

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский Государственный Медицинский Университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

## Рецензия на реферат

### Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Рецензия к.м.н., доцента кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО Мосиной Валентины Анатольевны на реферат ординатора первого года обучения по специальности "Эндокринология" Волковой Екатерины Олеговны

Тема реферата: Нарушения липидного обмена. Принципы липидоснижающей терапии.

Основные оценочные критерии:

| № | Оценочный критерий                                 | Положительный / отрицательный |
|---|----------------------------------------------------|-------------------------------|
| 1 | Структурированность                                | +                             |
| 2 | Актуальность                                       | +                             |
| 3 | Соответствие текста реферата его теме              | +                             |
| 4 | Владение терминологией                             | +                             |
| 5 | Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы  | +                             |
| 6 | Умение аргументировать основные положения и выводы | +                             |
| 7 | Источники литературы (не старше 5 лет)             | +                             |
| 8 | Наличие общего вывода по теме                      | +                             |
| 9 | Итоговая оценка (оценка по пятибалльной шкале)     | 5                             |

Дата: 26.12.2023

Подпись рецензента



Мосина В.А.

Подпись ординатора



Волкова Е.О.

Красноярск, 2023г.

## **Оглавление**

|                                                    |    |
|----------------------------------------------------|----|
| Актуальность.....                                  | 3  |
| Этиология и патогенез.....                         | 3  |
| Классификация.....                                 | 7  |
| Клиническая картина .....                          | 8  |
| Диагностика.....                                   | 8  |
| Принципы немедикаментозного лечения .....          | 12 |
| Медикаментозная терапия ДЛП.....                   | 14 |
| Аппаратное лечение ДЛП.....                        | 19 |
| Лечение ДЛП в отдельных клинических ситуациях..... | 20 |
| ДЛП и сахарный диабет.....                         | 20 |
| ДЛП и хроническая болезнь почек.....               | 21 |
| ДЛП и ОКС/чрезкожное коронарное вмешательство..... | 21 |
| ДЛП у пожилых пациентов.....                       | 22 |
| ДЛП у женщин при беременности и лактации.....      | 22 |
| ДЛП и цереброваскулярная болезнь.....              | 22 |
| Профилактика и диспансерное наблюдение.....        | 23 |
| Заключение .....                                   | 23 |
| Список литературы.....                             | 24 |

### **Актуальность**

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

Нарушения липидного обмена, или дислипидемии, являются одной из наиболее часто встречающихся патологий как в мире, так и в РФ. Результаты эпидемиологических исследований последних лет показывают, что распространенность гиперхолестеринемии (уровень общего холестерина (ХС)  $\geq 5,0$  ммоль/л) как атерогенного нарушения липидного обмена в среднем составляет 58%, а повышенный уровень ХС липопротеинов невысокой плотности (нЛВП) ( $>3,7$  ммоль/л) выявлен у 75% россиян . В то же время область исследований дислипидемий представляет собой активно развивающееся научное направление, в рамках которого проводятся рандомизированные клинические и эпидемиологические исследования.

### **Этиология и патогенез**

*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, регулирующих экспрессию

рецепторов ЛНП (LDLR), апобелка В100 (APOB), профермента PCSK9 (PCSK9), сопровождающееся стойким повышением уровня ХСЛНП 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 (фенотип IIa), представленная семейной и полигенной гиперхолестеринемией, семейным дефектом апо-В-100, комбинированная гиперлипидемия (фенотип IIa, IIb). Менее атерогенна изолированная гипертриглицеридемия (фенотип IV или V). К внешним факторам, способствующим развитию гипертриглицеридемии 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 кортикостероидных гормонов, неселективных  $\beta$ -блокаторов. 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 гипертриглицеридемии, относится низкая активность липолитических ферментов, в частности, периферической липопротеидлипазы (ЛПЛ), которая определяется или генетическими особенностями фермента, или повышением содержания в липопротеидах ингибиторов ЛПЛ в первую очередь апо-CIII. Ведущим клиническим проявлением семейной ГТГ является острый панкреатит. 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 конечном итоге, к клиническим проявлениям заболевания. В атерогенез вовлекается комплекс сложных взаимодействий между сосудистой стенкой, форменными элементами крови и растворенными в ней биологически активными веществами и локальным нарушением кровотока (триада Вирхова). Атеросклероз - это мультифакториальное заболевание, 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 вследствие либо заболевания, либо эмоциональных или значительных физических напряжений, 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) липопротеины и целый ряд других, как эндогенных, так и

экзогенных факторов. Каков бы ни был агент, вызвавший повреждение эндотелия, на его месте 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. *Липидная теория* атеросклероза предполагает пусковым моментом в развитии атеросклероза инфильтрацию интимы и субэндотелия липидами и липопротеинами. 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, нестабильной стенокардией, ИМ, инсультом.

### **Классификация**

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 .

| Фенотип |   | Синоним                                                         | Повыше<br>ние<br>уровня<br>ЛП<br>плазмы | Повышен<br>ия уровня<br>липидов<br>плазмы | Атерогеннос<br>ть | Частот<br>а в<br>структу<br>ре ДЛП |
|---------|---|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|------------------------------------|
| I       | a | Наследственная гиперхиломикронемия, дефицит липопротеинлипазы   | хм                                      | Тг                                        | +                 | <1                                 |
|         | b | Наследственный дефицит апобелка СII                             |                                         |                                           |                   |                                    |
|         | c | ГИПЕРХИЛОМИКРОНЕМИЯ ПРИ циркуляции ингибитора липопротеидлипазы |                                         |                                           |                   |                                    |
| II      | a | СГХС                                                            | ЛНП                                     | ХС                                        | +++               | 10                                 |
|         | b | Комбинированная гиперлипидемия                                  | ЛНП, ЛОНП                               | ХС, ТГ                                    | +++               | 40                                 |
| III     |   | Наследственная дисбеталипопротеидемия                           | ЛНП                                     | ТГ, ХС                                    | +++               | <1                                 |
| IV      |   | Наследственная гипертриглицеридемия                             | ЛОНПЛП                                  | ТГ                                        | +                 | 45                                 |
| V       |   | Смешанная гиперлипидемия                                        | ХМ, ЛОНП                                | ТГ, ХС                                    | +                 | 5                                  |

Данная классификация не устанавливает диагноз, а лишь фиксирует тип ДЛП, вне зависимости от того, является ли она приобретенной или наследственной, 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.

### **Клиническая картина**

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 перемежающейся хромоты. При отсутствии соответствующего лечения заболевание прогрессирует и может закончиться развитием гангрены нижних конечностей.

### **Диагностика**

#### ***Жалобы и анамнез***

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 перемежающей 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, СГХС, МС, ожирения, хронических заболеваний почек. При сборе семейного анамнеза, особое внимание должно уделяться раннему проявлению ССЗ у родственников пациента 1-ой 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 60 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*

- Основным лабораторным исследованием является липидный профиль с дальнейшей оценкой сердечно-сосудистого риска SCORE2 (Systematic COronary Risk Evaluation ). В SCORE2 при определении суммарного риска АССЗ (сердечно-сосудистое заболевание атерогенного генеза) вместо уровня общего ХС (ОХС) используется уровень ХС неЛВП — расчетный показатель, определяемый по формуле:  $ОХС - ХС\ ЛВП$ , который является более точным параметром, учитывающим все атерогенные частицы и

превосходящим в способности прогнозирования основных ССО .

- У пациентов при высоких ТГ, СД, ожирении, метаболическом синдроме или очень низком ХС ЛНП рекомендовано проводить лабораторную оценку ХС ЛВП и уровня АпоВ.

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

--Пациентам с клиническими критериями семейной гиперхолестеринемии (развитие ССЗ у мужчин моложе 55 лет и женщин моложе 60 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 1ой линии) рекомендовано проведение генетического анализа для подтверждения наследственно обусловленного заболевания.

*Инструментальные диагностические исследования.*  
Применяются как инвазивные так и неинвазивные методы исследования.

Визуализация коронарных артерий с помощью компьютерной томографии (КТ) и сонных артерий методом дуплексного сканирования являются информативными в выявлении атеросклеротического поражения артерий. Обнаружение кальцификации коронарной артерии с помощью неконтрастной КТ дает хорошую оценку атеросклеротической нагрузки и тесно связано с сердечно-сосудистыми событиями. КТ-ангиография коронарных артерий 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. 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.

- Всем пациентам с дислипидемией рекомендовано дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ЭКГ, эхокардиография

### **Целевые показатели:**

в зависимости от риска ССО определены целевые уровни ХСЛНП:

- *Экстремальный риск* - ХСЛНП меньше 1,0 ммоль/л.

- *Очень высокий риск* - ХСЛНП меньше 1,4 ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50% от исходного через 8 нед терапии как для первичной, так и для вторичной профилактики ССО.

- *Высокий риск* ХСЛНП меньше 1,8 ммоль/л и его снижение по меньшей мере на 50% от исходного,

- *Умеренный риск* ХСЛНП меньше 2,6 ммоль/л для первичной профилактики ССЗ.

- *Низкий риск* - ХСЛНП меньше 3 ммоль/л.

| Параметр          | Низкий<br>риск               | Умеренный<br>риск | Высокий<br>риск | Очень<br>высокий<br>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            |                          |

### **Принципы немедикаментозного лечения.**

#### *Питание*

Немедикаментозное лечение ДЛП для профилактики ССЗ доказали свое преимущество DASH-диета и средиземноморская диета : высокий уровень употребления фруктов, овощей, цельнозерновых злаков и клетчатки; частое употребление бобовых культур, орехов, рыбы, птицы и молочных продуктов с низким содержанием жира и ограниченным потреблением сладостей, сладких напитков и красного мяса. DASH и средиземноморская диета предлагают использовать жиры из растительных масел, причем сделан акцент на оливковое масло. Этот вариант диеты, как было доказано в РКИ, является эффективным в снижении ССЗ, в первичной и вторичной профилактике . 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 .

Отказ от употребления трансжиров является ключевым диетическим фактором. Трансжирные кислоты, образующиеся при частичном гидрогенировании овощных масел, составляют до 80% от общего количества. Что касается насыщенных жиров, их

употребление должно составлять меньше 10% от общего количества калорий, а при наличии гиперхолестеринемии - 7%. Источниками жиров должны быть, главным образом, мононенасыщенные жирные кислоты, включая n-6 и n-3 ПНЖК. Поступление ХС с пищей должно быть ограничено (меньше 300 мг/сут), особенно у лиц с высоким уровнем ХС плазмы.

*Модификация образа жизни* - увеличение физической активности, снижение избыточной массы тела, отказ от курения, ограничение потребления алкоголя. Снижения ТГ включают снижение избыточной массы тела (ИМТ 20-25 кг/м<sup>2</sup>, 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), снижение потребления углеводов, соли (до 5 г/день), увеличение потребления омега-3-ПНЖК, снижение потребления моно- и дисахаридов, трансжиров (<1% от общего потребления) и насыщенных жиров (<10% от общего потребления), замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными.

*Биологические активные добавки и функциональные продукты питания.*

Гипохолестеринемический эффект красного дрожжевого риса связан со статиноподобным механизмом, через ингибирование гидроксиметилглутарил кофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы, монаколина К, который представляет собой биоактивный ингредиент. В крупном исследовании, выполненном в Китае у больных с ИБС, экстракт красного дрожжевого риса снизил частоту сердечно-сосудистых осложнений на 45%. Гипохолестеринемический эффект

(снижение ХС ЛНП на 15-25%) наблюдается при ежедневной дозе до 10 мг монаколина К. Поликомпонентные препараты на основе красного дрожжевого риса, можно применять с учетом доказанной оценки клинической эффективности, профиля безопасности и гарантированного стандарта качества у лиц низкого и умеренного риска с умеренным повышением ХС ЛНП и отсутствием показаний для приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

### **Медикаментозная терапия ДЛП**

Общие принципы медикаментозной терапии :

- 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 ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы препарат, который может обеспечить такой уровень снижения ХС-ЛНП; -
- Если монотерапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы не позволяет достичь цели, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии.

Основные классы препаратов для лечения дислипидемий К средствам, корригирующим ДЛП, относятся ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, фибраты, прочие гиполипидемические препараты, в т.ч. эзетимиб, омега-3 триглицериды, включая другие эфиры и кислоты, эволокумаб (\*\*), алирокумаб.

### ***Ингибиторы***

***ГМГ-КоА-редуктазы*** являются одними из наиболее изученных классов препаратов в профилактике ССЗ. Результаты

многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы значительно снижают заболеваемость и смертность от ССЗ при первичной и вторичной профилактике во всех возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин. Доступные данные позволяют предположить, что клинический эффект в значительной степени зависит не от типа ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы, 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, флувастатин - 40 и 80 мг. Максимальное снижение ХС ЛНП на 50-55% возможно при применении высоких доз розувастатина и аторвастатина . Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы различаются по своим свойствам всасывания, биодоступности, связывания с белками плазмы, выведения и растворимости. Всасывание препаратов варьирует от 20 до 98%. Многие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в значительной степени подвергаются метаболизму в печени с участием изоферментов цитохрома Р450, за исключением правастатина, розувастатина и питавастатина.

**Фибраты.** Механизм их действия заключается в активации альфа-рецепторов, активируемых активатором пероксисом (PPAR $\alpha$ ), расположенных в печени, мышцах, жировой ткани, сердце, почках, макрофагах и тромбоцитах. Основная роль PPAR $\alpha$ рецепторов заключается в регуляции метаболизма липидов и липопротеидов, воспаления, функции эндотелия. Активированные PPAR $\alpha$ -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 ингибиторами ГМГ-КоАредуктазы . Фенофибрат увеличивает

синтез АпоА1, АпоА2, активность липопротеинлипазы и снижает синтез АпоС III, АпоВ100 и концентрацию мЛНП. Соответственно, это ведёт к увеличению уровня ХС ЛВП на 10-30%, ускорению превращения хиломикронов в их ремнанты, снижению уровня ХС ЛНП на 25%, мЛНП на 50%, уменьшению синтеза ТГ и ЛОНП. Уровень ТГ может снижаться в среднем 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 является первым лекарственным средством, предназначенным для снижения уровня липидов, которое 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 холестерина 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 ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивала дополнительное снижение уровня ХС-ЛНП на 15-20%. Эзетимиб может быть использован в качестве средства второй линии в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, когда монотерапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы не позволяет достичь целевого уровня даже при их назначении в максимальных дозах, а также при непереносимости ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или наличии противопоказаний к их применению.

**Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кесина типа 9 (PCSK9)** белка, контролирующего экспрессию рецепторов к ХС-ЛНП гепатоцитов - Алирокумаб 140мг и эволокумаб 75 и 150мг. Повышенный 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 и эволокумаб, будучи моноклональными антителами, в клинических исследованиях показали возможность выраженного снижения уровня ХС ЛНП и сердечно-сосудистого риска у больных с заболеваниями сердца атеросклеротического генеза. Оба препарата вводятся подкожно 2 раза в месяц, приводят к снижению уровня ХС ЛНП на 60% и Лп(а) на 30%. У больных очень высокого риска при недостижении целевого уровня ХС ЛНП оба препарата в комбинации с умеренной и высокоинтенсивной терапией ингибитором ГМГ-КоАредуктазы снижали риск сердечно-сосудистых осложнений на 15–20%.

**Инклисиран** — химически модифицированная двухцепочечная малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота<sup>1</sup>. В гепатоцитах инклисиран запускает процесс деградации матричной РНК PCSK9, тем самым увеличивая рециркуляцию и экспрессию рецепторов ЛНП, с последующим уменьшением уровня ХС ЛНП в крови. Инклисиран вводится подкожно 3 раза в первый год, а затем 2 раза в год. Долгосрочная гиполипидемическая эффективность и безопасность применения инклисирана были подтверждены в группе клинических исследований ORION (A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease). Инклисиран наряду с алирокумабом и эволокумабом рекомендован для лечения дислипидемии у пациентов экстремального и очень высокого риска при повышении уровня

ХС ЛНП в комбинированной терапии с ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в максимально переносимой дозе и эзетимибом с целью первичной и вторичной профилактики ССЗ, а также у пациентов с непереносимостью любой дозы ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы, которые на фоне приема эзетимиба не достигли целевого уровня ХС ЛНП1.

### **Омега-3 ПНЖК .**

Эйкозапентаеновая и докозагексаеновая ПНЖК могут использоваться для терапии гипертриглицеридемии в дозе 2-4 г/сут. ПНЖК эффективно снижают концентрацию ТГ и риск сердечно-сосудистых событий.

Согласно действующим клиническим рекомендациям необходимо придерживаться следующего алгоритма лечения:

1 . Всем пациентам с ДЛП показана стартовая терапия ингибитором ГМГ-КоАредуктазы в дозах, необходимых для достижения целевого уровня ЛНП.

2. Пациентам, не достигшим целевого уровня ЛНП на фоне максимально переносимых доз ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендовано добавление к терапии эзетимиба

3. У пациентов с очень высоким риском и недостижением целевого уровня ЛНП на фоне максимально переносимых доз ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы в комбинации с эзетимибом рекомендовано добавить алирокумаб или эволокумаб с целью вторичной профилактики ССЗ

4. У пациентов с очень высоким риском, без семейной гиперхолестеринемии, и недостижением целевого уровня ЛНП на фоне максимально переносимых доз ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы с/без эзетимиба рекомендовано добавить алирокумаб или эволокумаб с целью первичной профилактики.

5. Пациентам с непереносимостью любой дозы ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы рекомендован прием эзетимиба для достижения целевого уровня ЛНП.

6. Пациентам с непереносимостью любой дозы ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы, которые на фоне приема эзетимиба не достигли целевого уровня ЛНП, рекомендовано добавление к терапии алирокумаба или эволокумаба.

7. Пациентам очень высокого риска с СГХС, если не достигнут целевой уровень ЛНП на максимально переносимых дозах ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы в комбинации с эзетимибом, рекомендовано добавление к терапии алирокумаба или эволокумаба.

8. Пациентам высокого/очень высокого риска, достигшим на терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы уровня ТГ 1,5 – 5,6 ммоль/л, рекомендовано добавить препарат омега-3 триглицериды в дозе 2 г 2 раза в день.

9. Пациентам, достигшим целевого уровня ЛНП на фоне терапии ингибитором ГМГ КоА-редуктазы, но с уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л, рекомендовано добавление фенофибрата к терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы для первичной профилактики



### Аппаратное лечение ДЛП

Подразумевает под собой экстракорпоральные методы удаления ЛНП (ЛНП-аферез). ЛНП-аферез назначается пациентам, у которых после 6 месяцев комбинированной гиполипидемической терапии в максимально переносимых дозах не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП. Помимо этого, ЛНП-аферез проводится 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. Аферез проводится еженедельно или 1 раз в две недели. Во время процедуры из плазмы крови пациента удаляется до 80% ХС ЛНП, при этом концентрация ХС ЛНП в плазме крови пациента в зависимости от объема обработанной плазмы снижается на 70–80%. В настоящее время существует ряд методов афереза ХС ЛНП:

каскадная плазмофильтрация, гепарин-преципитация ЛНП (HELPR), аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов, иммуносорбция ЛНП. Процедуры ЛНП-афереза проводятся только в специализированных отделениях больниц и клиник.

### **Лечение ДЛП в отдельных клинических ситуациях** **Дислипидемия и сахарный диабет**

- У пациентов с СД 2 типа очень высокого риска рекомендовано снижение ХС ЛНП  $\geq 50\%$ , а целевым уровнем рекомендован ЛНП  $< 1,4$  ммоль/л.

- У пациентов с СД 2 типа высокого риска рекомендовано снижение ХС ЛНП  $\geq 50\%$ , целевой уровень ХС ЛНП рекомендован  $< 1,8$  ммоль/л

- Пациентам с СД 1 типа и высоким/очень высоким риском рекомендована терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы .

Пациентам с СД, которым начата терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, но целевой уровень ЛНП не достигнут, рекомендована интенсификация- к ингибитору ГМГКоА-редуктазы добавить эзетимиб .

Терапию АССЗ в сочетании с СД 2 типа следует начинать с ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа или с агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

1. Селективные ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (ИНГЛТ2) (глифлозины): эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин.

2. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1): лираглутид, дулаглутид, ликсисенатид, семаглутид.

3. Бигуаниды: метформин (как препарат второго ряда).

### **ДЛП и хроническая болезнь почек**

На начальных стадиях ХБП особенно повышены уровни ТГ, а уровни ХС ЛВП снижены. Для ХБП характерен избыток мелких плотных частиц ЛНП и повышение уровня Лп (а). Пациенты с ХБП 3-5 стадией имеют высокий или очень высокий сердечнососудистый риск. У диализ-независимых пациентов ХБП 3-5 стадии рекомендуется применение ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы или комбинации ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы / эзетимиб. У пациентов с диализ-зависимой ХБП и не имеющих атеросклеротических ССЗ, не рекомендуется начало терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы.

### ***ДЛП и ОКС/чрескожные коронарные вмешательства***

У всех пациентов с ОКС при отсутствии противопоказаний или установленной непереносимости рекомендовано начать или продолжить терапию ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы 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 ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы и, при необходимости, скорректировать дозы препаратов. Пациентам, через 4-6 недель после ОКС не достигшим целевых уровней ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендована комбинация ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы с эзетимибом или комбинация с алирокумабом или эволокумабом.

Пациентам с противопоказаниями к терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы или подтвержденной непереносимостью ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы рекомендована терапия эзетимибом.

***У пожилых лиц*** с АССЗ рекомендована терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы так же, как и у более молодых пациентов. При

наличии потенциального риска лекарственного взаимодействия рекомендуется назначать ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы в низкой дозе с последующей титрацией до достижения целевого уровня ХС ЛНП.

#### ***ДЛП у женщин, при беременности и лактации.***

У пациенток с тяжелой семейной гиперхолестеринемией во время беременности/лактации следует использовать ЛНПаферез. 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; -

#### ***ДЛП и цереброваскулярная болезнь***

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

#### ***ДЛП и клапанные пороки сердца***

Пациентам с аортальным стенозом без сопутствующей ИБС не рекомендовано начинать липид-снижающую терапию при отсутствии других показаний для нее.

#### **Профилактика и диспансерное наблюдение**

Динамическое наблюдение — чрезвычайно важная составляющая медицинской помощи пациентам с ДЛП, задачами которого являются: поддержание целевых уровней ЛНП, ТГ,

контроль выполнения врачебных рекомендаций по коррекции ФР, контроль за соблюдением режима приема гиполипидемических препаратов. Требуется исследование уровня холестерина, глюкозы крови, креатинина, мочевины, билирубина, АЛТ, АСТ, КФК, общий анализ крови через 4-6 недель после изменения гиполипидемической терапии. Из инструментальных методов – ЭКГ, эхокардиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий через 4-6 недель после изменения гиполипидемической терапии.

### **Заключение**

В заключение следует напомнить, что, несмотря на усилия по продвижению инноваций в лечении дислипидемии, выполнение требований руководств в клинической практике остается проблематичным. По данным масштабного наблюдательного исследования результатов применения гиполипидемической терапии DA VINCI (5888 пациентов, которым проводилась первичная и вторичная профилактика дислипидемии, из 18 стран Европы), только каждый третий пациент достигает целевого уровня ХС ЛПНП, указанного в руководстве ЕОА/ЕОК 2019. Неспособность достичь целей при лечении нарушений липидного обмена является многогранной проблемой. При этом одним из главных условий достижения контроля над дислипидемией как хроническим заболеванием является высокий уровень взаимодействия врача и пациента.

### **Список используемой литературы:**

1. Кухарчук В.В. и др Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза . Российские рекомендации.VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии -2020ю-Т.11.-№1(38).
2. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В и др . Нарушения липидного обмена .Клинические рекомендации. Проект 2022г
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013;34(45):3478-90a. doi:10.1093/eurheartj/eh273.
4. Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2018. — Т. 8. — № 6. — 82 Нестеров Ю.И. Атеросклероз. Диагностика, лечение, профилактика. — М.: Феникс, 2018. — 256 с.
5. Вартазарян М.А., Быков А.Т., Чернышёв А.В., Лобасов Р.В. Оптимизация физических методов первичной профилактики заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом заболеваний // Курортная медицина. — 2019. — № 3. — С. 55-58.
6. Арабидзе Г.Г. Атеросклероз и факторы риска. Клиническое значение аполипопротеинов в развитии ИБС / Г.Г. Арабидзе, К.И. Теблов. — М.: Литтерра, 2019. — 242 с.