

Федеральное государственное бюджетное
Образовательное учреждение высшего образования
«Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Современные подходы к гиполипидемической терапии



к.мед.н., доцент кафедры
терапии им. А.И. Дядыка ФНМФО
Приколота А.В.

Республиканская научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы кардиологии»
08 декабря 2023г

Профилактика ССЗ

- ▶ ежегодно от ССЗ в Европе погибает > 4 млн чел.
- ▶ ↑ женщины (55%), чем мужчины (45%)
- ▶ до 65 лет смертность от ССЗ выше у мужчин
- ▶ ССЗ занимают лидирующие позиции по заболеваемости и смертности, несмотря на улучшение прогноза для этих заболеваний
- ▶ Меры профилактики:
 - ❖ поощрения здорового образа жизни
 - ❖ устранение вредных привычек (например, неправильное питание, отсутствие физической активности, курение)
 - ❖ сокращения факторов риска ССЗ (↑ уровень липидов и АД)
- ▶ устранение факторов риска способно предотвратить по меньшей мере 80% ССЗ и даже 40% раковых заболеваний

Оценка общего СС риска шкала SCORE

Женщины

Мужчины

Некурящие

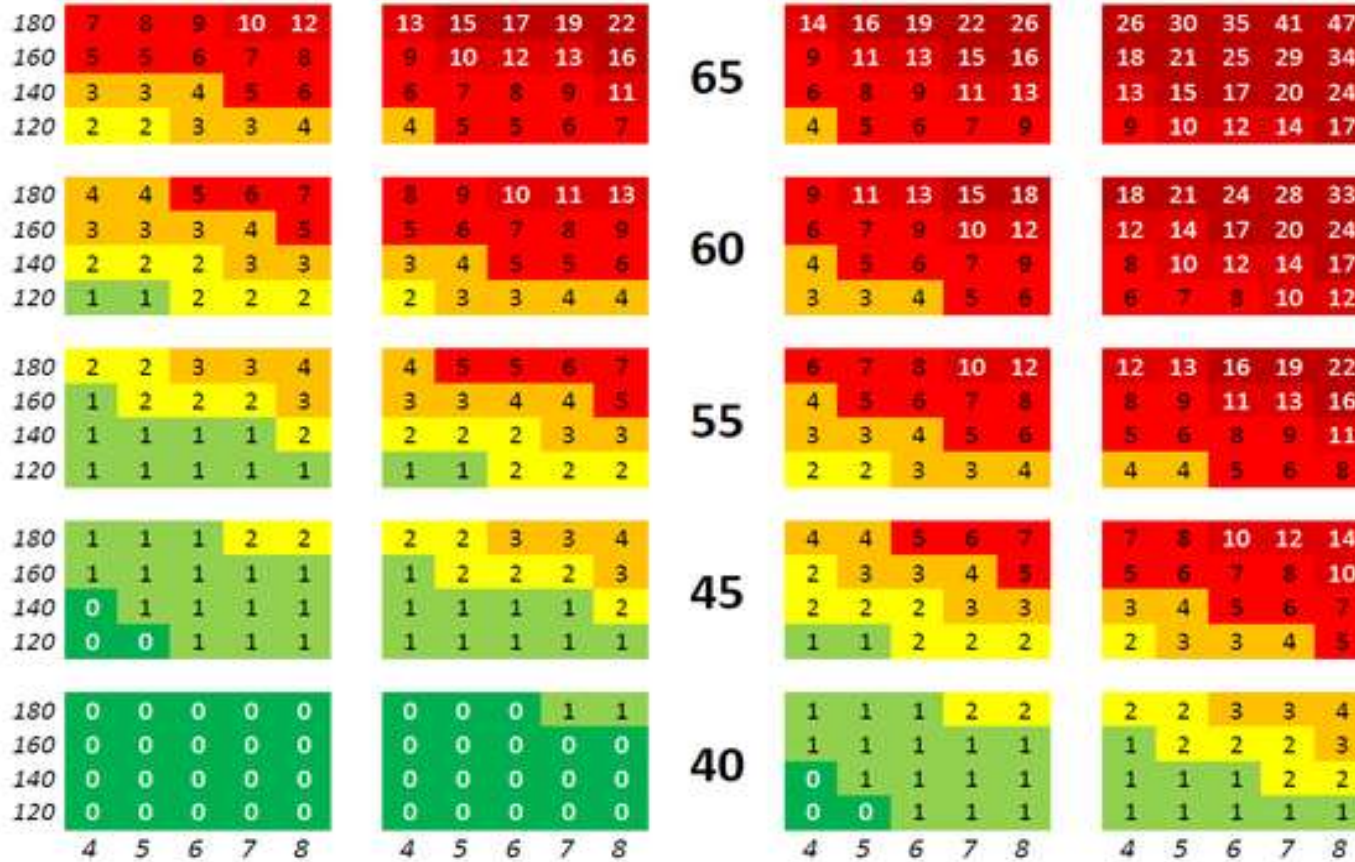
Курящие

Возраст

Некурящие

Курящие

Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)



Общий холестерин (ммоль/л)

Факторы, модифицирующие риски SCORE

Социальные лишения

Ожирение и центральное ожирение, определенные с помощью ИМТ и окружности талии, соответственно

Малоподвижный образ жизни

Психосоциальный стресс

Семейный анамнез ранних ССЗ (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет)

Аутоиммунные и другие воспалительные заболевания

Психические расстройства

Лечение ВИЧ

Фибрилляция предсердий

Гипертрофия левого желудочка

Хроническая болезнь почек

Синдром обструктивного апноэ во сне

Скрининг факторов риска

- ▶ Мужчинам старше 40 лет и женщинам старше 50 лет (или после менопаузы), особенно при наличии других факторов риска
- ▶ Всем пациентам с клиническими признаками атеросклероза или страдающие СД 2 типа независимо от возраста (относятся к группе высокого риска)
- ▶ Пациенты с семейным анамнезом раннего развития ИБС

Оценка липидного спектра включает: ОХС, ТГ, ХС-ЛВП и ХС-ЛНП, липопротеина(а), белок ApoB

Белок АпоВ

- ▶ АпоВ является необходимой составной частью ХС ЛПНП, который в виде мелких капель переносит холестерин, жиры и молекулы жирных кислот по всему организму, свободно находясь в кровеносном русле.
- ▶ АпоВ можно представить как главную молекулу перевозчика, доставляющую жиры и холестерин в клетки тела

Скрининг на АпоВ

- ▶ для оценки риска, особенно людям с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или МС.
- ▶ его можно использовать как альтернативу ХС-ЛПНП, или в качестве первичного скрининга, диагностики и лечения
- ▶ норма $\approx 1,2$ г/л.
- ▶ для групп риска < 1 г/л независимо от пола



Липопротеин (а)

- ▶ Это атерогенная липопротеиновая частица с диаметром 26 нм. По своей структуре она похожа на ЛПНП, но отличается наличием в своём составе уникального апобелка – апо(а).
- ▶ Данный белок имеет 98% сходство с молекулой плазминогена, что обеспечивает участие частицы в процессах атеротромбоза.



Липопротеин
низкой плотности



Липопротеин(а)

Скрининг на липопротеин (а)

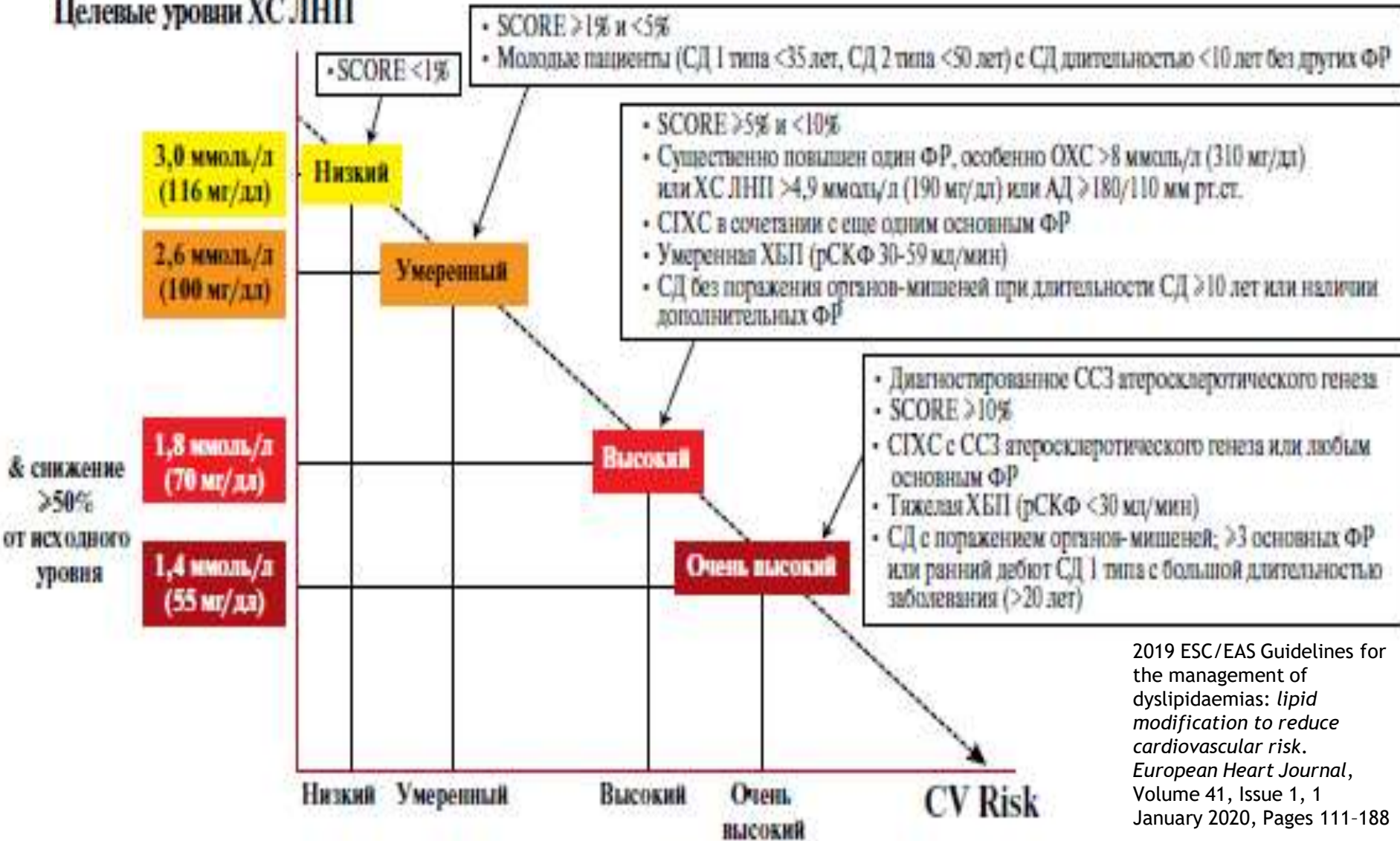
Пациенты с:

- Ранним развитием ССЗ
 - Семейной гиперхолестеринемией
 - Семейным анамнезом раннего развития ССЗ и/или повышенного уровня Лп(а)
 - Рецидивом ССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию
 - 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 5\%$.
- Следует выполнять хотя бы однократно каждому взрослому с целью выявления лиц с очень высоким наследственным уровнем Лп(а), у которых риск развития атеросклеротического ССЗ в течение жизни эквивалентен риску, ассоциированному с гетерозиготной СГХС

Высокий СС риск - > 180 мг/дл (> 430 нмоль/л)

Целевые уровни ХС ЛНП при лечении для различных категорий ССР

Целевые уровни ХС ЛНП



2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111-188

Значение неинвазивных визуализирующих методов для оценки общего риска развития ССЗ

Визуализацию следует рассмотреть с целью оценки риска развития ССЗ атеросклеротического генеза лицам с низким и умеренным риском

- ▶ КТ с целью определения уровня кальция в коронарных артериях (уровень >100 ед. Агатстона ↑ СС риск)
- ▶ оценку состояния бляшки в артерии (сонной и/или бедренной) с помощью УЗИ

Цели гиполипидемической терапии для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

ХС ЛПНП	<p>Для первичной или вторичной профилактики</p> <p>Очень высокий риск: ↓ на > 50% от исходного уровня и целевое значение <1,4 ммоль/л.</p> <p>Высокий риск: ↓ снижение на >50% от исходного уровня и целевое значение <1,8 ммоль/л</p> <p>Умеренный риск: целевое значение <2,6 ммоль/л</p> <p>Низкий риск: цель <3,0 ммоль/л</p>
АpoB	<p>Вторичные цели <65, 80 и 100 мг/дл для людей с очень высоким, высоким и умеренным риском, соответственно.</p>
TГ	<p>Не явл. целью, но <1,7 ммоль/л характеризует низкий риск, а уровни выше требуют поиска других факторов риска</p>

Влияние изменений образа жизни на уровень липидов

Изменение образа жизни	Выраженность эффекта
Снижения уровня ОХС и ХС-ЛНП	
Снижение количества транс-жиров, поступающих с пищей	+++
Снижение количества насыщенных жиров, поступающих с пищей	+++
Увеличение в рационе количества продуктов, богатых пищевыми волокнами	++
Употребление красного дрожжевого риса	++
Снижение избыточной массы тела	++

Влияние изменений образа жизни на уровень липидов

Изменение образа жизни	Выраженность эффекта
Снижения уровня ТГ	
Снижение избыточной массы тела	+++
Снижение употребления алкоголя	+++
Увеличение уровня регулярной физической активности	++
Снижение общего количества углеводов, поступающих с пищей	++

Статины

- ▶ ↓ синтез ХС в печени путем конкурентного ингибирования ГМГ-КоА редуктазы
- ▶ Мета-анализ 26 РКИ с участием >170 000 пациентов: при ↓ ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л - снижение смертности от всех причин на 10%, смертности от ССЗ на 20%, инсульта — на 17%.
- ▶ Эффект на липиды:
 - ❖ ЛПНП: зависит от дозы и препарата. Режим высокой интенсивности - доза статина, которая в среднем ↓ ХС ЛПНП на > 50%; терапия средней интенсивности - ↓ на 30-50%.
 - ❖ ТГ: ↓ на 10-20%
 - ❖ ЛПВП : зависит от дозы и препарата, ↑ на 1-10 %
 - ❖ апов: выраженное снижение
 - ❖ липопротеин (а): незначительно влияют на уровни в плазме.

Побочные эффекты статинов

Воздействие на мышцы:

- Миопатия
- Рабдомиолиз: выраженная мышечная боль, некроз мышц и миоглобулинурия, возможна почечная недостаточность и смерть
- Частота рабдомиолиза : 1-3 случая/100 тыс. пациенто-лет

Воздействие на печень:

- клинически значимым \uparrow АЛТ является $>$ ВГН в 3 раза 2х анализах;
- печеночная недостаточность встречается крайне редко;
- статины не способствуют ухудшению течения заболевания печени

Нежелательное воздействие на функцию почек:

- описано увеличение частоты развития протеинурии на фоне применения всех статинов
- согласно данным РКИ, частота протеинурии обычно невелика и в большинстве случаев, не превышает частоту на фоне применения плацебо

\uparrow риск геморрагических инсультов:

- уровень ОХС имеет обратную связь с частотой геморрагических инсультов
- общее благоприятное действие в отношении других вариантов инсультов значительно превышает небольшой (и неподтвержденный) риск

\uparrow риск развития СД:

- необходимое пролечить статинами 255 пациентов в течение 4 лет для индуцирования 1 случая СД
- \downarrow риска развития ССЗ у пациентов высокого риска достоверно превышает риск возможного нежелательного явления в виде небольшого увеличения частоты СД

Алгоритм лечения мышечных симптомов при терапии статинами

Связаны ли мышечные симптомы с продолжением/возобновлением приема С?

Симптомы+КФК < 4 ВГН

КФК ≥ 4 ВГН

Рабдомиолиз

2-4 недели без С

6 недель без С до нормализация КФК и исчезновения симптомов

Отменить С

С-мы сохраняются:
• повторное назначение С
• проверьте наличие других причин мышечных симптомов

С-мы уменьшились:
другой С в стандартной или начальной дозе

С-мы повторяются
1) Низкая доза третьего статина или
2) статин ч/з день или 1-2 р в нед.

Цель: достижение целевого ХС-ЛПНП с помощью максимально переносимой дозы С

Добавить эзетимиб

Добавьте ингибитор PCSK9

Возможно добавление секвестранта желчных кислот?

Ингибиторы всасывания холестерина

- ▶ Эзетимиб ингибирует всасывание ХС (содержащегося в пище и желчи) в кишечнике
- ▶ снижение числа ССС и ишемических инсультов
- ▶ Является препаратов второй линии в лечении гиперлипидемии
- ▶ эффект на липиды:
 - ❖ ↓ ХС ЛПНП на 15-22 %.
 - ❖ ↓ ТГ на 8 %
 - ❖ ↑ ЛПВП на 3 %
 - ❖ + статином - дополнительно ↓ ХС ЛНП на 21-27%

Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9)

- ▶ человеческие моноклональные антитела - ↓ уровень PCSK9 в плазме крови, который становится не доступен для связывания с рецепторами ЛНП и → к уменьшению циркулирующего ХС ЛНП
- ▶ алирокумаб (пралуэнт) и эволокумаб (репата)
- ▶ Назначаются для:
 - первичной и вторичной профилактики при очень высоком СС риске
 - первичной профилактики у пациентов с семейной гиперхолестеринемией при очень высоком риске
- ▶ относительное ↓ риска первичных конечных точек (СС смерть, ИМ, инсульт, госпитализация по поводу НС или реваскуляризация) на 15-20%.
- ▶ вводятся п/к 1 раз в 2 нед. или 1 раз в мес.
- ▶ эффект на липиды:
 - ❖ ↓ ЛПНП на ≈ 60 %
 - ❖ ↓ ТГ на 26 %
 - ❖ ↑ ЛПВП на 4 %
 - ❖ ↓ липопротеин (а): на 30-40 %

Фибраты

- ▶ агонисты ядерных альфа-рецепторов, активация которых ведет к пролиферации пероксисом (PPAR- α) → на метаболизм липидов и ЛП
- ▶ общая эффективность фибратов в \uparrow СС прогноза менее выражена, чем у статинов
- ▶ эффект на липиды:
 - ❖ \downarrow ТГ на 50 %
 - ❖ \downarrow ЛПНП на ≤ 20 %
 - ❖ \uparrow ЛПВП на ≤ 20 %

ω-3 жирные кислоты

- ▶ ω-3 жирные кислоты (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая) используются для снижения уровня ТГ
- ▶ лекарственные дозы (2-4 г/сут)
- ▶ эффект на липиды: ↓ТГ на 45 %
- ▶ данные о влиянии на прогноз противоречивы?

Интенсивность гиполипидемической терапии

Препараты	Среднее снижение ЛПНП
Статины в средней дозе	≈ 30 %
Статины в высокой дозе	≈ 50 %
Статины в высокой дозе + эзетемиб	≈ 65 %
Ингибитор PCSK9	≈ 60 %
Ингибитор PCSK9 + статин в высокой дозе	≈ 75 %
Ингибитор PCSK9 + статин в высокой дозе + эзетемиб	≈ 85 %

Алгоритм фармакотерапии, направленной на снижение уровня ХС ЛНП

Исходный уровень ХС ЛНП

Визуализирующие методы обследования (субклинический атеросклероз) для уточнения степени риска

Оценка общего сердечно-сосудистого риска

Для некоторых пациентов низкого и промежуточного риска

Есть показания для лекарственной терапии?

Да

Нет

Определите целевой показатель

Рекомендации по модификации образа жизни

Высокоинтенсивный статин в максимальной рекомендованной/переносимой дозе для достижения целевого уровня

Достигнут целевой уровень ХС ЛНП?

Да

Нет

Наблюдение ежегодное или более часто по показаниям

Добавить эзетимиб

Достигнут целевой уровень ХС ЛНП?

Да

Нет

Наблюдение ежегодное или более часто по показаниям

Добавить ингибитор PCSK9

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111-188

Контроль триглицеридемии

- ▶ статины рекомендованы в качестве терапии первой линии для уменьшения ССР у пациентов высокого риска с гипертриглицеридемией (ТГ $>2,3$ ммоль/л), при невозможности их снижения немедикаментозными методами
- ▶ лицам с высоким и очень высоким риском с уровнем ТГ 1,5 - 5.6 ммоль/л, в дополнение к терапии статинами + ω -3 ПНЖК(по 2 г х 2 р/сут).
- ▶ пациентам, имеющим целевой уровень ХС ЛНП и уровень ТГ $>2,3$ ммоль/л, можно назначить фенофибрат в комбинации со статином

Пожилые пациенты

- ▶ Рекомендовано назначение терапии статинами для первичной профилактики пожилым больным > 75 лет при высоком и очень высоком риске
- ▶ Рекомендуется начинать терапию статинами с низких доз при наличии значимого ухудшения функции почек и/или факторов, способствующих лекарственным взаимодействиям, а затем титровать их до достижения целевых показателей ХС ЛНП.

Рекомендации по наблюдению до начала липидснижающей терапии и в ходе лечения

Липиды	<ul style="list-style-type: none">• До начала терапии не менее 2х тестов с интервалом 1-12 нед., за исключением (ОКС и пациентов очень высокого риска)• После начала лечения/изменения дозы через 8 (± 4) нед.• Затем ежегодно (если нет проблем с приверженностью или других ситуаций, требующих более частого наблюдения)
АЛТ	<ul style="list-style-type: none">• До начала лечения• Однократно, через 8-12 нед. после начала терапии или после увеличения дозы• Рутинный контроль уровня АЛТ в дальнейшем не рекомендуется (исключение: появление признаков заболевания печени) <p>Если уровень АЛТ < 3 ВГН:</p> <ul style="list-style-type: none">• Продолжить терапию, повторно определить АЛТ через 4-6 нед. <p>Если уровень АЛТ \geq 3 ВГН:</p> <ul style="list-style-type: none">• Отменить липидснижающую терапию или уменьшить дозу препарата и повторно определить АЛТ через 4-6 нед.• После нормализации уровня АЛТ возможно повторное назначение терапии с соблюдением мер предосторожности.• Если уровень АЛТ остается повышенным исключить другие причины
КФК	<ul style="list-style-type: none">• Перед началом лечения• Если исходный уровень КФК > 4 ВГН, терапию не начинать; повторить анализ• Рутинно КФК не определяем, только в случае появления миалгии
НВА1 и глюкоза	<ul style="list-style-type: none">• Целесообразно контролировать уровень глюкозы пожилым пациентам, больным с МС, ожирением и больным, получающим терапию статинами в \uparrow дозах