



Министерство здравоохранения Российской Федерации
**НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ**

Просто о сложных вопросах гиполипидемической терапии в практике врача первичного звена

Ахмеджанов Надир Мигдатович

13 июля 2023

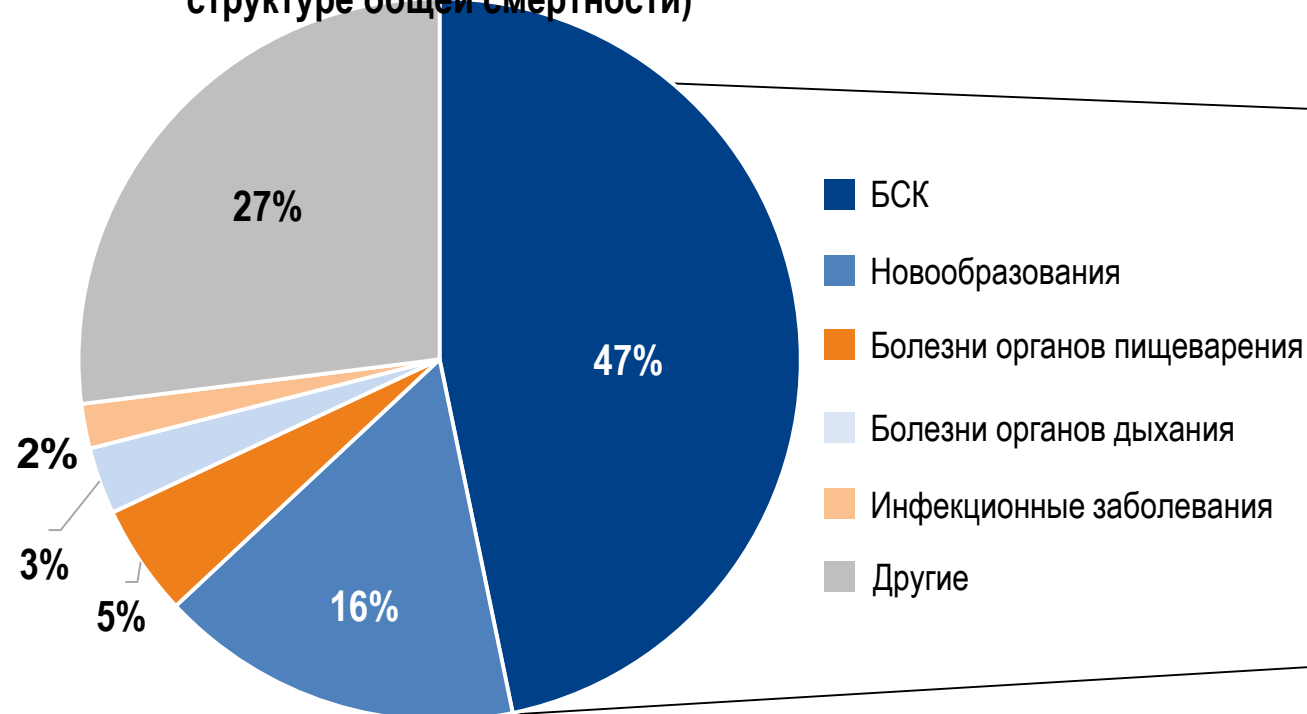
Москва



Конфликт интересов отсутствует

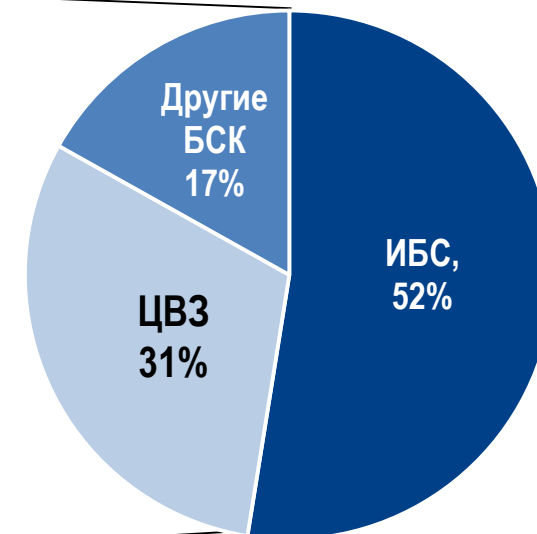
Болезни системы кровообращения – ведущая причина смертности в России

В 2018 году в России от БСК умерло ≈856 тыс. человек (47% в структуре общей смертности)



Смертность по классам заболеваний в 2018 г.

Смерть от ИБС и ЦВЗ составляет 39,2% в структуре общей смертности



Структура смертности от БСК в 2018 г.

Коррекция гиперхолестеринемии внесла наибольший вклад в снижение смертности от ИБС в США

Основные факторы снижения смертности от ИБС в США (1980–2000 гг.)

Модификация факторов риска – 44%

Фактор	Вклад
Снижение общего холестерина	24%
Снижение систолического АД	20%
Борьба с курением	12%
Повышение физической активности	5%

Лечение – 47%

Составляющая	Вклад
Реваскуляризация и вторичная профилактика после ИМ	11%
Лечение ОКС	10%
Лечение ХСН	9%
Реваскуляризация при стабильном течении ИБС	5%
Другое лечение	12%

Клинические рекомендации

Нарушения липидного обмена - 2023

Код по МКБ 10: E78.0/ E78.1/ E78.2/ E78.3/ E78.4

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 2023

Разработчик клинической рекомендации:

- Российское кардиологическое общество (РКО)

При участии:

- Национального общества по изучению атеросклероза (НОА)
- Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ)
- Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)
- Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ)
- Евразийского экономического сообщества (ЕЗЭС)
- Российской ассоциации геронтологов и гериатров



Ссылка на рекомендации
на сайте МЗ РФ*

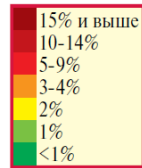
Нарушения липидного обмена

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**. ЕОК/ЕОА 1С (УУР С, УДЦ 5)
- 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 относиться к категории **высокого или очень высокого риска** с целью эффективного управления определяющими ФР. ЕОК/ЕОА 1С (УУР С, УДЦ 5)

Комментарии: оценка риска по шкале SCORE2 не рекомендована у лиц с подтвержденным ССЗ, СД, ХБП, с единственным, но выраженным ФР (например, тяжелая АГ), с СГХС.

SCORE



10-летний риск фатальных ССЗ сердечно-сосудистой патологии у пациентов в популяции высокого риска

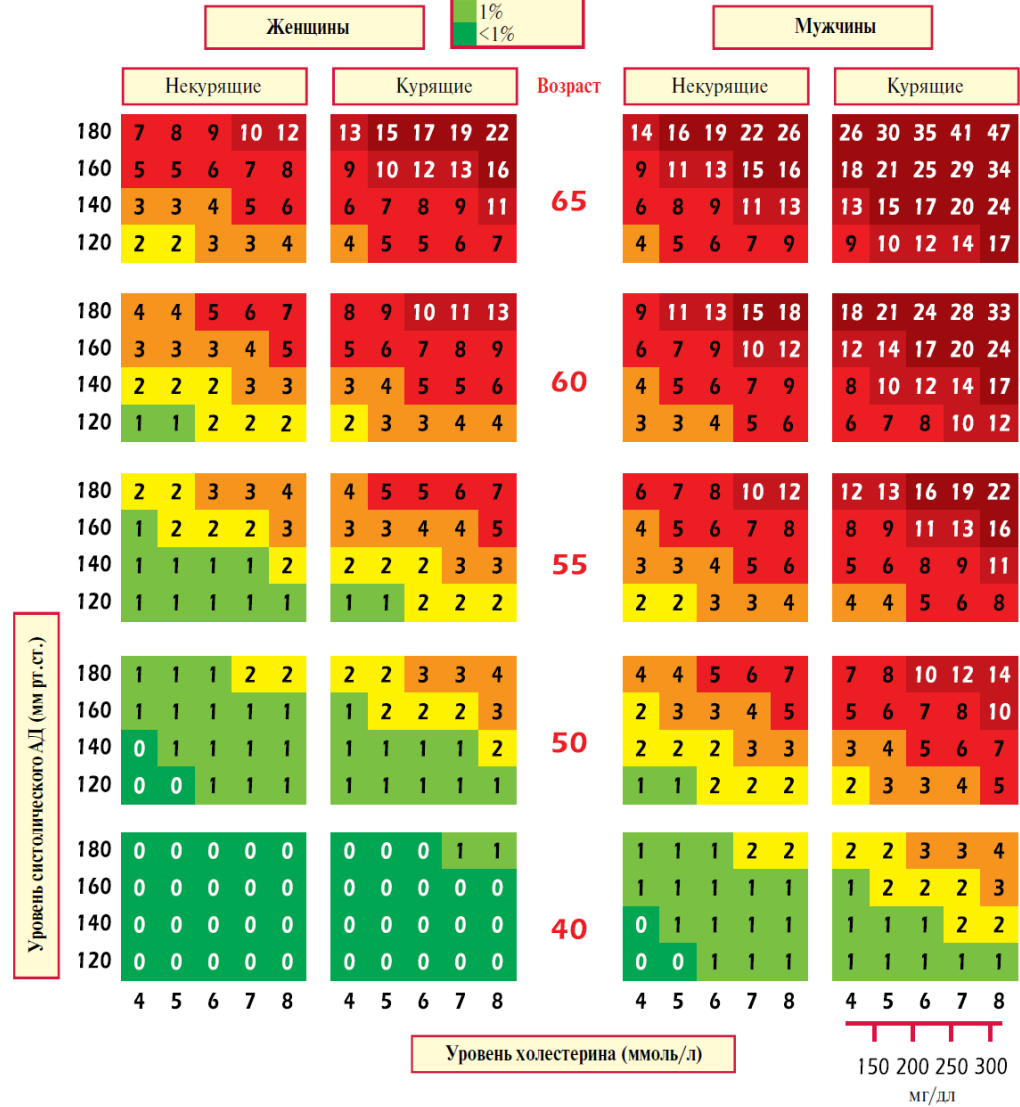
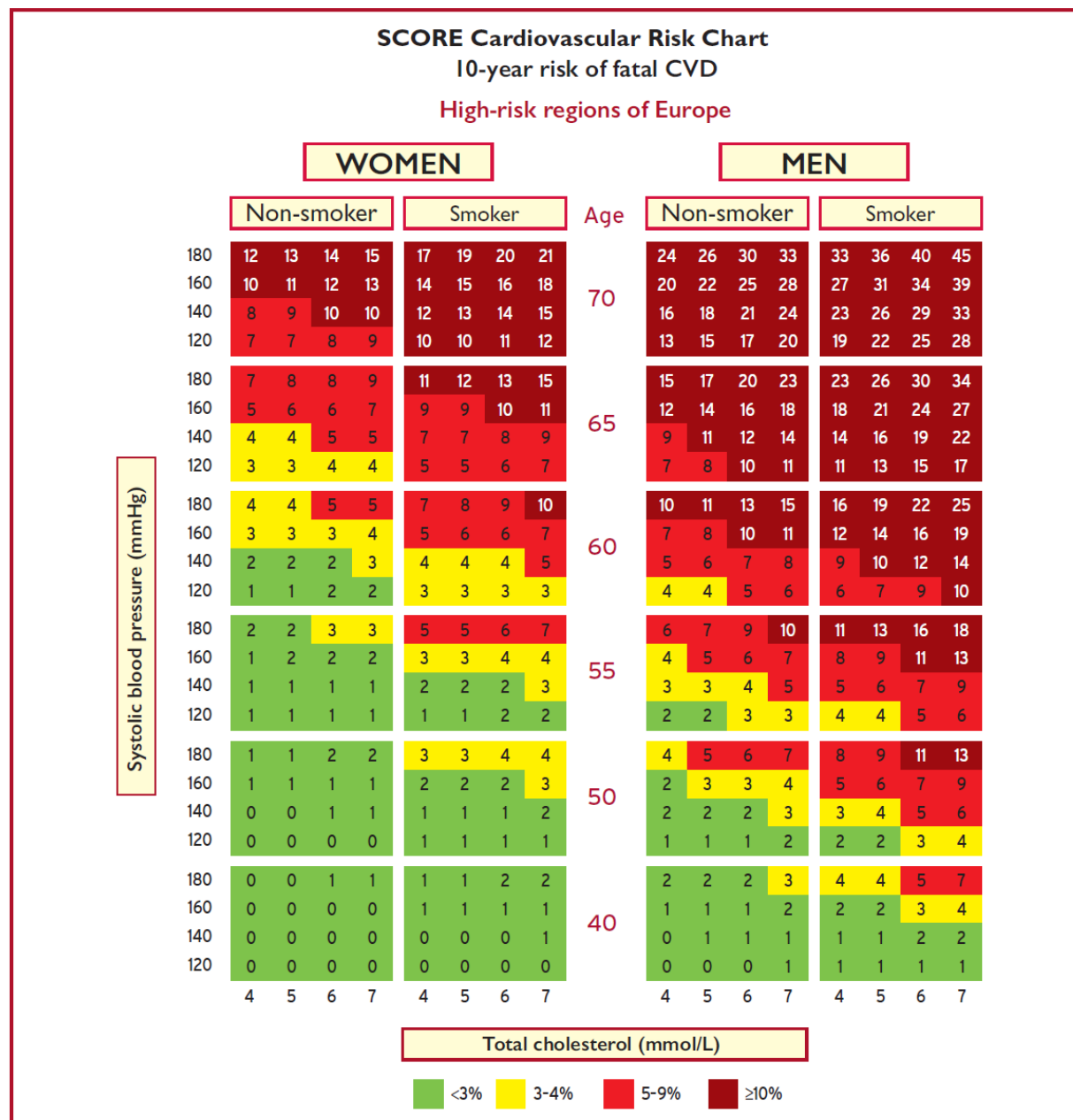
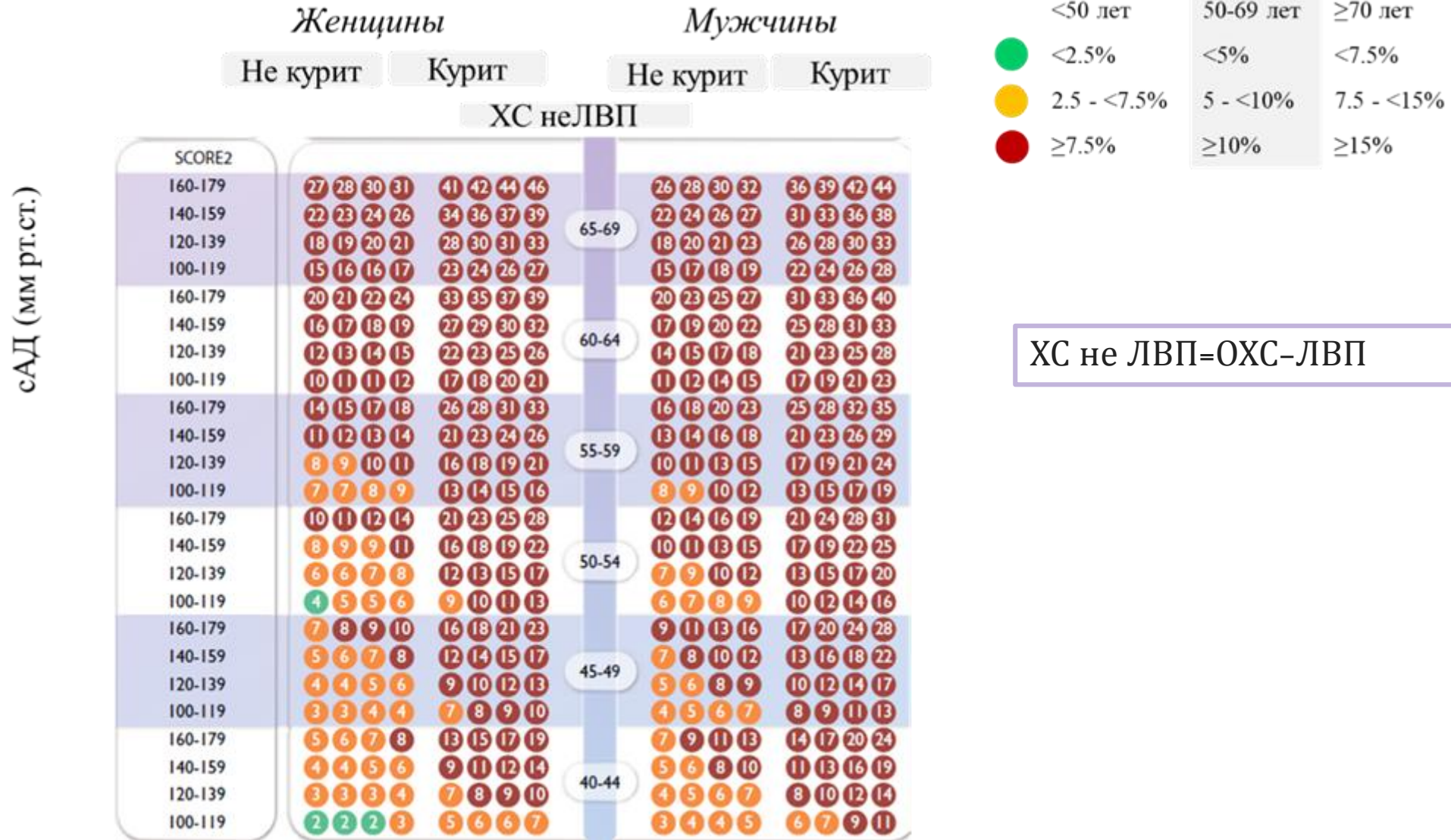


Рис. 1. Шкала SCORE: 10-летний риск развития фатальных ССЗ в странах с высоким риском ССЗ, основанный на следующих факторах риска: возраст, пол, курение, систолическое АД, уровень общего ХС.

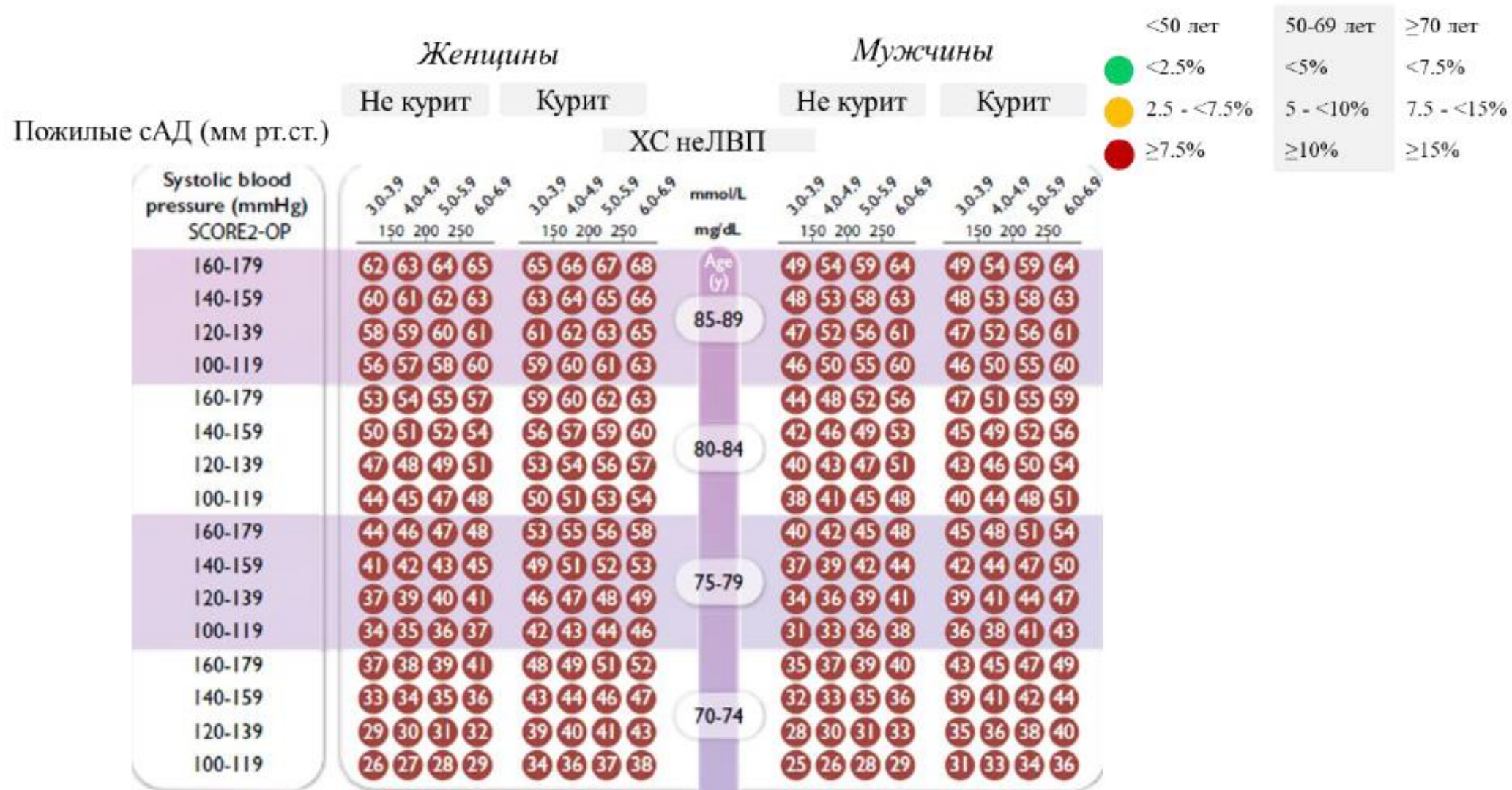
Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation.



Клинические рекомендации 2023г.: SCORE2 для лиц 40–69 лет в популяции очень высокого риска



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



Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» 2023г.: общие принципы медикаментозной терапии

Оценить общий риск развития ССЗ

Обсудить с пациентом особенности профилактики ССЗ

Определить ЦУ ХС ЛНП в соответствии с категорией риска

Выбрать из группы статинов препарат, который может обеспечить такой уровень снижения ХС ЛНП*

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

*Эффективность и переносимость терапии статинами переменны, поэтому может потребоваться титрация дозы препарата

Категории сердечно-сосудистого риска

Риск	Определение	Целевой уровень ХС ЛНП (ммоль/л)
Очень высокий	<ul style="list-style-type: none"> Документированное атеросклеротическое ССЗ, клинически или по результатам обследования, включая ОКС, ИБС, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, поражения периферических артерий Атеросклеротическое ССЗ по данным обследований - значимая АСБ (стеноз >50%) СД + поражение органов-мишеней, ≥3 ФР, а также раннее начало СД с длительностью >20 лет % ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² СГХС в сочетании с ФР SCORE2 ≥7,5% (<50 лет), ≥10% (50-69 лет), ≥15% (≥70 лет) 	<1,4 и снижение ≥50% от исходного
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> Значимо выраженный ФР — ОХС >8 ммоль/л и/или ХС ЛНП ≥4,9 ммоль/л и/или АД >180/110 мм рт.ст. СГХС без ФР СД без поражения органов-мишеней, СД ≥10 лет или с ФР ХБП с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² Гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(-ы) >25-49%) SCORE2 2,5% — 7,5% (<50 лет), 5-10% (50-69 лет), 7,5-15% (≥70 лет) 	<1,8 и снижение ≥50% от исходного
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> Молодые пациенты (СД 1-го типа моложе 35 лет, СД 2-го типа моложе 50 лет) с длительностью СД <10 лет без поражения органов-мишеней и ФР SCORE2 <2,5% (<50 лет), <5% (50-69 лет), <7,5% (≥70 лет) 	<2,6
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> SCORE2 <2,5% (<50 лет), <5% (50-69 лет), <7,5% (≥70 лет) 	<3,0

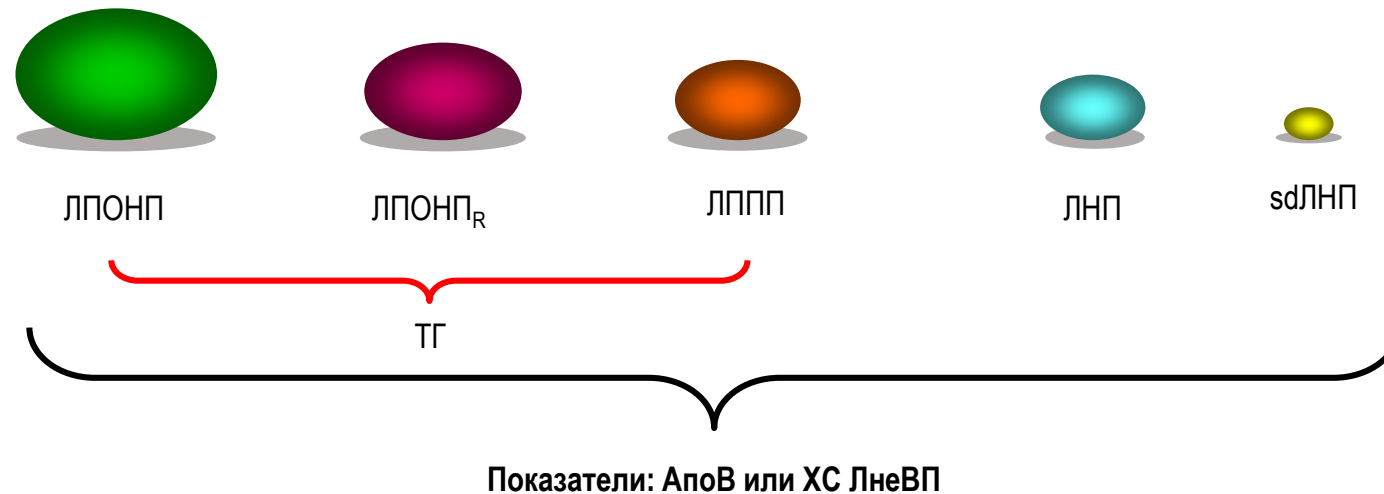
АГ — артериальная гипертензия, ХБП — хроническая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, АСБ — атеросклеротическая бляшка, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ФР — фактор риска.

Клинические рекомендации 2023г.: лабораторные диагностические исследования

Рекомендации по медикаментозной терапии ДЛП	ЕОК/ЕОА	УДД	УУР
Пациентам высокого/очень высокого риска рекомендуется, кроме уровня ХС ЛНП, рассчитать ХС неЛВП в крови	IIaC	2	B
У пациентов с ГТГ, СД, ожирением, метаболическим синдромом рекомендовано проводить лабораторную оценку ХС неЛВП – для более точной оценки сердечно-сосудистого риска	IC	1	A
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	IC	1	A
Хотя бы раз в жизни у любого взрослого рекомендовано измерить уровень Лп(а). При значении Лп(а)>180 мг/дл риск эквивалентен гетерозиготной СГХС. У пациентов с отягощённым семейным анамнезом рекомендовано измерять Лп(а) для рестратификации риска между умеренным и высоким. Уровень Лп(а) > 50 мг/дл ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска	IIaC	2	B

ХС ЛнеВП – важнейшая вторичная цель липидснижающей терапии у пациентов с СД¹⁻³

- Может быть лучшим предиктором сердечно-сосудистого риска чем ХС ЛНП (учитываются все атерогенные липопротеины), особенно у пациентов с СД и смешанной дислипидемией
- ХС ЛПнеВП легко рассчитать в повседневной практике: общий холестерин – ХС ЛПВП
- Целевые уровни ХС ЛПнеВП примерно на 30 мг/дл выше целевых уровней ХС ЛПНП



СД – сахарный диабет; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛПОНП_R – ремнанты ОПОНП; ЛНП – липопротеины низкой плотности; sdЛНП – малые плотные частицы ЛПНП; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ТГ – триглицериды; ХС ЛнеВП – холестерин липопротеинов, не относящихся к ЛПВП.

1. Bays HE et al. *J Clin Lipidol.* 2016;10:S1–S43; 2. Catapano AL et al. *Eur Heart J.* 2016;37:2999–3058;
3. Lloyd-Jones DM et al. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:92–125.

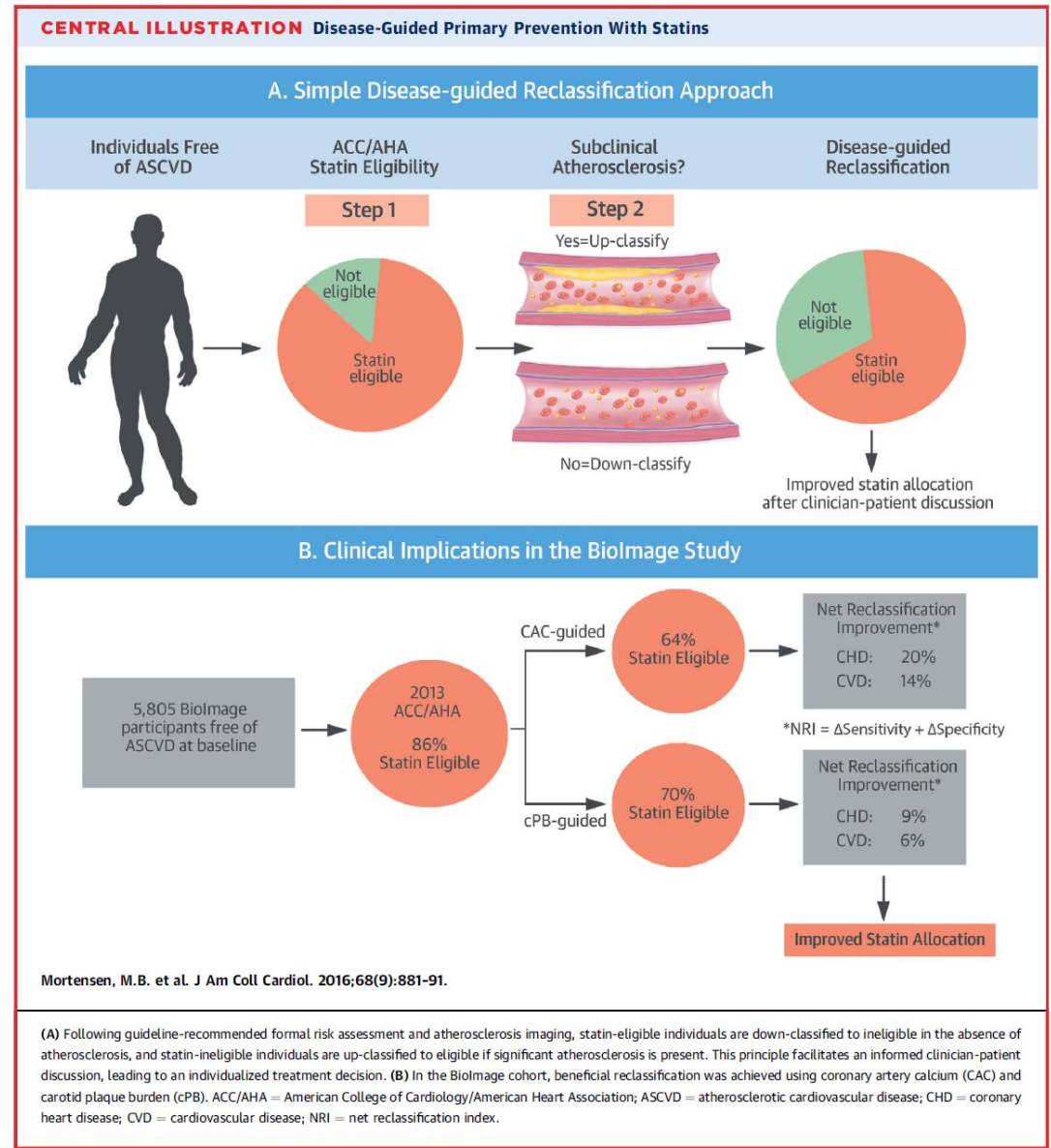
Таблица А3.2. Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска

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	

* И снижение ХС ЛНП >50% от исходного уровня.

Клинические рекомендации 2023г.: инструментальные диагностические исследования

Рекомендации по диагностике дислипидемии	ЕОК/ЕОА	УДД	УУР
Всем пациентам с дислипидемией рекомендовано дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий	IIaB	1	A
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.	IIaB	1	A
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.	IIaB	2	B



Приложение Г1. Голландские диагностические критерии гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии

Название на русском языке: Голландские диагностические критерии гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии

Оригинальное название (если есть): Dutch Lipid Clinic Network criteria

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): [9]

Тип (подчеркнуть): шкала оценки

Назначение: постановка клинического диагноза гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии

Содержание (шаблон):

Критерий	Баллы
1. Наследственный анамнез	
Раннее (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет) развитие ССЗ или уровень ХС ЛНП выше 95-й перцентили у ближайшего родственника	1
Наличие сухожильных ксантом у ближайшего родственника или уровень ХС ЛНП выше 95-й перцентили у детей младше 18 лет	2
2. Персональный анамнез	
Раннее развитие ССЗ (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет)	2
Раннее развитие атеросклеротического поражения церебральных/периферических артерий (у мужчин <55 лет; у женщин <60 лет)	1
3. Физикальное обследование*	
Сухожильные ксантомы	6
Липидная дуга роговицы <45 лет	4
4. Уровень ХС ЛНП	
> 8,5 ммоль/л	8
6,5–8,4 ммоль/л	5
4,9–6,4 ммоль/л	3
4,0–4,8 ммоль/л	1

5. Анализ ДНК	
Функциональная мутация генов <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> или <i>PCSK9</i>	8

* исключают друг друга (т. е. максимум 6 баллов). ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия.

Ключ (интерпретация): Диагноз ставится на основании суммы баллов: «определенная» СГХС — >8 баллов, «предположительная» ИЛИ «вероятная» СГХС — 6–8 баллов, «возможная» СГХС — 3–5 баллов, «маловероятная» СГХС — 0–2 баллов.

Профилактика сердечно-сосудистых факторов риска

Фактор риска		ЕОК Класс и уровень	УДД	УУР
Курение	Рекомендовано прекратить курение в любой форме	IA	2	B
Физическая активность	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	IA	5	C
	Взрослым, которые не могут выполнять 150 минут физической активности средней интенсивности в неделю, рекомендуется оставаться настолько активными, насколько позволяют их способности и состояние здоровья	IA	2	B
Питание	Для снижения риска ССЗ рекомендовано использование средиземноморской диеты и ее аналогов , замена насыщенных жиров на ненасыщенные и ограничение употребления соли	IA	1	B
	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	IB	5	C
Ожирение	Людам 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	IA	1	A
Сахарный диабет	Рекомендуемый уровень НbA1c для снижения ССР и микроваскулярных осложнений СД у большинства пациентов 1-го и 2-го типов СД равен <7,0%	IA	2	A
Артериальное давление	Рекомендуется достижение уровня АД <140/90 мм рт. ст. у всех пациентов , индивидуальные целевые уровни зависят от возраста и наличия сопутствующей патологии	IA	1	A
	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	IA	1	A

Рекомендации Американской кардиологической ассоциации представляет усовершенствованный подход к оценке сердечно-сосудистого здоровья:

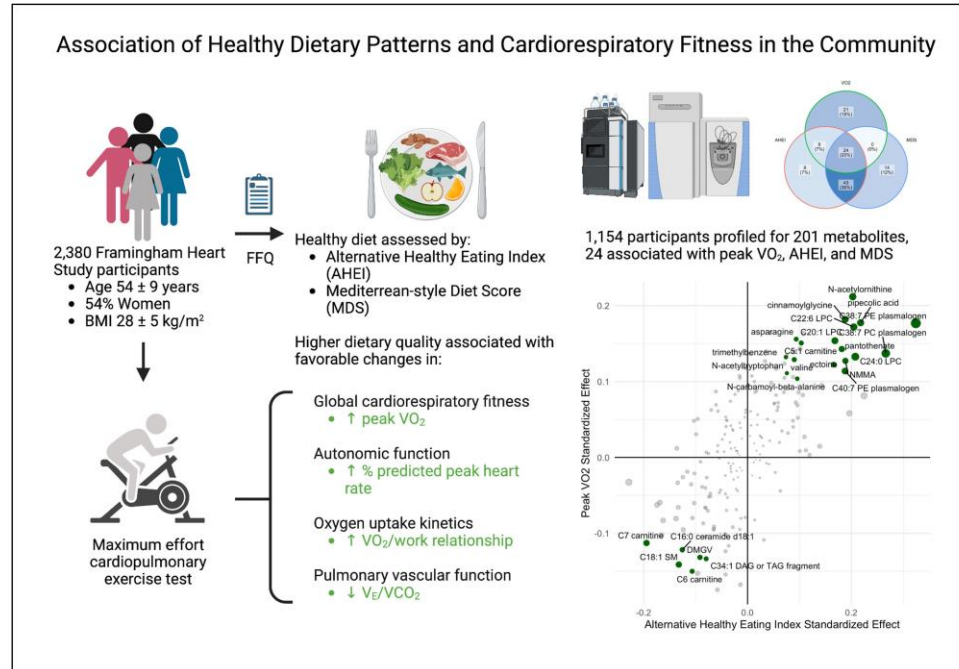
8 жизненно важных правил, обновленный по сравнению с парадигмой 2010 года (Life Simple 7).

Жизненно важные 8 включают в себя

- диету
- физическую активность
- ограничение воздействия никотина
- здоровье сна
- **индекс массы тела**
- **липиды в крови**
- **уровень глюкозы в крови**
- **артериальное давление**



Graphical abstract Overview of associations of healthy dietary patterns with cardiorespiratory fitness and their joint ...



В свободное время просмотр телевизора повышает риск развития деменции на 24%, а работа на компьютере снижает на 15% (в США)

PNAS RESEARCH ARTICLE PSYCHOLOGICAL AND COGNITIVE SCIENCES



Leisure-time sedentary behaviors are differentially associated with all-cause dementia regardless of engagement in physical activity

David A. Raichlen^{1,2}, Yann C. Klimentidis^{1,2}, M. Katherine Sayre^{1,2}, Pradyumna K. Bharadwaj¹, Mark H. C. Lai¹, Rand R. Wilcox¹, and Gene E. Alexander^{1,2,3,4,5,6}

Edited by Randall Engle, Georgia Institute of Technology, Atlanta, GA; received April 23, 2022; accepted July 13, 2022

Sedentary behavior (SB) is associated with cardiometabolic disease and mortality, but its association with dementia is currently unclear. This study investigates whether SB is associated with incident dementia regardless of engagement in physical activity (PA). A total of 146,651 participants from the UK Biobank who were 60 years or older and did not have a diagnosis of dementia (mean [SD] age: 64.59 [2.84] years) were included. Self-reported leisure-time SBs were divided into two domains: time spent watching television (TV) or time spent using a computer. A total of 3,507 individuals were diagnosed with all-cause dementia over a mean follow-up of 11.87 (\pm 1.17) years. In models adjusted for a wide range of covariates, including time spent in PA, time spent watching TV was associated with increased risk of incident dementia (HR [95% CI] = 1.24 [1.15 to 1.32]) and time spent using a computer was associated with decreased risk of incident dementia (HR [95% CI] = 0.85 [0.81 to 0.90]). In joint associations with PA, TV time and computer time remained significantly associated with dementia risk at all PA levels. Reducing time spent in cognitively passive SB (i.e., TV time) and increasing time spent in cognitively active SB (i.e., computer time) may be effective behavioral modification targets for reducing risk of dementia regardless of engagement in PA.

sitting | exercise | brain health | Alzheimer's disease | television

Exercise and physical activity (PA) have shown promise in reducing rates of cognitive decline, structural brain atrophy, and dementia risk in older adults (1–4). However, despite decades of work, and recommendations to increase exercise participation and levels of PA, engagement in purposeful exercise has not substantially increased (5, 6). In contrast to PA, the effects of sedentary behavior (SB) or time spent sitting on the risk of developing dementia have received less attention, though recent work suggests that SB may have detrimental effects on cognition, brain health, and the development of neurodegenerative disease (7–12). It is critical to understand how SB impacts brain aging since more than half of adults in Europe and the United States engage in high levels of SB and prevalence of high SB has increased over the last 20 years (13, 14). The goal of this study is to determine the association between leisure-time SB and incidence of all-cause dementia and to examine these associations within the context of differing levels of PA engagement.

SB is defined as “any waking behavior characterized by an energy expenditure \leq 1.5 METs [metabolic equivalent units] while in a sitting or reclining posture” (15). Previous work has shown that SB is associated with increased risk of mortality and the development of cardiometabolic disease (16, 17), and there is an ongoing debate over whether the physiological effects of SBs are fully ameliorated by complementary PA (18, 19). In prospective cohorts and meta-analyses, the associations between SB and mortality are highest in individuals with low levels of PA, and these risks are generally attenuated toward the null in individuals engaged in high levels of PA (20–22). SB occurs in a variety of contexts or domains, and in addition to total sitting time, researchers have often used television (TV) watching as a marker of SB since this is a common behavior done while sitting (23). Unlike total sitting time, TV watching time remains associated with increased risk of mortality, despite significant attenuation, in individuals who engage in high levels of PA (20). Thus, taking types or context of SB into account may be essential to understanding the effects of SB on health outcomes.

SB is also associated with cognitive and structural brain aging (7, 11, 12, 24–26), although associations with cognition, and modification of these associations by PA, lack clarity in the literature (27, 28). Distinctive SB domains may have different effects on cognition, with cognitively passive SBs like watching TV demonstrating negative associations with cognition and cognitively active SBs like computer use or reading

Significance

Sedentary behaviors (SBs), like watching television (TV) or using a computer, take up a large portion of adult leisure time and are linked to increased risk of chronic disease and mortality. We investigate whether SBs are associated with all-cause dementia regardless of physical activity (PA). In this prospective cohort study using data from the UK Biobank, high levels of cognitively passive SB (TV) were associated with increased risk of dementia, while high levels of cognitively active SB (computer) were associated with reduced risk of dementia. These relationships remained strong regardless of PA levels. Reducing cognitively passive TV watching and increasing more cognitively active SBs are promising targets for reducing risk of neurodegenerative disease regardless of levels of PA engagement.

Author contributions: D.A.R., Y.C.K., and G.E.A. designed research; D.A.R. contributed new reagents/analytic tools; D.A.R., Y.C.K., M.K.S., P.K.B., M.H.C.L., R.R.W., and G.E.A. analyzed data and wrote the paper.

The authors declare no competing interest.

This article is a PNAS Direct Submission. Copyright © 2022 the Author(s). Published by PNAS. This article is distributed under Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License 4.0 (CC BY-NC-ND).

To whom correspondence may be addressed. Email: draichle@usc.edu.

This article contains supporting information online at <https://www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.2206931119/-DCSupplemental>.

Published August 22, 2022.

Приверженность ко всем 5 (фрукты и овощи, регулярные физические нагрузки, отсутствие ожирения, умеренное потребление алкоголя и не курение) компонентам здорового образа жизни сократилась достоверно с 15% до 8%

Adherence to Healthy Lifestyle Habits in US Adults, 1988-2006

Dana E. King, MD, MS, Arch G. Mainous III, PhD, Mark Carnemolla, BS, Charles J. Everett, PhD

Department of Family Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston.

ABSTRACT

BACKGROUND: Lifestyle choices are associated with cardiovascular disease and mortality. The purpose of this study was to compare adherence to healthy lifestyle habits in adults between 1988 and 2006.

METHODS: Analysis of adherence to 5 healthy lifestyle trends (≥ 5 fruits and vegetables/day, regular exercise > 12 times/month, maintaining healthy weight [body mass index 18.5-29.9 kg/m²], moderate alcohol consumption [up to 1 drink/day for women, 2/day for men] and not smoking) in the National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994 were compared with results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006 among adults aged 40-74 years.

RESULTS: Over the last 18 years, the percent of adults aged 40-74 years with a body mass index ≥ 30 kg/m² has increased from 28% to 36% ($P < .05$); physical activity 12 times a month or more has decreased from 53% to 43% ($P < .05$); smoking rates have not changed (26.9% to 26.1%); eating 5 or more fruits and vegetables a day has decreased from 42% to 26% ($P < .05$), and moderate alcohol use has increased from 40% to 51% ($P < .05$). Adherence to all 5 healthy habits has gone from 15% to 8% ($P < .05$). Although adherence to a healthy lifestyle was lower among minorities, adherence decreased more among non-Hispanic Whites over the period. Individuals with a history of hypertension/diabetes/cardiovascular disease were no more likely to be adherent to a healthy lifestyle than people without these conditions.

CONCLUSIONS: Generally, adherence to a healthy lifestyle pattern has decreased during the last 18 years, with decreases documented in 3 of 5 healthy lifestyle habits. These findings have broad implications for the future risk of cardiovascular disease in adults.

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved. • *The American Journal of Medicine* (2009) 122, 528-534

KEYWORDS: Adherence; Cardiovascular; Healthy lifestyle; Middle-aged adults

Клинические рекомендации 2023г.: 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				



Стратегия ранней комбинированной гиполипидемической терапии у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском

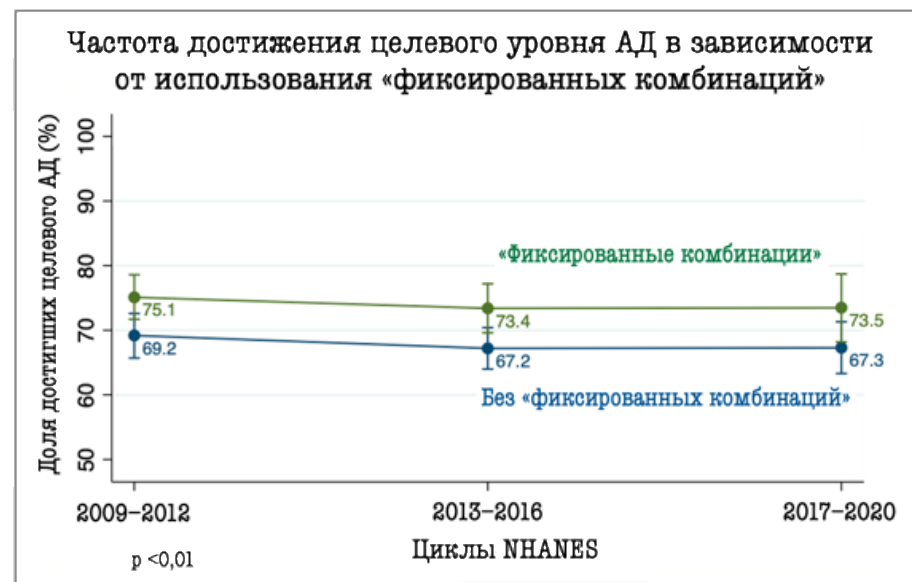
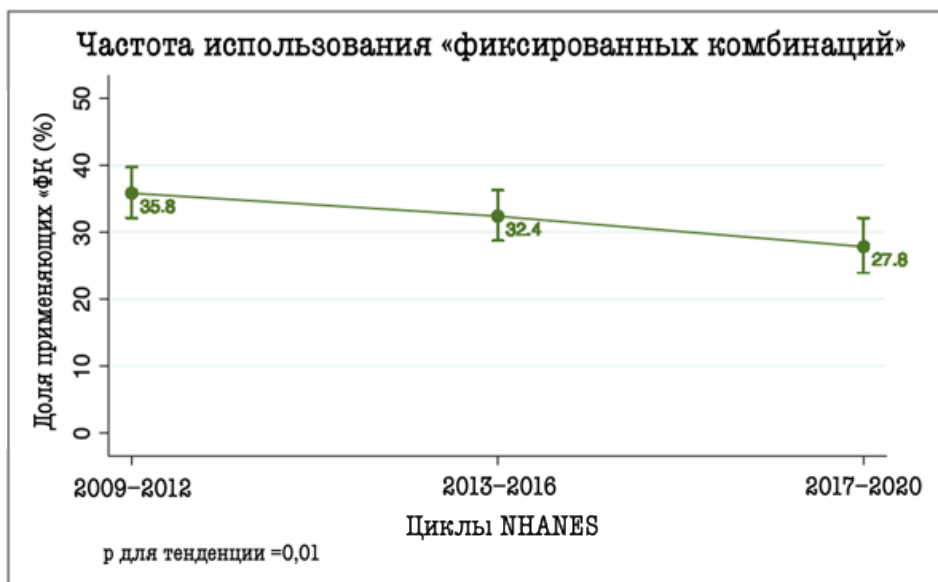


«ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ» и эффективность лечения артериальной гипертензии

Journal of the American Heart Association
RESEARCH LETTER
Fixed-Dose Combination Medication Use
Among US Adults With Hypertension:
A Missed Opportunity

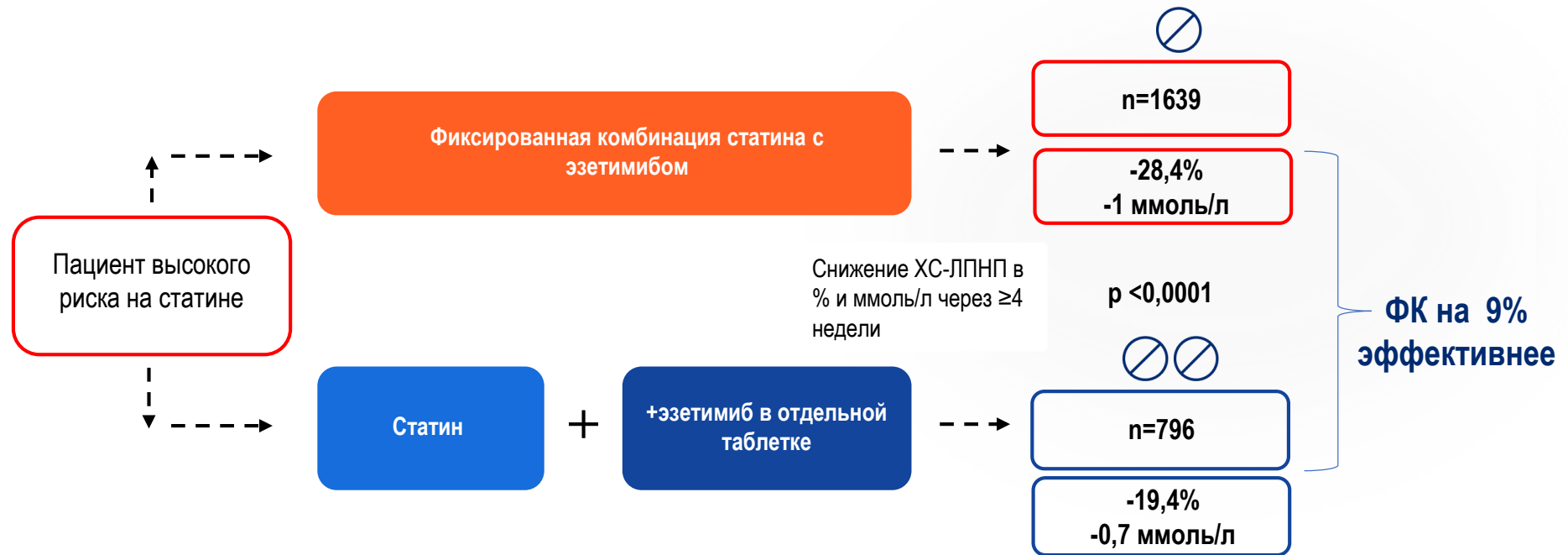
Применение антигипертензивных препаратов в виде «фиксированных комбинаций» у взрослых пациентов с артериальной гипертензией в США: упущенные возможности

- Анализ данных исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) циклы 2009–2012, 2013–2016 2017–2020 годы (до пандемии COVID-19)



Фиксированная комбинация статина с эзетимибом эффективнее снижает уровень ХС-ЛПНП

по сравнению со свободной комбинацией в реальной практике



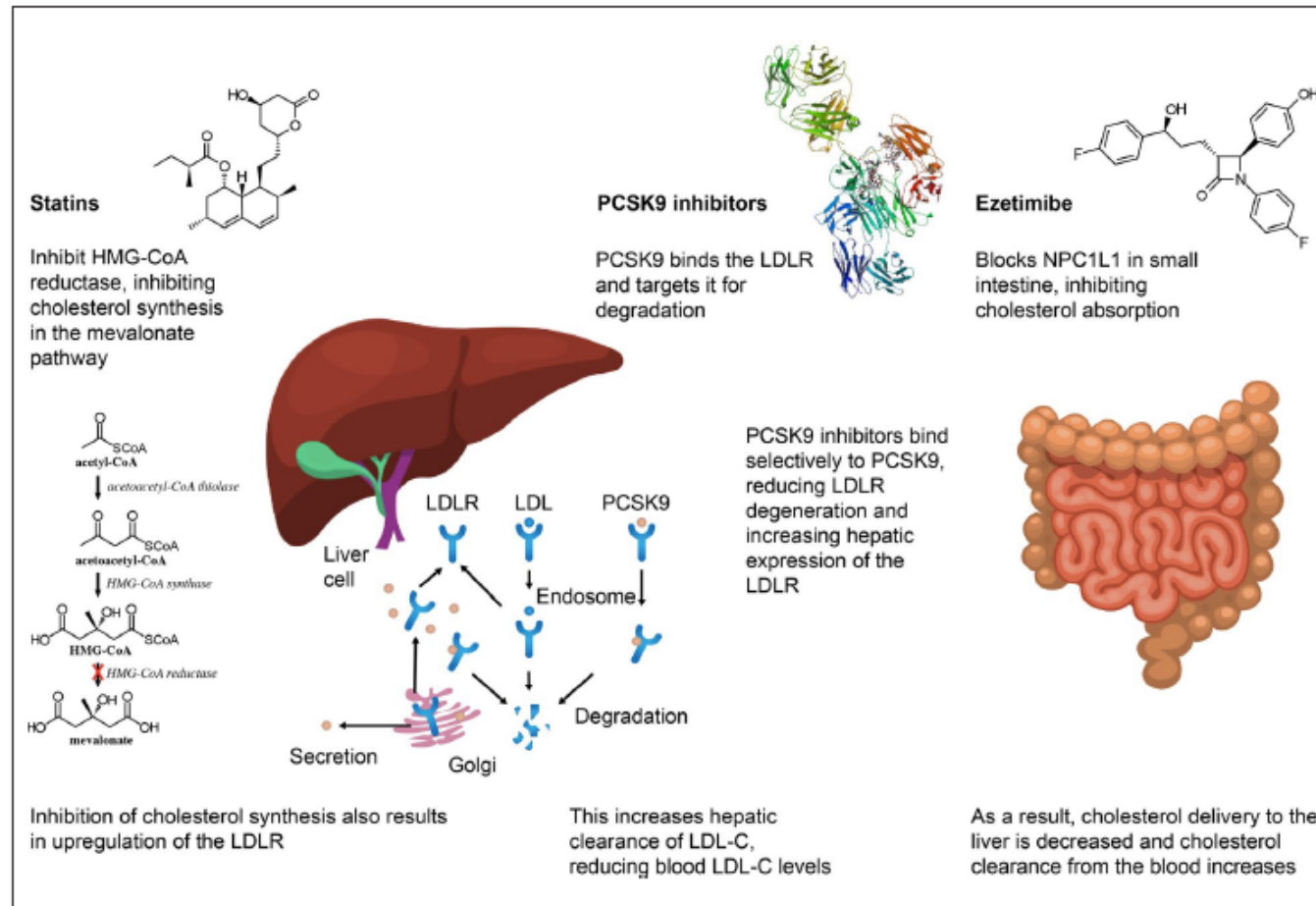


Figure 1. Major mechanisms of action of statins, ezetimibe, and PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors. HMG CoA indicates hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A; LDL, low-density lipoprotein; LDL-C, LDL cholesterol; LDLR, LDL receptor; and NPC1L1, Niemann-Pick C1 like.

Инклизиран — первый и единственный препарат для снижения уровня ХС ЛНП на основе миРНК



Инклизиран
Короткая интерферирующая двухцепочечная киРНК^{1,2}

Сопровождающая цепь

Направляющая цепь

Конъюгат трехантенного GalNAc

Инклизиран специфично действует в печени

- Симулирует естественный процесс интерференции РНК, который происходит исключительно в цитоплазме^{1,2}
- Служащая мишенью мРНК распадается в цитоплазме, а не в ядре^{1,2}
- Конъюгация с GalNAc способствует захвату гепатоцитами и интернализации путем эндоцитоза¹⁻³
- Концентрации инклизирана в плазме крови снижаются в течение 24 часов и не поддаются определению через 48 часов⁴
- Низкая вероятность связывания с другими мишенями^{5*}

Предотвращение выработки белка-мишени → Увеличение захвата циркулирующего ХС ЛНП гепатоцитами¹ → Снижение уровней ХС ЛНП в крови¹

*На основе автоматизированного поиска по человеческому транскриптому с последующим анализом в клетках печени.

1. Khvorova A и соавт. *N Engl J Med.* 2017;376:4-7.

2. Fitzgerald K и соавт. *N Engl J Med.* 2017;376:41-51.

3. Springer AD и соавт. *Nucleic Acid Ther.* 2018;28:109-118.

4. Неопубликованные данные. Базовая информация о препарате, декабрь 2020 года.

5. Ray KK и соавт. (дополнение к протоколу). *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoa1912387.

ХС ЛПН – холестерин липопротеинов низкой плотности; РНК – рибонуклеиновая кислота; миРНК — малая интерферирующая РНК; GalNAc — триантенный N-ацетилгалактозамин;

Два источника холестерина

Эндогенная продукция ХС
(ЛОНП, ЛПП, ЛНП)



Экзогенный ХС
(ХМ, Тг, стеролы)



Экзогенный ХС

Желчь – 75%

Пища – 25%

(ЭЗЕТИМИБ)

-20% ХсЛНП

1/3

Эндогенный ХС

Периферические

ткани – 10 %

Печень – 90 %

(СТАТИНЫ)

-60% ХсЛНП

2/3



1. Dietschy JM. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(suppl): 1581S–1589S.
2. Turley SD, Dietschy JM. *Prev Cardiol.* 2003;6:29–33.
3. Homan R et al. *Curr Pharm Design.* 1997;3:29–44.

Плейотропные эффекты эзетимиба

Шапошник И.И., Генкель В.В.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭЗЕТИМИБА

Ключевые слова: эзетимиб; Отрио; эндотелиальная функция; воспаление; инсулинорезистентность

Ссылка для цитирования: Шапошник И.И., Генкель В.В. Плейотропные эффекты эзетимиба. Кардиология. 2019;59(12S):12–17

РЕЗЮМЕ

В обзоре подробно рассматривается вопрос о дополнительных позитивных эффектах эзетимиба, помимо прямого гиполипидемического действия. Приводятся данные экспериментальных и клинических исследований, в которых изучалось влияние эзетимиба на углеводный обмен, воспаление, эндотелиальную функцию и печень. Также обсуждаются результаты клинических исследований, в которых изучалось влияние эзетимиба на атеросклеротическую бляшку.

↓ концентрации маркеров оксидативного стресса в крови и моче^{1,2,3}

↓ уровня СРБ (-27%⁴, $p < 0,01$)

↓ инсулинорезистентности (ИР -36%, индекс НОМА-39%; $p < 0,01$) при СД 2⁴

↓ фактора некроза опухоли α (ФНО- α) ($p < 0,01$)^{1,3}

↓ экскреции с мочой альбумина ($p < 0,01$)³

1. Athyros V.G., Kakafika A.I., Karagiannis A. et al. Do we need to consider inflammatory markers when we treat atherosclerotic disease? // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 200. – P. 1–12.

2. Nakamura T., Sato E., Fujiwara N. et al. Ezetimibe decreases serum levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and ameliorates renal injury in nondiabetic chronic kidney disease patients in a cholesterol-independent manner // Pharmacol. Res. – 2009. – Vol. 60. – P. 525–528.

3. Yagi S., Akaike M., Aihara K. et al. Ezetimibe ameliorates metabolic disorders and microalbuminuria in patients with hypercholesterolemia // J. Atheroscler. Thromb. – 2010. – Vol. 17. – P. 173–180.

4. Tsunoda T. et al. Effects of ezetimibe on atherogenic lipoproteins and glucose metabolism in patients with diabetes and glucose intolerance. Diabetes Res Clin Pract. 2013 Apr;100(1):46-52. doi: 10.1016/j.diabres.2012.12.026

Возможности адекватной гиполипидемической терапии по достижению
целевых уровней ХС ЛНП:
86% достигнуто целевых уровней на фоне комбинированной терапии
Статин + Эзетимиб
14% понадобится добавление ингибиторов PCSK9

Simulation of Lipid-Lowering Therapy Intensification for ASCVD

Key Points

Question How many patients with atherosclerotic cardiovascular disease would require proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor therapy?

Findings In this simulation model study based on a large, representative cohort of 105 269 patients with atherosclerotic cardiovascular disease, only 53.2% were receiving statins at baseline and only 25.2% achieved low-density lipoprotein cholesterol levels of less than 70 mg/dL. Simulation of maximal lipid-lowering treatment intensification indicated that 99.3% could achieve low-density lipoprotein cholesterol levels of less than 70 mg/dL, including 86% receiving statins and ezetimibe and 14% with add-on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors.

Meaning An opportunity exists to improve achievement of low-density lipoprotein cholesterol goals in the population with atherosclerotic cardiovascular disease by giving oral-only lipid-lowering treatment, with a modest percentage requiring a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor.



Количество предотвращенных МАСЕ при использовании свободной и фиксированных комбинаций статина и эзетимиба по сравнению со стандартным подходом к гиполипидемической терапии (на 2020 г) за 5 лет

Количество предотвращенных МАСЕ

Сценарий -1 (статин и эзетимиб в отдельных таблетках)



Относительное снижение МАСЕ (%)

Страна	Китай	Бразилия	Россия	Франция	Италия	Испания
Относительное снижение МАСЕ (%)	5,0%	9,7%	3,6%	11,3%	5,7%	9,6%

Количество предотвращенных МАСЕ

Сценарий -2 (статин и эзетимиб в одной таблетке FDC)



Относительное снижение МАСЕ (%)

Страна	Китай	Россия	Бразилия	Франция	Италия	Испания
Относительное снижение МАСЕ (%)	5,9%	4,5%	11%	12,9%	7,9%	11,2%

Key Question

What is an evidence-based, alternative option to high-intensity statins for managing dyslipidaemia among patients with diabetes mellitus (DM) and atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)?

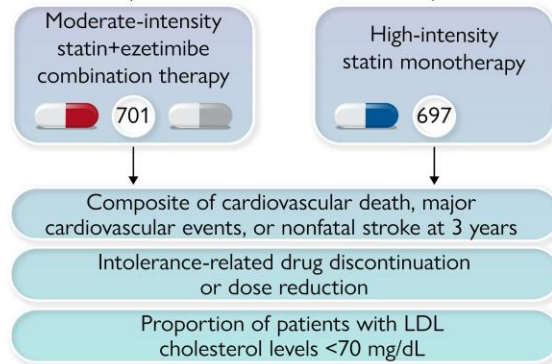
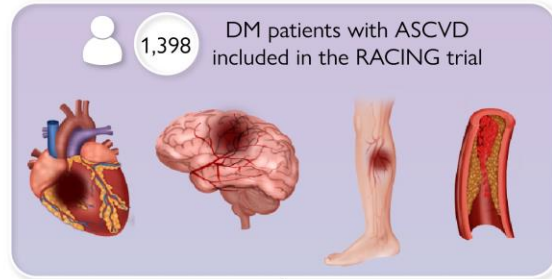
Key Finding

Among patients with DM and ASCVD, moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy was comparable to high-intensity statin monotherapy regarding 3-year cardiovascular events with lower intolerance-related discontinuation or dose reduction and higher proportion of patients with low-density lipoprotein cholesterol levels <70 mg/dL.

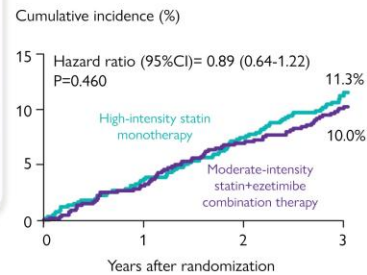
Take Home Message

The use of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy is a reasonable alternative to high-intensity statin monotherapy, as recommended by the current guidelines for secondary prevention among patients with DM and ASCVD.

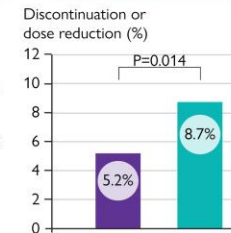
A pre-specified subgroup analysis of the randomized RACING trial



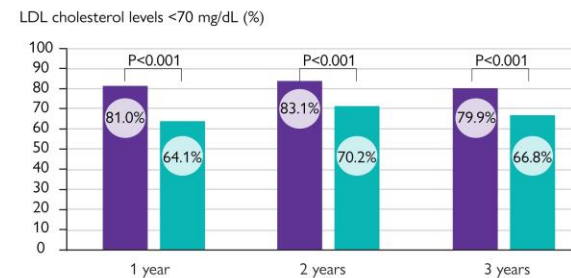
Composite cardiovascular outcomes

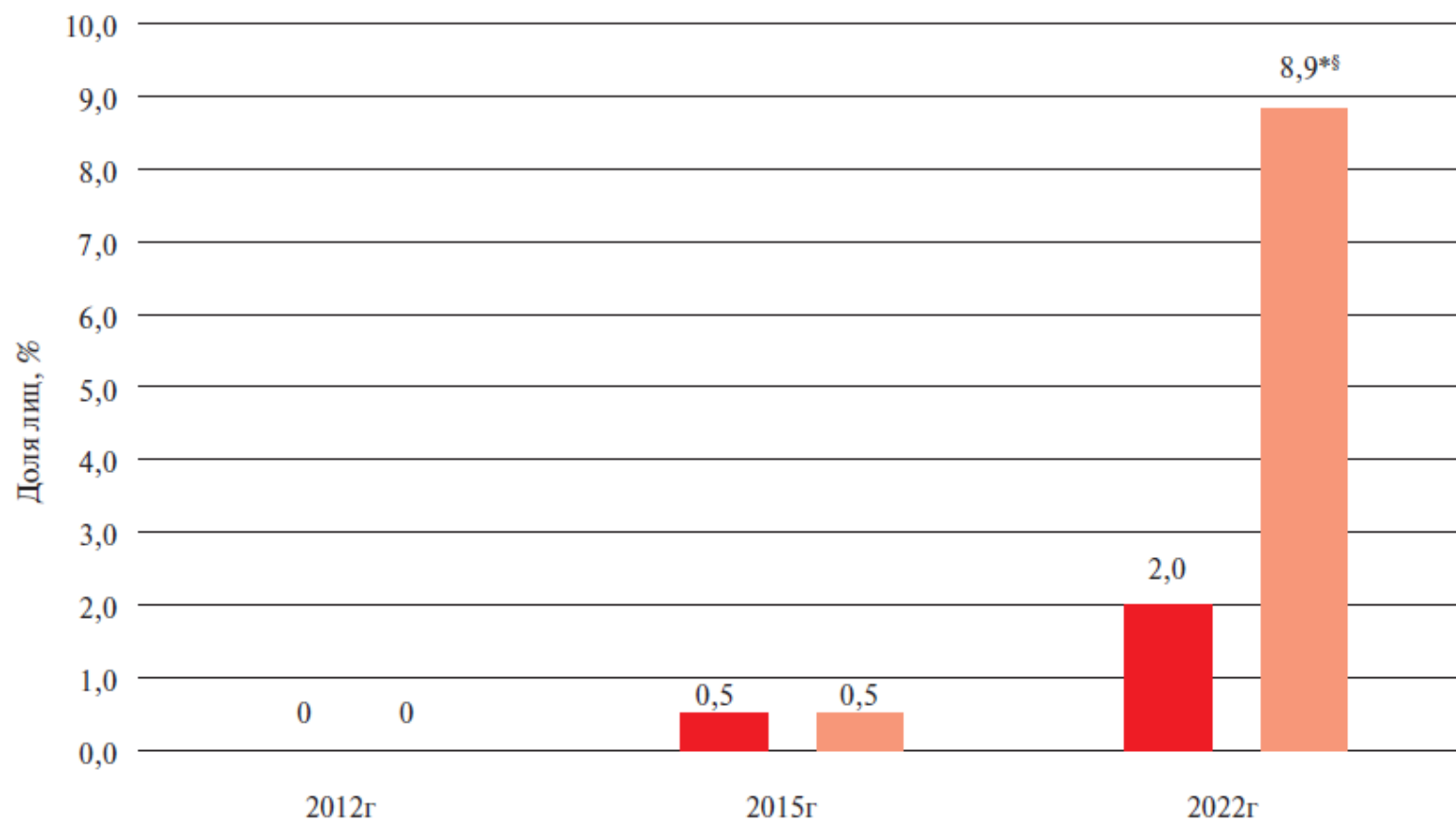


Intolerance



LDL cholesterol reduction





■ Комбинированная ГЛТ перед госпитализацией, n (%)

■ Комбинированная ГЛТ в выписке, n (%)

Рис. 1 Динамика приема комбинированной ГЛТ.

Примечание: * — $p < 0,001$ по сравнению с 2012г и § — $p < 0,001$ по сравнению с 2015г. ГЛТ — гиполипидемическая терапия.

Место свободной комбинации статина с эзетимибом в клинической практике

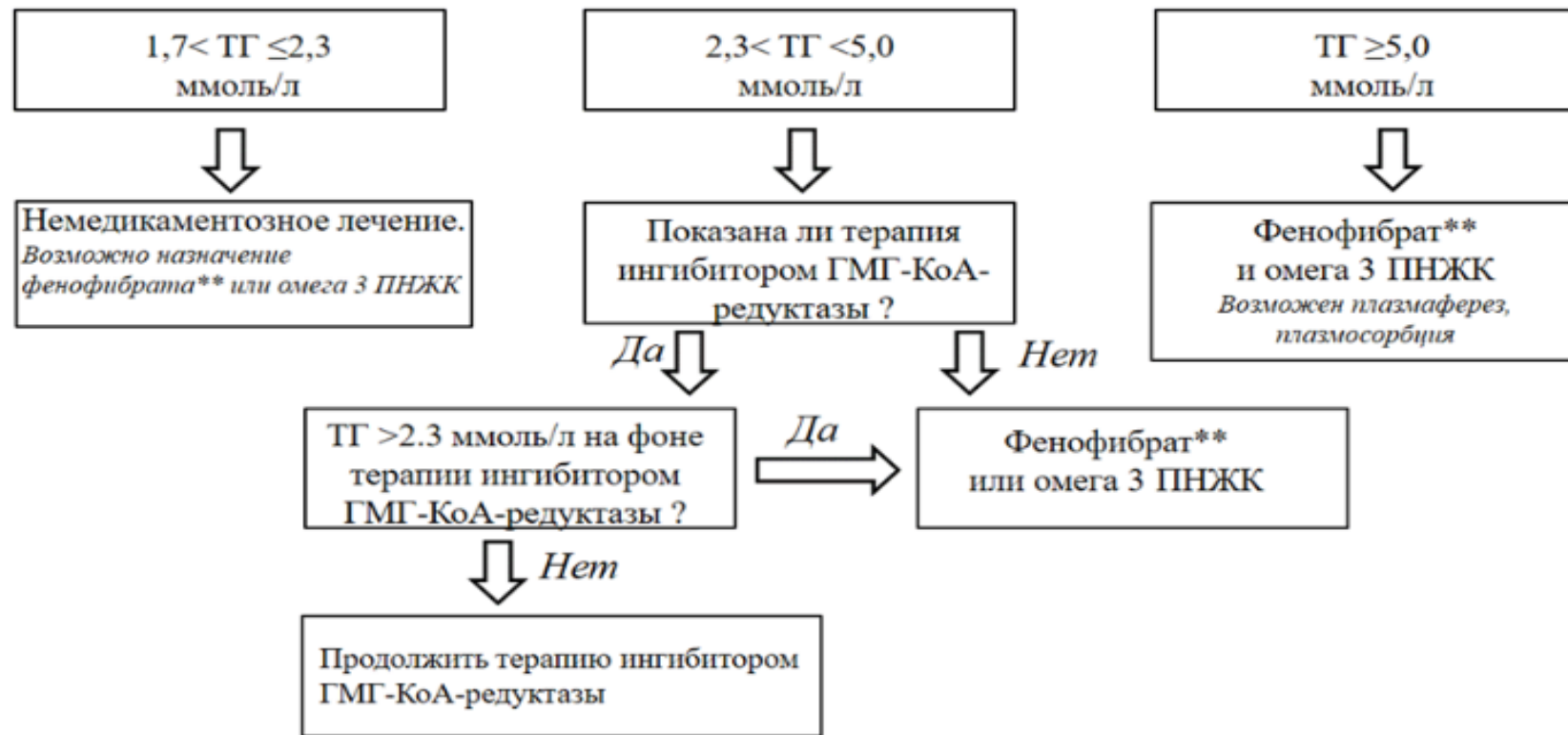
- В аптеках РФ отсутствуют фиксированные комбинации эзетимиба питевастатином и симвастатином¹
- в ЖНВЛП входят только аторвастатин и симвастатин²
- фиксированные комбинации эзетимиба и статина не включены в ЖНВЛП²
- стационары не закупают фиксированные комбинации³

1. <https://grls.rosminzdrav.ru/>

2. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р "Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год" с изменениями внесенными распоряжением Правительства РФ от 23 декабря 2021 г. N 3781-р вступающими в силу с 1 января 2022 года

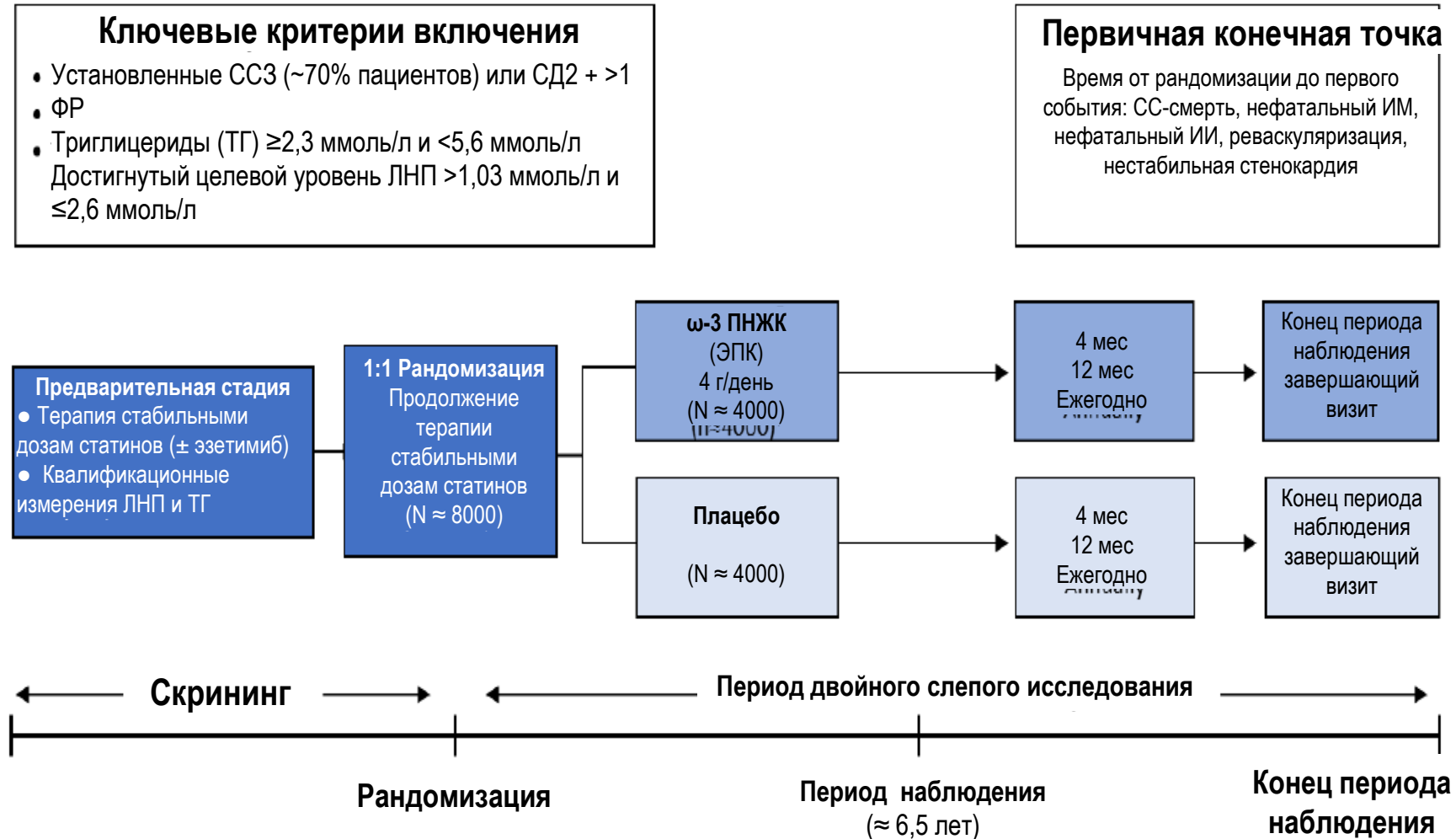
3. Постановлением Правительства РФ от 15.11.2017 N 1380 "Об особенностях описания лекарственных препаратов для медицинского применения, являющихся объектом закупки для обеспечения государственных и муниципальных нужд

Приложение Б1. Алгоритм лечения гипертриглицеридемии



Примечание. Омега3 ПНЖК — Омега-3 кислоты этиловых эфиров, включая другие эфиры и кислоты, в дозе 2–4 г/сут. При тяжелой гипертриглицеридемии рассмотреть вопрос использования плазмафереза, плазмосорбции.

REDUCE-IT: Первое в мире РКИ эффективности снижения ТГ у пациентов с достигнутым уровнем ЛНП*



Подробные результаты REDUCE-IT будут представлены на конференции American Heart Association (AHA) 10 ноября 2018 в Чикаго, США

*Предварительные результаты исследования REDUCE-IT™ (Reduction of Cardiovascular Events With EPA – Intervention Trial).

REDUCE-IT: 25% Reduction in MACE With High-Dose EPA. <https://www.medscape.com/viewarticle/902478> доступ 02.10.2018

REDUCE-IT: стратегия снижения ТГ у пациентов с целевым ЛНП дополнительно снижает риск сердечно-сосудистых событий



Снижение **относительного риска на 25%** ($p < 0,001$), в **первичной конечной композитной точке** (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, реваскуляризацию коронарных артерий)



Соотношение пациентов с нежелательными явлениями и серьезными нежелательными явлениями **было сходным между основной и плацебо группами терапии.**

Подробные результаты REDUCE-IT будут представлены на конференции American Heart Association (AHA) 10 ноября 2018 в Чикаго, США

*Предварительные результаты исследования REDUCE-IT™ (Reduction of Cardiovascular Events With EPA – Intervention Trial). REDUCE-IT: 25% Reduction in MACE With High-Dose EPA. <https://www.medscape.com/viewarticle/902478> доступ 02.10.2018. CCC – сердечно-сосудистое событие,

Таблица А3.10. Сравнение эффективности фенофибрата, статинов и эзетимиба [8, 38, 62, 63, 148]**

	Статины	Эзетимиб	Фенофибрат**
Механизм действия	ингибируют фермент ГМГ-КоА-редуктазу, который участвует в синтезе холестерина	селективно ингибирует абсорбцию холестерина и некоторых растительных стеридов в кишечнике	активирует работу клеточных PPAR α -рецепторов, которые нормализуют метаболизм липидов
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%

Клинические рекомендации 2023г.: медикаментозная терапия дислипидемии при непереносимости статинов

Рекомендации по медикаментозной терапии ДЛП	ЕОК/ЕОА	УДД	УУР
Пациентам с непереносимостью любой дозы статина рекомендован прием эзетимиба.	IIaC	2	A
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**	IIbC	2	A

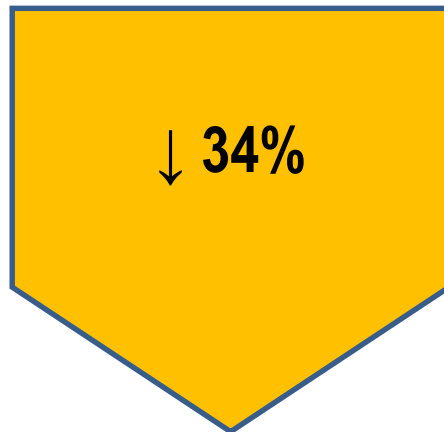
Исследование EWTOPIA 75 - Результаты



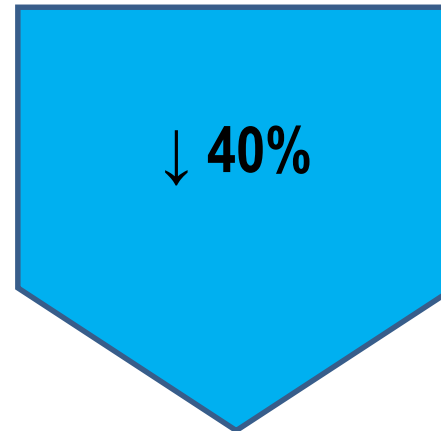
Результаты:

Снижение уровня ХС-ЛНП в группе эзетимиба – **26 %** (в контрольной группе – 18 %)

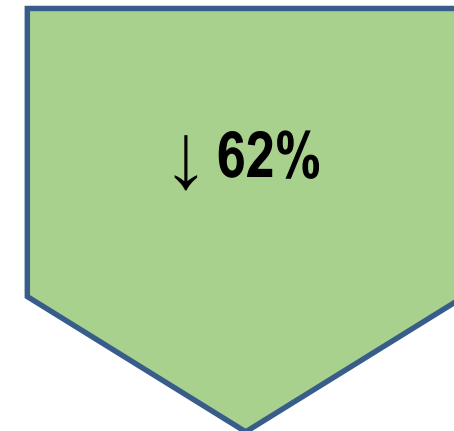
Внезапная смерть,
инфаркт, инсульт,
реваскуляризация



Все СС-осложнения



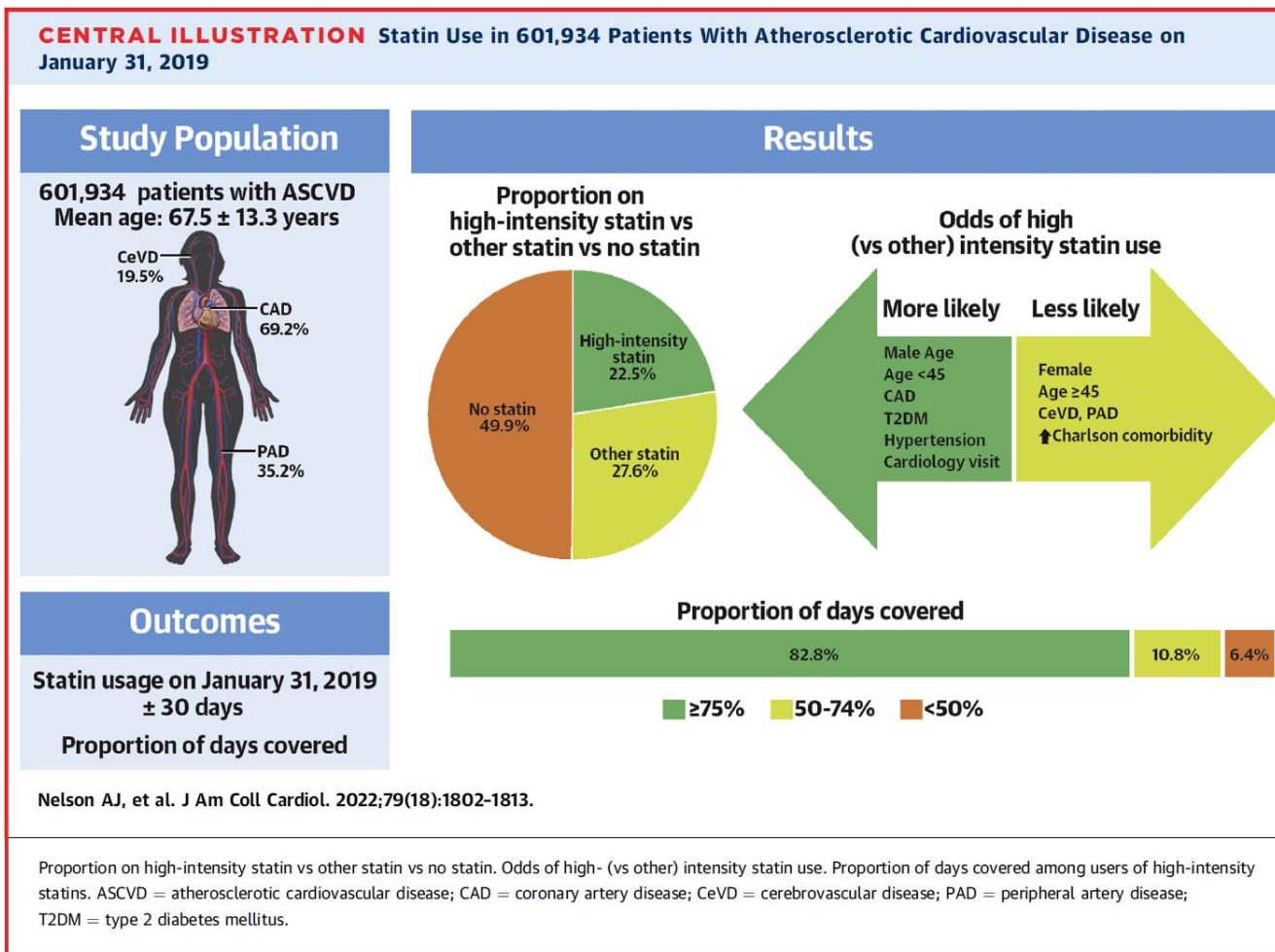
Коронарная
реваскуляризация



3.4 Аппаратное лечение ДЛП

Подразумевает такие экстракорпоральные методы удаления атерогенных липопротеидов как плазмаферез, плазмосорбция. Они назначаются пациентам, у которых после 6 месяцев комбинированной гиполипидемической терапии в максимально переносимых дозах не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП. Помимо этого, плазмаферез, плазмосорбция 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 Lp(a) >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 [8].

В США 50% пациентов с обусловленными стенозирующим атеросклерозом заболеваниями не принимают статины и только 22,5 % получают интенсивную статинотерапию



ВОЗ подчеркивает значимость мероприятий по улучшению приверженности в лечении хронических заболеваний



«Увеличение эффективности мероприятий по улучшению приверженности может иметь гораздо большее влияние на здоровье популяции, чем любое улучшение тех или иных лечебных подходов.

Повышение приверженности было бы наилучшей инвестицией в улучшение качества лечения хронических заболеваний»

ВОЗ, 2003

Все заботятся не о том, правильно ли живут,
а о том, долго ли проживут.
Между тем жить правильно зависит от тебя,
а жить долго – от Бога

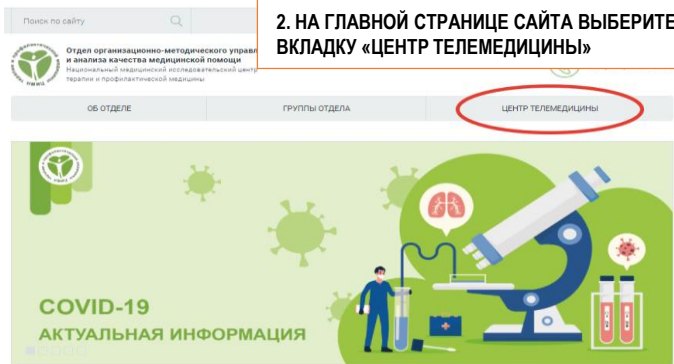
Луций Анней Сенека

(~ 2000 лет назад)

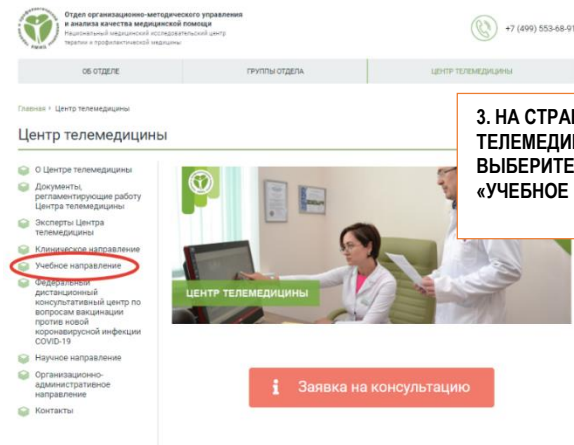
Заполнение формы обратной связи



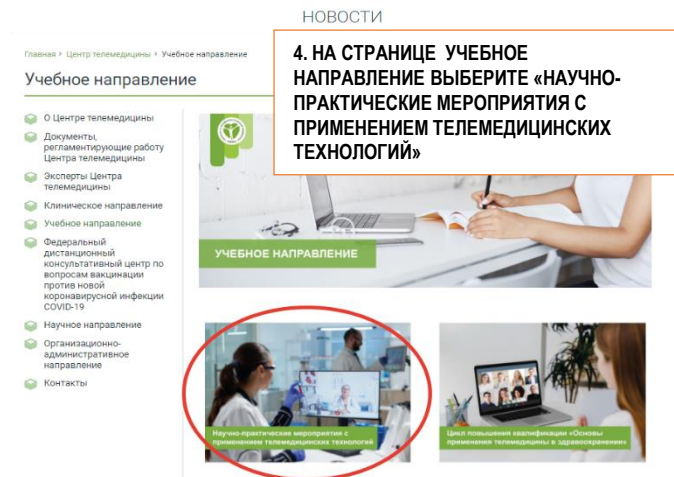
1. <http://org.gnicpm.ru/>



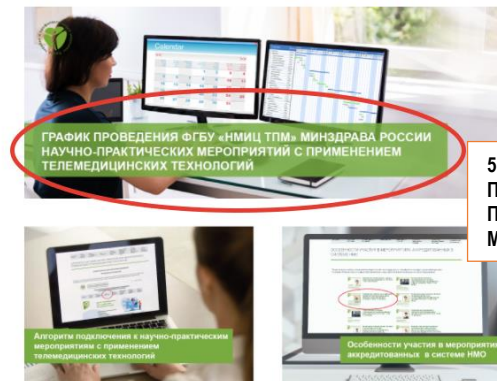
2. НА ГЛАВНОЙ СТРАНИЦЕ САЙТА ВЫБЕРИТЕ ВКЛАДКУ «ЦЕНТР ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ»



3. НА СТРАНИЦЕ ЦЕНТРА ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ ВЫБЕРИТЕ ВКЛАДКУ «УЧЕБНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ»



4. НА СТРАНИЦЕ УЧЕБНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ВЫБЕРИТЕ «НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ»



5. ВЫБЕРИТЕ ГРАФИК ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

6. ВЫБЕРИТЕ ИНТЕРЕСУЮЩЕЕ ВАС МЕРОПРИЯТИЕ



АМБУЛАТОРНОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ 25.02.2021 10:00-11:00 (МСК)

В соответствии с графиком образовательных мероприятий с применением телемедицинских технологий 25.02.2021 г. состоится лекция «Амбулаторное ведение больных, перенесших острый коронарный синдром»

Яелов И. С., д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России

График трансляции:

25.02.2021 г. 10:00-11:00 (мск)

7. ЗАПОЛНИТЕ ФОРМУ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Регистрация и просмотр

Для получения сертификата необходимо заполнить форму обратной связи: [форма обратной связи](#)



 Заявка на консультацию

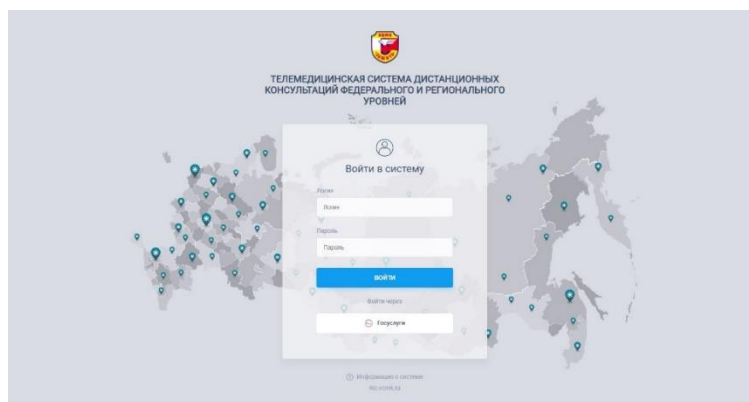
Время работы						
ПН	ВТ	Ср	ЧТ	ПТ	СБ	ВС
9:00-17:00 (МСК)	9:00-17:00 (МСК)	9:00-17:00 (МСК)	9:00-17:00 (МСК)	9:00-17:00 (МСК)		

Кроме выходных и праздничных дней

Федеральный дистанционный консультативный центр по вопросам вакцинации против новой коронавирусной инфекции COVID-19 создан с целью:

- консультативной помощи с применением телемедицинских технологий по вопросам вакцинации против новой коронавирусной инфекции COVID-19;
- проведения еженедельных дистанционных семинаров «Региональный опыт организации проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции COVID-19»;
- информирования населения по телефонам «горячей линии» по вопросам вакцинации против новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Телефон горячей линии: +7 (495) 790-71-72



Для подачи заявки на телемедицинскую консультацию необходимо быть зарегистрированным в Телемедицинской системе дистанционных консультаций федерального и регионального уровней (<http://tmk.minzdrav.gov.ru/Account/Login>).



+7 (499) 553-69-19



Обращаем ваше внимание, что ФГБУ «НМИЦ Терапии и Профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации оказывает медицинскую помощь с применением телемедицинских технологий по профилю Терапия и Терапия (COVID-19 вакцинация) пациентам достигших возраста **18 лет.**



org.gnicpm.ru



telemed@gnicpm.ru



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России

Наши контакты:



Москва, Петроверигский пер.,
д. 10, стр. 3



Москва, Китайгородский пр.,
д. 7



+7 (495) 790-71-72



vk.com/gnicpmru



www.gnicpm.ru



t.me/fgbunmictpm