХС и для пациентов с гоСГХС. Крайне важно проведение дообследования с целью

исключения вторичных дислипидемий и их вклада в повышенные значения ХС ЛНП у лиц с подозрением на СГХС.

Диагностические критерии геСГХС

Для диагностики геСГХС у взрослых пациентов 18 лет и старше рекомендовано использовать диагностические критерии Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) — шкалы Голландских липидных клиник.

Лечение

Целевые уровни ХС ЛНП

- У пациентов очень высокого риска с СГХС рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50% от исходного для первичной профилактики ССО
- У пациентов очень высокого риска с СГХС и АССЗ рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50% от исходного для вторичной профилактики ССО
- У пациентов высокого риска с СГХС рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л и его снижение по меньшей мере на 50% от исходного.
- Всем пациентам с СГХС рекомендована стартовая терапия статином в дозах, необходимых для достижения целевого уровня ХС ЛНП.
- Пациентам, не достигшим целевого уровня ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статина, рекомендуется комбинированная терапия статином с эзетимибом предпочтительно в одной таблетке (зарегистрированы розувастатин+эзетимиб и аторвастатин+эзетимиб)
- У пациентов с очень высоким риском и недостижением целевого уровня ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статина в комбинации с эзетимибом рекомендовано добавить алирокумаб, инклисиран или эволокумас целью вторичной профилактики ССЗ
- Пациентам с непереносимостью любой дозы статина рекомендован прием эзетимиба для достижения целевого уровня ХС ЛНП.
- Пациентам с непереносимостью любой дозы статином, которые на фоне приема эзетимиба не достигли целевого уровня ХС ЛНП, рекомендовано добавление к терапии алирокумаба, инклисирана или эволокумаба.
- Пациентам очень высокого риска с СГХС, если не достигнут целевой уровень ХС ЛНП на максимально переносимых дозах статина в комбинации с эзетимибом, рекомендовано добавление к терапии алирокумаба, инклисирана или эволокумаба.

ДЛП и сахарный диабет

- У пациентов с СД 2-го типа и категории очень высокого риска рекомендовано снижение ХС ЛНП $\geq 50\%$ и $< 1,4$ ммоль/л.
- У пациентов с СД 2-го типа и категории высокого риска рекомендовано снижение ХС ЛНП $\geq 50\%$ и $< 1,8$ ммоль/л
- Пациентам с СД 1-го типа и высоким/очень высоким риском рекомендована терапия статином
- Пациентам с СД, которым начата терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, но целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, рекомендована интенсификация терапии
- Пациентам с СД2, на фоне терапии статином, но с уровнем ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л, рекомендовано добавление фенофибрата к терапии статином, предпочтительно в одной таблетке (зарегистрирован розувастатин+фенофибрат)
- Пациентам с СД, у которых после интенсификации терапии статином целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, рекомендовано статину добавить эзетимиб, в том числе статин с эзетимибом в одной таблетке или капсуле.
- Рекомендуется назначение других гиполипидемических средств, таких как ингибиторы PCSK9 — алирокумаба, эволокумаба или инклисирана всем пациентам с СД2 высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточным снижением ХС ЛНП на фоне приема максимально переносимых доз статинов и эзетимиба для достижения ЦУ ХС ЛНП и снижения риска ССО.
- Пациенткам с СД до наступления менопаузы и планирующим беременность или не принимающим контрацептивы не рекомендована терапия статином.
- Пациентам с СД 1-го типа и СД 2-го типа в возрасте ≤ 30 лет повреждением органов-мишеней и/или ХС ЛНП $> 2,5$ ммоль/л рекомендована терапия статином. Согласно Российским рекомендациям по лечению сахарного диабета 2019 года (IX пересмотр), рекомендациям ESC по лечению дислипидемии 2019 г, терапию АССЗ в сочетании с СД 2-го типа следует начинать с ингибиторов натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа или с аналогов глюкагоноподобного пептида-1. У пациентов с СД 2-го типа и ССЗ, имеющих очень высокий и высокий сердечно-сосудистый риск, в качестве гипогликемической терапии рекомендованы эмпаглифлозин для снижения риска новых сердечно-сосудистых событий или дапаглифлозин для снижения риска госпитализаций по причине сердечной недостаточности.

Для ведения пациентов с ССЗ с целью снижения сердечно-сосудистого риска рекомендуются:

1. Ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа: эмпаглифлозин, дапаглифлозин. Аналоги глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1): лираглутид, дулаглутид, семаглутид.
2. Бигуаниды: метформин (как препарат второго ряда).
 - У пациентов с СД 2-го типа и ССЗ, имеющих очень высокий и высокий сердечно-сосудистый риск, в качестве гипогликемической терапии рекомендованы эмпаглифлозин или дапаглифлозин для снижения риска новых сердечно-сосудистых событий.
 - У пациентов с СД 2-го типа и ССЗ в качестве гипогликемической терапии рекомендован эмпаглифлозин для снижения риска смерти.
 - У пациентов с СД 2-го типа и ССЗ, имеющих очень высокий и высокий сердечно-сосудистый риск, в качестве гипогликемической терапии рекомендован лираглутид для снижения риска как новых ССО, так и риска смерти
 - У пациентов с СД 2-го типа без ССЗ рекомендован метформин для снижения сердечно-сосудистого риска

ДЛП и хроническая болезнь почек

На начальных стадиях ХБП повышены уровни ТГ, а уровни ХС ЛВП снижены. Для ХБП характерен увеличение уровня Лп(а). Пациенты с ХБП 3–5-й стадии имеют высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск.

- У диализ-независимых пациентов ХБП 3–5-й стадии рекомендуется применение статина или комбинации статин / эзетимиб.
- У пациентов с ХБП 5-й стадии с атеросклеротическим ССЗ, уже получающих статин, эзетимиб, или комбинацию статин / эзетимиб, при начале диализа, рекомендовано продолжить исходную гиполипидемическую терапию
- Пациентам с ХБП 1-4 стадии и уровнем ТГ >1,7 ммоль/л рекомендовано рассмотреть назначение омега-3 ПНЖК с целью снижения уровня ТГ
- У пациентов с диализ-зависимой ХБП и не имеющих атеросклеротических ССЗ, не рекомендуется начало терапии статином

ДЛП и ОКС/чрескожные коронарные вмешательства

- У всех пациентов с ОКС при отсутствии противопоказаний или установленной непереносимости рекомендовано начать или продолжить терапию статином в высоких дозах как можно раньше, вне зависимости от исходных значений ХС ЛНП
- Всем пациентам через 4–6 недель после ОКС рекомендовано оценить достижение целевых показателей ХС ЛНП (снижение на 50% от исходного и <1,4

ммоль/л), безопасность терапии статином и, при необходимости, скорректировать дозы препаратов

- Пациентам, через 4–6 недель после ОКС не достигшим целевых уровней ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статином, рекомендована комбинация статина с эзетимибом, в том числе статин с эзетимибом в одной таблетке или капсуле.
- Пациентам после ОКС при недостижении целевых уровней ХС ЛНП через 4–6 недель на фоне максимально переносимых доз статином с и без эзетимиба рекомендовано присоединение алирокумаба или эволокумаба.
- Пациентам с противопоказаниями к терапии статином или подтвержденной непереносимостью статинов рекомендована терапия эзетимибом
- У пациентов с ОКС, которые при поступлении имеют уровень ХС ЛНП выше целевого, несмотря на терапию максимально переносимыми дозами статина и эзетимибом, рекомендовано раннее назначение (во время госпитализации в связи с коронарным событием) алирокумаба или эволокумаба.

ДЛП у пожилых

У пожилых лиц с АССЗ рекомендована терапия статином так же, как и у более молодых пациентов.

У пожилых лиц при наличии высокого и очень высокого риска для первичной профилактики рекомендована терапия статином.

Пациентам старше 75 лет при наличии высокого и очень высокого риска для первичной профилактики рекомендована терапия статином.

У пожилых пациентов при наличии потенциального риска лекарственного взаимодействия рекомендуется назначать статин в низкой дозе с последующей титрацией до достижения целевого уровня ХС ЛНП. При необходимости достижения более низкого целевого уровня ХС ЛНП у пациентов очень высокого и экстремального риска рассмотреть возможность комбинированной терапии низкими дозами статина и эзетимибом.

ДЛП у женщин, при беременности и лактации

Назначение гиполипидемических средств не рекомендуется при планировании беременности, во время беременности и в период грудного вскармливания. Пациенткам с тяжелой СГХС возможно назначение секвестрантов желчных кислот (не адсорбируемых) и/или применение плазмафереза, плазмосорбции.

У женщин группы высокого риска вне беременности и вне периода грудного вскармливания рекомендуется назначение статинов для первичной профилактики ИБС.

Женщинам с целью вторичной профилактики вне беременности и вне периода грудного вскармливания рекомендованы статины по тем же показаниям и с теми же целевыми уровнями ХС ЛНП, что и мужчинам.

Использование современных низкодозированных комбинированных гормональных пероральных контрацептивов у женщин в репродуктивном возрасте не приводит к увеличению риска острых коронарных событий. Их применение возможно у женщин после оценки липидных показателей, при нормальном уровне холестерина. При наличии ГХС (уровень ХС ЛНП выше 4 ммоль/л) и/или множественных факторах сердечно-сосудистого риска и/или высоком риске тромбоэмболических осложнений следует рассмотреть альтернативные гормональные пероральные контрацептивы. Заместительная терапия эстрогенами, несмотря на положительное влияние на показатели липидного профиля, не продемонстрировала возможности снижения сердечно-сосудистого риска и не может быть рекомендована для сердечно-сосудистой профилактики у женщин.

Прием липидснижающих препаратов при подготовке к беременности, во время беременности и лактации запрещен. У пациенток с тяжелой СГХС во время беременности/лактации следует использовать плазмаферез, плазмосорбцию.

Женщины репродуктивного возраста:

- во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции;
- женщины с СГХС должны получить консультацию перед беременностью и инструкции по отмене гиполипидемических средств не позднее, чем за 4 недели до прекращения предохранения от беременности и не должны принимать эти препараты до окончания грудного вскармливания;
- в случае незапланированной беременности женщина с СГХС должна незамедлительно прекратить прием любых гиполипидемических средств и срочно проконсультироваться со своим лечащим врачом;
- в связи с результатами нескольких пилотных клинических исследований о негативном влиянии статинов на фертильную функцию у мужчин можно рекомендовать пациенту с СГХС воздержаться от приема статинов на период планируемого зачатия.

ДЛП и цереброваскулярная болезнь

Пациентам с перенесенным ишемическим инсультом рекомендована интенсивная липидснижающая терапия для достижения целевого уровня ХС ЛНП менее 1,4 ммоль/л.

Рекомендуется большинству пациентам с ИИ или ТИА назначение высокоинтенсивной терапии статинами в максимально переносимых дозах для достижения целевого уровня ХС ЛНП (под высокоинтенсивной терапией статинами подразумевается назначение аторвастатина в дозах 40–80 мг/сут или розувастатина в дозах 20–40 мг/сут. При повышении уровня ТГ выше целевого значения (2,3 ммоль/л) назначение статинов также является терапией первой линии).

Рекомендуется пациентам старше 75 лет, перенесшим ИИ или ТИА, начинать умеренно-интенсивную терапию статинами (под умеренно интенсивной терапией статинами подразумевают назначение аторвастатина 10–20 мг/сут, розувастатина 5–10 мг/сут, питавастатина 4 мг).

Рекомендуется пациентам старше 75 лет с ИИ или ТИА, ранее получавшим высокоинтенсивную терапию статинами, продолжить ее, не изменяя режим интенсивности.

Рекомендуется пациентам с ИИ или ТИА, не достигшим целевых значений ХС ЛНП на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинами в течение 4-12 недель, добавление к терапии эзетимиба.

Рекомендуется пациентам с ИИ или ТИА и непереносимостью статинов назначение эзетимиба с целью достижения целевого значения ХС ЛНП (под непереносимостью статинов понимается развитие побочных эффектов после отмены и повторного рестарта терапии, в том числе с назначением другого статина и/или в сниженной дозе).

Рекомендуется пациентам с ИИ или ТИА добавление к проводимой терапии статинами и эзетимибом алирокумаба, инклисирана или эволокумаба, с целью достижения целевого значения ХС ЛНП.

Рекомендуется пациентам с ИИ и ТИА оценка эффективности проводимой гиполипидемической терапии, ее безопасности и приверженности пациента к проводимому лечению (включая изменение образа жизни)(целесообразно проводить оценку лабораторных параметров (измерение уровня липидов натощак, АЛТ, АСТ) спустя 4–12 недель после начала приема статинов или увеличения их дозы. После достижения целевого уровня ХС ЛНП и ТГ (целевое значение для ТГ — менее 2,3 ммоль/л) рекомендован ежегодный лабораторный контроль (при отсутствии проблем с приверженностью пациента или других конкретных причин более частого мониторинга). Рутинный контроль печеночных ферментов во время

лечения статинами не рекомендуется, за исключением наличия симптомов, свидетельствующих о патологии печени).

ДЛП и клапанные пороки сердца

Пациентам с аортальным стенозом без сопутствующей ИБС не рекомендовано начинать гиполипидемическую терапию с целью замедления прогрессирования аортального стеноза в отсутствие других показаний к такому лечению

Медицинская реабилитация

Для всех пациентов с нарушениями липидного обмена рекомендована разработка индивидуального плана реабилитационных мероприятий, включающая в себя рекомендации по достижению ЦУ ХС ЛНП, повышению приверженности к лечению, питанию, физической активности, контролю веса.

С целью снижения риска ССО всем пациентам с ДЛП рекомендованы по крайней мере 3,5–7 ч умеренной физической активности в неделю или 30–60 мин большинство дней в неделю.

Профилактика и диспансерное наблюдение

- Рекомендовано прекратить курение в любой форме.
- Курильщикам рекомендуется назначение никотинзаместительной терапии или варениклина
- Отказ от курения рекомендован вне зависимости от набора веса, так как прибавка в весе не уменьшает пользы прекращения курения для АССЗ (несмотря на то, что в сигаретах по типу «нагревание без горения» содержится меньше токсичных веществ, чем в обычных сигаретах, они содержат табак, поэтому их использование не рекомендуется. Долгосрочное влияние электронных сигарет на сердечно-сосудистую и дыхательную системы требует дополнительных исследований).
- Взрослым любого возраста для снижения общей смертности, СС заболеваемости и смертности рекомендовано стремиться по крайней мере к 150–300 мин аэробной физической активности умеренной интенсивности в неделю или 75–150 мин интенсивных нагрузок или эквиваленту из их сочетания
- Взрослым, которые не могут выполнять 150 минут физической активности средней интенсивности в неделю, рекомендуется оставаться настолько активными, насколько позволяют их способности и состояние здоровья
- Для снижения риска ССЗ рекомендовано использование средиземноморской диеты и ее аналогов, замена насыщенных жиров на ненасыщенные и ограничение употребления соли
- Рекомендовано употребление большего количества растительной пищи, богатой клетчаткой, включая цельнозерновые, фрукты, овощи, бобовые и орехи,

рыбы, преимущественно жирных сортов, по крайней мере 1 раз в неделю и ограничение обработанного мяса. Рекомендуется ограничить потребление простых углеводов, в частности сахаросодержащих напитков, максимум до 10% от потребляемой энергии.

- Рекомендовано ограничение употребления алкоголя до 100 г (чистого алкоголя) в неделю.
- Людям с избыточным весом и лицам с ожирением рекомендуется снижение веса для уменьшения АД, дислипидемии и риска СД 2-го типа, и, таким образом, улучшения профиля ССР.
- Следует рассмотреть возможность бариатрической хирургии при морбидном ожирении и отсутствии эффекта от немедикаментозных мер.
- Для скрининга сахарного диабета у лиц с АССЗ или без нее рекомендуется оценить HbA1c (который можно брать не натощак) или уровень глюкозы в крови натощак.
- Рекомендуемый уровень HbA1c для снижения ССР и микроваскулярных осложнений СД у большинства пациентов 1-го и 2-го типов СД равен $<7.0\%$.
- Рекомендуется достижение уровня АД $<140/90$ мм рт. ст. у всех пациентов, индивидуальные целевые уровни зависят от возраста и наличия сопутствующей патологии.
- Рекомендуется для пациентов 18–69 лет поддерживать САД в интервале 120–130 мм рт. ст. У пациентов ≥ 70 лет, получающих терапию, рекомендовано целевое значение САД <140 мм рт. ст. со снижением до 130 мм рт. ст. при удовлетворительной переносимости. У всех пациентов, получающих терапию, рекомендовано снижение ДАД <80 мм рт. ст.
- Антитромботическая терапия рекомендована для вторичной профилактики ССЗ
- Пациентам с онкологическими заболеваниями рекомендуется выявление и контроль факторов риска АССЗ
- Всем пациентам с ХОБЛ рекомендовано обследование на АССЗ и факторы риска АССЗ
- У взрослых с ревматоидным артритом рекомендуется умножение имеющегося риска сердечно-сосудистых осложнений на 1,5
- У пациентов с АССЗ, ожирением и гипертонической болезнью, рекомендуется регулярный скрининг на полноценность сна (например, с помощью вопроса: «Как часто вас беспокоили проблемы с засыпанием, сонливостью или слишком долгого сна?»))
- У мужчин с эректильной дисфункцией следует оценивать ССР

Динамическое наблюдение — чрезвычайно важная составляющая медицинской помощи пациентам с ДЛП, задачами которого являются: поддержание ЦУ ЛНП, ТГ, контроль выполнения врачебных рекомендаций по коррекции ФР, контроль за соблюдением режима приема медикаментозной терапии. Все рекомендации, даваемые пациенту, должны быть ясными, четкими и соответствовать его интеллектуальному уровню. С целью обеспечить осознанное участие пациента в лечебно-профилактическом процессе и повысить эффективность лечения целесообразно для ряда пациентов, для которых устных рекомендаций недостаточно, продублировать их в письменном виде.

После старта или изменения дозировок гиполипидемической терапии необходим контроль липидов сыворотки через 8 (± 4) недель до достижения целевого уровня липидов, далее ежегодно (если нет проблем с приверженностью или других причин для более частого контроля). Контроль АЛТ, АСТ, билирубин, КФК проводится через 4–6 недель после изменения гиполипидемической терапии, после достижения целевого уровня липидов рутинный контроль не требуется, только при наличии жалоб, характерных для поражения печени или мышц.

Согласно рекомендациям по диспансерному наблюдению пациентов с АГ, стабильной ИБС, перенесенным ОНМК в анамнезе требуется контроль уровня ХС ЛНП и АД дважды в год. При гиперхолестеринемии выше 8,0 ммоль/л рекомендован контроль ХС ЛНП не реже 1 раза в год. У пациентов со стенозом сонной артерией более 50% требуется контроль ХС ЛНП дважды в год [202].

Регулярный мониторинг HbA1c и/или уровня глюкозы плазмы должен проводиться пациентам с высоким риском развития СД и при высокодозной терапии статинами. С целью своевременной модификации сердечно-сосудистого риска у больных с ДЛП рекомендуется динамическое наблюдение за выраженностью атеросклеротического процесса. Согласно консенсусу российских экспертов [256], при отсутствии АСБ в сонных и бедренных артериях пациенту должно быть рекомендовано повторное УЗИ через 3 года. При наличии АСБ высотой $< 1,5$ мм и максимальном стенозе $< 25\%$ в сонных артериях, а также при максимальном стенозе $< 25\%$ в бедренных артериях повторное УЗИ артерий следует провести через 2 года. При АСБ высотой $\geq 1,5$ мм и максимальном стенозе $< 50\%$ в сонных артериях, а также при максимальном стенозе 25–49% в бедренных артериях повторное УЗИ рекомендуется проводить через 1 год, при отсутствии динамики атеросклеротического процесса частоту исследований можно сократить до 1 исследования в 2–3 года. При выявлении максимального стеноза $\geq 50\%$ в сонных артериях следует ежегодно проводить стандартное дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий, частоту которого можно

сократить до 1 раза в 2 года при отсутствии динамики атеросклеротического процесса.

Список литературы

**1. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения
«Нарушение липидного обмена» 2023г,**