

Клинические рекомендации

Нарушения липидного обмена

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

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: **202**

Разработчик клинической рекомендации:

- Российское кардиологическое общество (РКО)

При участии:

- Национального общества по изучению атеросклероза (НОА)
- Российской диабетической ассоциации (РДА)
- Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)
- Евразийского экономического сообщества (ЕЗЭС)
- Российской ассоциации геронтологов и гериатров

Оглавление

| | |
|---|-----------|
| Список сокращений | 4 |
| Термины и определения..... | 5 |
| 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний, состояний) | 7 |
| 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний) | 7 |
| 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний) .. | 9 |
| 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем | 11 |
| 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний) .. | 11 |
| 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний) | 12 |
| 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики. .. | 12 |
| 2.1. Жалобы и анамнез..... | 12 |
| 2.3. Лабораторные диагностические исследования | 14 |
| 2.4. Инструментальные диагностические исследования. | 16 |
| 2.5. Иные диагностические исследования | 17 |
| 2.6. Критерии установления диагноза: | 17 |
| 2.7. Принципы формулировки диагноза | 18 |
| 2.8. Оценка сердечно-сосудистого риска..... | 18 |
| 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения..... | 20 |
| 3.1 Целевые уровни ЛНП | 20 |
| 3.2 Немедикаментозное лечение ДЛП | 21 |
| 3.3 Медикаментозная терапия ДЛП..... | 22 |
| 3.3.1 Общие принципы медикаментозной терапии | 22 |
| 3.3.2 Основные классы препаратов для лечения дислипидемий..... | 23 |
| 3.3.3. Медикаментозная терапия ДЛП для достижения целевого уровня ЛНП | 27 |
| 3.3.4. Медикаментозная терапия гипертриглицеридемии (ГТГ)..... | 29 |
| 3.4. Аппаратное лечение ДЛП | 30 |
| 3.5. Лечение ДЛП в отдельных клинических ситуациях..... | 30 |
| 3.5.1. Дислипидемия и сахарный диабет | 30 |
| 3.5.2. ДЛП и хроническая болезнь почек | 33 |
| 3.5.3. ДЛП и ОКС/чрескожные коронарные вмешательства | 33 |
| 3.5.4. ДЛП у пожилых | 34 |
| 3.5.5. ДЛП у женщин, при беременности и лактации..... | 35 |
| 3.5.6. ДЛП и цереброваскулярная болезнь | 36 |

| | |
|--|----|
| 3.5.6. ДЛП и клапанные пороки сердца | 36 |
| 4. Неотложные состояния при дислипидемиях не характерны..... | 36 |
| 5. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации..... | 37 |
| 6. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики | 37 |
| 7. Организация оказания медицинской помощи..... | 38 |
| 8. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)..... | 38 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи | 38 |
| Список литературы..... | 41 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций | 55 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций..... | 56 |
| Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата..... | 59 |
| Приложение Б. Алгоритмы действий врача | 60 |
| Приложение Б1. Алгоритм лечения гипертриглицеридемии..... | 60 |
| Приложение Б2. Алгоритм медикаментозной терапии для достижения целевого уровня ЛНП. | 61 |
| Приложение В. Информация для пациентов | 62 |
| Приложение Г1. Классификация нарушений липидного обмена..... | 63 |
| Приложение Г2. Принципы диагностики и оценки сердечно-сосудистого риска.... | 64 |
| Приложение Г4: принципы гиполипидемической терапии и диспансерное наблюдение больных с ДЛП | 70 |
| Приложение Г5..... | 74 |

Список сокращений

| | |
|-------|--|
| АГ | артериальная гипертония |
| АД | артериальное давление |
| АЛТ | аланинаминотрансфераза |
| АСТ | аспартатаминотрансфераза |
| АССЗ | атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание |
| ВГН | верхняя граница нормы |
| ДЛП | дислипидемия |
| ГТГ | гипертриглицеридемия |
| ГХС | гиперхолестеринемия |
| ДВ | (препарат) длительного высвобождения |
| ДИ | доверительный интервал |
| ДЛП | дислипидемия |
| ЖНВЛС | жизненно-необходимые важнейшие лекарственные средства |
| ИБС | ишемическая болезнь сердца |
| ИМ | инфаркт миокарда |
| ИМТ | индекс массы тела |
| КИ | кальциевый индекс |
| КТ | компьютерная томография |
| КФК | креатинфосфокиназа |
| ЛВП | липопротеиды высокой плотности |
| ЛНП | липопротеиды низкой плотности |
| млЛНП | мелкие плотные липопротеидов низкой плотности |
| ЛПнВП | липопротеиды не высокой плотности |
| Лп(а) | липопротеид(а) |
| ЛПП | липопротеиды промежуточной плотности |
| ЛОНП | липопротеиды очень низкой плотности |
| НВ | (препарат) немедленного высвобождения |
| ОКС | острый коронарный синдром |
| ОР | относительный риск |
| ОХС | общий холестерин |
| ПНЖК | полиненасыщенные жирные кислоты |
| СГХС | семейная гиперхолестеринемия |
| СД | сахарный диабет |
| СКФ | скорость клубочковой фильтрации |
| СС | сердечно-сосудистый (риск) |
| ССЗ | сердечно-сосудистые заболевания |
| ТГ | триглицериды |
| ТИА | транзиторная ишемическая атака |
| ФР | факторы риска |
| ХБП | хроническая болезнь почек |
| ХМ | хиломикроны |
| ХС | холестерин |
| ЦУ | целевой уровень |
| РЛНП | рецептор к липопротеидам низкой плотности |
| PCSK9 | пропротеин-конвертаза субтилин/кексин типа 9 |
| SCORE | системная оценка коронарного риска (Systemic Coronary Risk Evaluation) |

Термины и определения

Дислипидемии (ДЛП) - состояния, когда концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы.

Доказательная медицина — надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в сочетании с индивидуальным клиническим опытом и с учетом ценностей и предпочтений пациента в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента [1].

Заболевание — состояние, возникающее в связи с воздействием патогенных факторов, нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма [2].

Исход — любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства [3].

Клиническое исследование — любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность [4].

Конфликт интересов — ситуация, при которой у медицинского или фармацевтического работника при осуществлении ими профессиональной деятельности возникает личная заинтересованность в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей вследствие противоречия между личной заинтересованностью медицинского работника или фармацевтического работника и интересами пациента [2].

Лекарственные препараты — лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности [5].

Медицинское вмешательство — выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие

профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности [2].

Изменение образа жизни — мероприятия, направленные на нормализацию веса и характера питания, двигательной активности, целью которых является снижение сердечно-сосудистого риска.

Пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния [2].

Пожилые пациенты — пациенты, которым от 65 лет до 79 лет.

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций — коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Синдром — устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом [6].

Состояние — изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи [2].

Уровень достоверности доказательств — степень уверенности в том, что полученный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным [7].

Уровень убедительности рекомендаций — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации [7].

Хроническая болезнь почек — надпочечное понятие, объединяющее всех пациентов с признаками повреждения почек и/или снижением функции, оцениваемой по величине скорости клубочковой фильтрации, которые сохраняются в течение 3 и более месяцев.

Целевой уровень — уровень того или иного лабораторного, инструментального, клинического показателя, различный для разных групп пациентов с тем или иным заболеванием, достижение которого в процессе лечения позволяет добиться наиболее благоприятного соотношения польза (снижение сердечно-сосудистого (СС) риска) — риск (неблагоприятные эффекты).

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний, состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

Дислипидемии (ДЛП) - состояния, когда концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы, могут быть вызваны как приобретенными (вторичными), так и наследственными (первичными) причинами [8].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

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 (АРОВ), 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 [9]. 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). Гипертриглицеридемия (ГТГ) натощак может быть связана с рядом факторов, внешних и внутренних. 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 β -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-СIII [10, 11]. Среди первичных причин повышения ТГ следует упомянуть наследственные механизмы (гиперпродукция ЛОНП, дефект гидролиза ТГ, дефект клиренса ремнантов ТГ в печени). При этом ведущим клиническим проявлением семейной ГТГ является острый панкреатит [12].

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). К настоящему времени сложилось четкое представление об атеросклерозе как мультифакториальном заболевании, в основе которого лежат сложные нарушения в биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических процессах. Сегодня доминируют две гипотезы развития и становления атеросклероза: гипотеза «ответ на повреждение» и липидно-инфильтрационная гипотеза. Гипотеза «Ответ на повреждение» ставит во главу угла нарушение целостности эндотелия в качестве инициирующего 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, дезаилированные) 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

микροгеморрагий (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 покрывка 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.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

Наиболее актуальные данные о распространенности нарушений липидного обмена в РФ получены в ходе многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 13 регионах РФ с включением 21 048 человек [13]. Распространенность гиперхолестеринемии (уровень ХС $\geq 5,0$ ммоль/л) в среднем составляет $58,4 \pm 0,34\%$. Существенных различий показателя у мужчин и женщин не выявлено. С возрастом распространенность гиперхолестеринемии увеличивается практически в 2 раза: от $37,7 \pm 0,73\%$ в возрастной группе 25—34 года до $74,5 \pm 0,54\%$ среди лиц 55—64 года ($p < 0,01$). Независимо от пола среди жителей сельской местности гиперхолестеринемия встречается чаще, чем среди горожан ($63,2 \pm 0,82$ и $57,4 \pm 0,38\%$ соответственно; $p < 0,001$). Атерогенные сдвиги в липидном профиле в виде гиперхолестеринемии обусловлены в основном повышенным ($\geq 3,0$ ммоль/л) уровнем ЛНП. Распространенность высокого уровня ЛНП, как и повышенного уровня ХС, выше с возрастом и уровнем образования и ниже среди лиц с высоким уровнем благосостояния. Достоверно более высокая распространенность повышенного уровня ХС ЛНП у жителей села по сравнению с горожанами ($62,4 \pm 0,60\%$ против $59,2 \pm 0,38\%$; $p < 0,05$) обусловлена в основном более высокими значениями этого показателя среди женщин ($61,3 \pm 1,08\%$ против

56,5±0,48%; $p<0,05$). Повышенный уровень ТГ обнаружен у 30,2±0,52% мужчин всей выборки, что достоверно выше, чем у женщин (20,1±0,34%; $p<0,0001$). Распространенность высокого уровня ТГ выше с возрастом и более заметно это среди женщин: 8,8±0,59% в младшей возрастной группе (25—34 года) и 34,4±0,71% среди женщин 55—64 года ($p<0,0001$). В то же время частота повышенного уровня ТГ достоверно выше у мужчин с низким уровнем благосостояния по сравнению с мужчинами с очень высокой степенью благосостояния (30,9±0,66% против 23,8±3,41%; $p<0,05$). У жителей села распространенность гипертриглицеридемии незначительно, но достоверно выше, чем у горожан ($p<0,05$ для всех случаев). Низкий уровень ХС ЛВП (меньше 1,0 ммоль/л для мужчин и 1,2 ммоль/л для женщин) обнаружен в 19,5% случаев.

Взаимосвязь дислипидемий с риском развития сердечно-сосудистых осложнений

Крупнейшим проспективным исследованием был проект MRFIT. У 361 662 обследованных мужчин 35-57 лет были определены основные факторы риска ИБС, включая липиды сыворотки крови. Впервые был определен пороговый уровень ОХС (5,2 ммоль/л), с которого регистрируется значительный прирост смертности от ИБС. Абсолютный риск ИБС при самых высоких средне-популяционных значениях ОХС был в 20 раз выше, чем при наиболее низких уровнях, равных 4,7 ммоль/л [14].

Мета-анализ 4-х проспективных эпидемиологических исследований (Фремингемское, MRFIT, Coronary Primary Prevention Trial, Lipid Research Clinic) выявил зависимость повышения уровня ХС-ЛВП на 1 мг/дл и снижением на 2-3% риска ИБС, независимо от других ФР, включая ХС-ЛНП [15].

В мета-анализе 17 проспективных популяционных исследований было показано, что повышение ТГ сыворотки крови на 1 ммоль/л ассоциируется с 32% увеличением новых случаев ИБС у мужчин и с 76% – у женщин [15]. По данным крупнейшего эпидемиологического исследования (Framingham Study), уровень ТГ более 1,7 ммоль/л означает достоверно более высокий риск развития ССО [15]. При достижении целевого уровня (ЦУ) ХС ЛНП <1,8 ммоль/л риск ССО у пациентов с ХС ЛВП <1,0 ммоль/л на 64% выше, чем пациентов с ХС ЛВП $\geq 1,4$ ммоль/л [16]. Повышенные уровни ТГ и низкий уровень ХС-ЛВП синергично увеличивают риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с уже достигнутыми ЦУ ХС-ЛНП (<2,1 ммоль/л) [17]. Показано, что у пациентов с ТГ более 2,3 ммоль/л и одновременно ХС-ЛВП менее 0,8 ммоль/л, риск ССО увеличивается в 10 раз по сравнению с пациентами с нормальными значениями ТГ и ХС-ЛВП [17, 18].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E78.0 Чистая гиперхолестеринемия

- Семейная гиперхолестеринемия
- Гиперлипопротеинемия Фредриксона, тип IIa
- Гипер-бета-липопротеинемия
- Гиперлипидемия, группа A
- Гиперлипопротеинемия с липопротеинами низкой плотности

E78.1 Чистая гиперглицидемия

- Эндогенная гиперглицидемия
- Гиперлипопротеинемия Фредриксона, тип IV
- Гиперлипидемия, группа B
- Гиперпре-бета-липопротеинемия
- Гиперлипопротеинемия с липопротеинами очень низкой плотности

E78.2 Смешанная гиперлипидемия

- Обширная или флотирующая бета-липопротеинемия
- Гиперлипопротеинемия Фредриксона, типы IIb или III
- Гипербеталипопротеинемия с пре-бета-липопротеинемией
- Гиперхолестеринемия с эндогенной гиперглицидемией
- Гиперлипидемия, группа C
- Тубоэруптивная ксантома
- Ксантома туберозная

E78.3 Гиперхиломикронемия

- Гиперлипопротеинемия Фредриксона, типы I или V
- Гиперлипидемия, группа D
- Смешанная гиперглицидемия

E78.4 Другие гиперлипидемии

- Семейная комбинированная гиперлипидемия

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

ДЛП классифицируют в зависимости от того, уровень каких именно липидов и липопротеидов выходит за пределы нормы. Крайне важно дифференцировать первичные и вторичные дислипидемии, так как в этих случаях принципиально отличается тактика

лечения. В настоящее время ВОЗ принята классификация Fredrickson (1976), согласно которой выделяют несколько ее фенотипов (Таблица П1, Приложение Г1). Следует подчеркнуть, что данная классификация не устанавливает диагноз, а лишь фиксирует тип ДЛП, вне зависимости от того, является ли она приобретенной или наследственной. Таблица также позволяет определить риск развития атеросклероза в зависимости от типа ДЛП. Так, Па, Пб и Пв типы являются атерогенными, в то время как I, IV и V типы - «относительно» атерогенными. Классификация наследственных (семейных) дислипидемий приведена в таблице П2, приложение Г2.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

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.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.

2.1. 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, загрудинной области при физической нагрузке или в покое, нарушениям сердечного ритма (жалобы на неритмичное, резко учащенное сердцебиение или ощущение «замирания», «перебоев в работе сердца»), одышки, отеков нижних конечностей. При локализации

атеросклеротического процесса преимущественно в цереброваскулярном бассейне преобладают жалобы на головную боль, субъективное чувство головокружения, снижение памяти, внимания, работоспособности, появление «шума в ушах», «шума в голове». Развитие облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей приводит к перемежающейся хромоте, в тяжелых случаях – появлению интенсивных болей в нижних конечностях в покое, больше в ночное время, в горизонтальном положении пациента (интенсивность болевого синдрома может снижаться после пациента перехода в положение сидя/стоя).

На первом этапе обследования собирается анамнез, во время которого выясняется наличие у пациента ИБС, АГ, СД, атеросклероза периферических артерий, СГХС, МС, ожирения, хронических заболеваний почек. При сборе семейного анамнеза, особое внимание должно уделяться раннему проявлению ССЗ у родственников пациента 1-ой линии родства.

-2.2. 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 [8].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Ксантомы (xanthomatosis) – это множественные мелкие папулы цветом от нормального до желто-коричневого, оранжевого или розового; чаще всего располагаются в большом количестве на ягодицах, бёдрах, локтях. Гистологически ксантомы представляют собой скопление ксантомных (пенистых) клеток, клеток-макрофагов, нагруженных липидами. Гистиоциты содержат много жирных кислот и триглицеридов. Ксантомные клетки обычно имеют одно ядро, но встречается и многоядерные клетки типа инородных тел (клетки Тунона); среди них могут находиться гистиоциты и лимфоидные клетки. Фиброз обычно не наблюдается. В старых очагах преобладают фибробласты и новообразованные коллагеновые волокна, окружающие группы пенистых клеток. В дальнейшем фиброзная ткань замещает пенистые клетки. Различают 4 клинические разновидности ксантом: плоскую; множественную узелковую (эруптивные ксантомы); туберозную; сухожильную. Плоские ксантомы (xanthoma planes) наблюдаются чаще у пожилых людей, представляют собой желтовато-оранжевые*

плоские или слегка выпуклые полосы в складках ладони и пальцев. Эруптивные ксантомы (син.: xanthoma papulosum multiplex, множественные узелковые ксантомы) характеризуются множественными плоскими или полусферическими узелками от 2 до 6 мм в диаметре, желтоватого или желтовато-оранжевого цвета с розово-синюшным венчиком у основания. Элементы высыпаний могут быть рассеянными по всему кожному покрову, но чаще – на разгибательных поверхностях конечностей, в области суставов, спины, ягодиц. Туберозные ксантомы (син.: xanthoma tuberosum, туберкулёзная ксантома, узловатая ксантома) встречаются у новорожденных детей раннего возраста и у взрослых в области разгибательных поверхностей кожных и локтевых суставов, на ягодицах. Высыпания симметричны – безболезненные, плотной консистенции узлы величиной от 1,5 до 3,5 см в диаметре, желтоватого цвета с буроватым или синюшным оттенком. Возможны поражения слизистых оболочек и внутренних органов. Сухожильные ксантомы (син.: xanthoma tendinea, ксантома сухожилий) – плотные, медленно увеличивающиеся, опухолевидные образования желтого цвета, располагающиеся в области сухожилий, наиболее часто – ахилловых и разгибателей пальцев.

Ксантелазмы - это плоские, желтые, слегка возвышающиеся над уровнем кожи век четко отграниченные бляшки с гладкой или слегка морщинистой поверхностью. Величина их колеблется от нескольких миллиметров до 3-5 см и более.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам старше 40 лет рекомендуется лабораторное исследование уровня холестерина, глюкозы крови, креатинина, мочевины, билирубина, АЛТ, АСТ, КФК, общий анализ крови для проведения стратификации СС риска по шкале SCORE [8].

ЕОК/ЕОАГ I C (УУР А, УДД 1)

- Всем пациентам, у которых оценивается уровень ОХС, рекомендовано определение ХС ЛВП для дополнительной оценки риска в системе SCORE [8].

ЕОК/ЕОАГ I C (УУР 1, УДД 1)

- У всех пациентов старше 40 лет рекомендовано определять ХС ЛНП как главный показатель оценки риска [19, 20, 21].

ЕОК/ЕОАГ I C (УУР А, УДД 1)

- У пациентов при высоких ТГ, СД, ожирении, метаболическом синдроме или очень низком ХС ЛНП рекомендовано проводить лабораторную оценку ХС не-ЛВП – для оценки риска [20, 21, 22].

ЕОК/ЕОАГ I C (УУР А, УДД 1)

- У пациентов при высоких ТГ, СД, ожирении, метаболическом синдроме или очень низком ХС ЛНП рекомендовано лабораторное определение уровня АпоВ для оценки риска, как альтернатива измерения ХС ЛНП [20].

ЕОК/ЕОАГ I C (УУР А, УДД 1)

- Хотя бы раз в жизни у любого взрослого рекомендовано измерить уровень Лп(а). При значении Лп(а) > 180 мг/дл риск эквивалентен гетерозиготной СГХС [20].

ЕОК/ЕОАГ IIa C (УУР А, УДД 1)

- У пациентов с отягощённым семейным анамнезом рекомендовано измерять Лп(а) для рестратификации риска между умеренным и высоким [20].

ЕОК/ЕОАГ IIa C (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Принципы определения уровня липидов сыворотки крови: традиционно образцы крови для анализа липидов берутся натощак, однако последние исследования говорят о том, что колебания концентрации липидов плазмы крови незначительны в зависимости от приема пищи [23, 24].*

Референсный метод определения ХС ЛНП является многостадийным:

1) ультрацентрифугирование в плотности 1,006 г/мл при 105 000 g в течение 18 часов для удаления ЛП, богатых ТГ (ХМ и ЛОНП);

2) выделение донной фракции (плотности 1,006 г/мл) и преципитация в ней ЛП, содержащих апо+В смесью гепарин и $MnCl_2$ для выделения ЛВП;

3) определение концентрации ХС в донной фракции и супернатанте референсным методом для определения ХС (модифицированный метод Абея-Кендалла);

4) вычисление ХС ЛНП как разности для значений ХС в донной фракции и ХС ЛВП.

Препаративное выделение методом ультрацентрифугирования в солевом растворе определенной плотности позволяет изолировать ЛНП и определить их состав.

Длительность и трудоемкость ультрацентрифугирования привела к разработке методов, более доступных для лабораторной практики. Самым распространенным способом определения ХС ЛНП в клинических лабораториях является расчетный. В этом случае необходимо определить концентрацию ХС и ТГ в сыворотке крови и концентрацию ХС ЛВП в супернатанте после преципитации ЛП, содержащих апо В (ЛОНП и ЛНП), и вычислить значение концентрации ХС ЛНП по формуле Фривальда:

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

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

В основе этой формулы лежат два допущения: 1) большая часть ТГ плазмы находится в ЛОНП; 2) массовое отношение ТГ/ХС в ЛОНП равно 5:1.

Формула Фридвальда позволяет получить значения ХС ЛНП, сопоставимые с полученными референсным методом при ТГ < 2000 мг/л, при концентрации 2000–4000 мг/л доля правильных результатов снижается. Применение этой формулы при концентрации ТГ > 4000 мг/л, наличии ХМ, III типе ДЛП приводит к завышению содержания ХС ЛОНП и занижению ХС ЛНП и не позволяет получить сопоставимые результаты. В настоящее время разработаны прямые методы выделения ЛНП, пригодные для использования в клиничко-диагностической лаборатории [5]. Исследовать уровень липидов с целью скрининга для определения риска не обязательно натощак. Однако при таком определении уровня липидов риск может быть недооценен у больных сахарным диабетом, так как в одном исследовании пациенты с диабетом имели на 0,6 ммоль/л ниже ХС ЛНП после приема пищи [8]. В последующем, для уточненной и дальнейшей характеристики тяжелых ДЛП, а также для наблюдения пациентов, рекомендуется определять уровень липидов натощак.

- 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 (СГХС) [8].

ЕОК/ЕОАГ I C (УУР C, УДД 5)

2.4. Инструментальные диагностические исследования.

Неинвазивные методы визуализации могут обнаружить наличие, оценить степень и оценить клинические последствия атеросклеротического повреждения сосудов. Визуализация коронарных артерий с помощью компьютерной томографии (КТ) 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 [25]. Для скрининга атеросклероза коронарных артерий может использоваться кальциевый индекс (КИ), определяемый при КТ по Agatston [26]. Это исследование позволяет обеспечить дополнительную стратификацию риска [27], имеет меньшую стоимость, не требует внутривенного

введения контрастных веществ (Таблица П1, Приложение Г2). Использование КИ улучшает как дискриминацию, так и реклассификацию категории риска [28, 29]. Оценка атеросклеротических бляшек в сонной или бедренной артерии с помощью ультразвука является прогностическим фактором сердечно-сосудистых событий, сравнимым с КИ [30, 31], в то время как измерение толщины интимы-медиа сонной артерии уступает КИ и наличию бляшек в сонной артерии [32, 33] и не используется в качестве стратификатора риска.

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

- Всем пациентам с дислипидемией рекомендовано дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ЭКГ, эхокардиография [34]

ЕОК/ЕОАГ ПаВ (УУР А, УДД1)

- 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 [34, 35].

ЕОК/ЕОАГ ПаВ (УУР А, УДД1)

- У пациентов с коронарным атеросклерозом и значением КИ выше 11 по данным КТ коронарных артерий рекомендовано реклассифицировать категорию риска от низкого и умеренного до высокого с целью эффективного управления определяющими риск факторами [36, 33].

ЕОК/ЕОАГ ПаВ (УУР А, УДД1)

2.5. Иные диагностические исследования

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

2.6. Критерии установления диагноза:

Диагноз ДЛП на основании значения липидных параметров устанавливается в соответствии с пороговыми значениями, указанными в таблице П2, Приложение Г1. Критерии диагностики семейной гиперхолестеринемии приведены в таблице П3, приложение Г2.

Современный алгоритм обследования состоит из следующих основных этапов:

- выявление основных ФР (таблица П3, Приложение Г1)
- выявление клинических симптомов атеросклероза (данные опроса и осмотра);
- определение ОХС и, по возможности, липидного профиля (венозная кровь);
- оценка сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE;
- исключение/верификация субклинического и клинически значимого атеросклероза (инструментальные методы обследования).

2.7. Принципы формулировки диагноза

Примеры формулировки диагноза:

ГБ II стадии. Неконтролируемая АГ. Нарушенная гликемия натощак. Гиперлипидемия. ГЛЖ. Риск 3 (высокий) Целевое АД <130/<80 мм рт. ст.

2.8. Оценка сердечно-сосудистого риска

- У всех бессимптомных взрослых старше 40 лет, без ССЗ, СД, ХБП, СГХС, с ЛНП менее 4,9 ммоль/л рекомендуется проведение скрининга для оценки общего риска с использованием шкалы SCORE [8].

ЕОК/ЕОАГ IC (УУР С, УДД 5)

- Пациентов с установленными ранее ССЗ, СД, ХБП 3-5 стадий, очень высоким риском по шкале SCORE, семейной гиперхолестеринемией рекомендовано относить к категории высокого и очень высокого риска с целью эффективного управления определяющими риск факторами [8].

ЕОК/ЕОАГ IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. В РФ для расчета абсолютного риска развития смерти от сердечно-сосудистого заболевания в процентах в течение ближайших 10 лет следует использовать шкалу SCORE для стран с высоким сердечно-сосудистым риском (таблица П4, приложение Г2). Для оценки риска по шкале SCORE следует выбрать квадрат в зависимости от пола, возраста и статуса курения пациента. В найденном квадрате следует отыскать ячейку, наиболее соответствующую уровню систолического АД и ОХС данного пациента. Оценка риска по шкале SCORE не рекомендована у лиц с

подтвержденным ССЗ, СД, ХБП, с единственным, но выраженным фактором риска (например, тяжелая АГ), с семейной гиперхолестеринемией. Такие пациенты автоматически относятся к группе очень высокого и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и требуют интенсивной коррекции ФР. Наличие стеноза более 50% в крупных (магистральных) артериях любого сосудистого бассейна по данным любых инструментальных методов исследования, даже в отсутствие клинических симптомов, также позиционирует пациента в категорию очень высокого риска, исключая возможность применения шкалы SCORE для стратификации риска.

Категории сердечно-сосудистого риска, согласованные со шкалой SCORE, представлены в таблице П5, Приложении Г2.

Следует обратить особое внимание на выделение внутри категории очень высокого риска категории экстремального риска. К экстремальному риску следует относить:

- сочетание клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания, вызванного атеросклерозом, с СД 2 типа и/или СГХС;
- сердечно-сосудистое осложнение у пациента с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (АССЗ), несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,5$ ммоль/л;
- 2 и более сердечно-сосудистых осложнения в течение 2 лет.

Под АССЗ подразумевают ишемическую болезнь сердца, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, ишемию нижних конечностей.

- Пациентов с СГХС и атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (АССЗ) рекомендовано относить к категории очень высокого риска с целью эффективного управления определяющими риск факторами [37].

ЕОК/ЕОАГ IC (УУР А, УДД 1)

- Пациентов с СГХС без атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания рекомендовано относить к категории высокого риска с целью эффективного управления определяющими риск факторами [37].

ЕОК/ЕОАГ IC (УУР А, УДД 1)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Решение о тактике лечения рекомендуется принимать в зависимости от исходного уровня сердечно-сосудистого риска. Тактика немедикаментозной и медикаментозной терапии суммирована в таблице П1, Приложение Г4.

3.1 Целевые уровни ЛНП

- У пациентов экстремального риска рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП < 1,0 ммоль/л и очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л или снижение по меньшей мере на 50% от исходного через 8±4 нед терапии для вторичной профилактики СС осложнений [38, 39, 40, 41]

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 1)

- У пациентов очень высокого риска (кроме пациентов с СГХС) рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л или снижение по меньшей мере на 50% от исходного через 8±4 нед терапии как для первичной, так и вторичной профилактики СС осложнений [39, 42].

ЕОК/ЕОАГ IC (УУР А, УДД 1)

- У пациентов очень высокого риска с СГХС рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л или снижение по меньшей мере на 50% от исходного для первичной профилактики СС осложнений [37, 43].

ЕОК/ЕОАГ IIaC (УУР В, УДД 2)

- У пациентов очень высокого риска с СГХС и АССЗ рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л или снижение по меньшей мере на 50% от исходного для вторичной профилактики СС осложнений [37, 43].

ЕОК/ЕОАГ IC (УУР В, УДД 2)

- У пациентов с подтвержденным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (АССЗ), перенесших повторное сосудистое событие в течение 2 лет (в другом сосудистом бассейне), несмотря на прием максимально переносимой дозы ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендован целевой уровень ЛНП < 1,0 ммоль/л [40, 41].

ЕОК/ЕОАГ IIbV (УУР В, УДД 2)

- У пациентов высокого риска рекомендован целевой уровень ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л или его снижение по меньшей мере на 50% от исходного [39, 42].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 1)

- У пациентов умеренного риска рекомендован целевой уровень ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л для первичной профилактики ССЗ [39].

ЕОК/ЕОАГ ПаА (УУР В, УДД 2)

- У пациентов низкого риска рекомендован целевой уровень ХС ЛНП < 3,0 ммоль/л [42].

ЕОК/ЕОАГ ПьА (УУР В, УДД 2)

3.2 Немедикаментозное лечение ДЛП

Для профилактики ССЗ доказали свое преимущество DASH-диета и средиземноморская диета [44]: 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 [45]. В частности, многоцентровое рандомизированное исследование PREDIMED, выполненное в Испании, у лиц из группы высокого риска, но без ССЗ, доказало снижение частоты основных сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт или смерть от сердечно-сосудистой причины) на 28-31% при ежедневном употреблении оливкового масла или орехов [46]. Наблюдательные исследования подтверждают рекомендации о том, что потребление рыбы, по крайней мере, дважды в неделю и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в низких дозах в качестве пищевой добавки могут снижать риск сердечно-сосудистой смерти и инсульта в первичной профилактике без влияния на метаболизм липопротеидов плазмы [47]. Требуется дать рекомендации по модификации образа жизни (резкое сокращение потребления животных жиров, транс-жиров, ограничение потребления натрия, увеличение физической активности, снижение избыточной массы тела, отказ от курения, ограничение потребления алкоголя)

Оценка биологически активных добавок и функциональных продуктов питания должна в обязательном порядке включать в себя не только доказательства полезных эффектов в отношении влияния на липидный профиль и атеросклероз, но, также и доказанную хорошую переносимость. Важным является и производственный стандарт для указанных продуктов, гарантирующий стандартизацию и качество.

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% [48]. Гипохолестеринемический эффект (снижение ХС ЛНП на 15-25%) наблюдается при ежедневной дозе до 10 мг монаколина К [49]. 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. Влияние изменения образа жизни на уровень липидов и рекомендации по диете для улучшения общего профиля липопротеидов представлены в Приложении В («Информация для пациентов») и таблице П2, приложении Г.

Немедикаментозные методы снижения ТГ включают снижение избыточной массы тела (ИМТ 20-25 кг/м², окружность талии <94 см (мужчины) и <80 см (женщины)), уменьшение потребления алкоголя (пациентам с ГТГ следует полностью воздержаться от приема алкоголя), увеличение регулярной физической активности (физические упражнения минимум 30 мин каждый день), 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 [50].

3.3 Медикаментозная терапия ДЛП

3.3.1 Общие принципы медикаментозной терапии

Комментарии: при планировании гиполипидемической терапии рекомендуется придерживаться следующей схемы:

- Оценить общий риск развития ССЗ у данного пациента;
- Обсудить с пациентом особенности профилактики ССЗ;
- Определить целевой уровень ХС-ЛНП в соответствии с категорией риска;
- Подсчитать в процентах степень снижения ХС ЛНП, необходимого для достижения целевого значения;
- Выбрать из группы 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.

Усилия врачей практического звена должны быть направлены, в первую очередь, на обеспечение приверженности к непрерывной (пожизненной) терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в адекватных дозировках.

3.3.2 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. В клинических исследованиях ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы замедляли прогрессирование и даже вызывали регрессию. Крупнейший мета-анализ 19 исследований с различными ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы показал снижение смертности от всех причин на 14%, частоты сердечно-сосудистых событий на 27%, нефатальных и фатальных коронарных осложнений на 27%, инсульта на 22% при снижении уровня ХС-ЛНП на 1,0 ммоль/л [51]. Относительное снижение риска при первичной профилактике сопоставимо с таковым во вторичной профилактике. 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 P450, за исключением правастатина, розувастатина и питавастатина. Препараты, потенциально взаимодействующие с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, представлены в таблице ПЗ, приложении Г4. Оригинальный аторвастатин (**) – самый изученный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы в мире, как в первичной, так и во вторичной профилактике. Его

доказательная база включает более 400 клинических исследований с участием более 80 000 пациентов в различных популяциях больных: с АГ (ASCOT-LLA), СД 2-го типа (CARDS), с ОКС и ОИМ (PROVE-IT, MIRACL, ARMYDA-ACS), хронической ИБС (TNT, GREACE), у больных, перенесших ТИА или ишемический инсульт (SPARCL) и др. [52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60]. Важно отметить, что по данным опубликованного в 2014 году мета-анализа 8 важнейших РКИ с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы ($n=38153$, 6286 сердечно-сосудистых осложнений у 5387 человек) была продемонстрирована меньшая частота сердечно-сосудистых осложнений при уровне ХС ЛНП $<1,3$ ммоль/л (50 мг/дл). При сравнении с участниками с уровнем ХС ЛНП $>4,5$ ммоль/л (175 мг/дл) было отмечено прогрессивное снижение относительного риска развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от уровня ХС ЛНП: $\sim 2,0$ - $2,6$ ммоль/л (75–100 мг/дл), $1,3$ - $2,0$ ммоль/л (50–75 мг/дл), и $<1,3$ ммоль/л (50 мг/дл): $0,56$ (95% ДИ $0,46$ – $0,67$), $0,51$ ($0,42$ – $0,62$) и $0,44$ ($0,35$ – $0,55$), соответственно [61].

Фибраты. Механизм их действия заключается в активации альфа-рецепторов, активируемых активатором пероксисом (PPAR α), расположенных в печени, мышцах, жировой ткани, сердце, почках, макрофагах и тромбоцитах. Основная роль PPAR α -рецепторов заключается в регуляции метаболизма липидов и липопротеидов, воспаления, функции эндотелия. Активированные PPAR α -рецепторы связываются со специфическими участками ДНК, стимулируя или угнетая основные гены, кодирующие метаболические процессы. При этом необходимо отметить, что из класса фибратов только фенофибрат(**) может использоваться в комбинации со ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы [44]. 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 хиломикрон 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% [62, 63]. Помимо влияния на обмен липидов, фенофибрат снижает уровень мочевой кислоты в среднем на 25%, фибриногена на 21%, С-реактивного белка на 34% [62, 63].

Прочие гиполипидемические препараты. 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%. В исследовании SHARP изучалась эффективность эзетимиба в сочетании с симвастатином(**) для лечения пациентов с хроническими почечными заболеваниями. Было отмечено снижение частоты развития ССЗ в основной группе по сравнению с группой, получавшей плацебо, на 17% [64]. Исследование IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) – самое крупное и продолжительное РКИ по применению ингибитора абсорбции холестерина в тонком кишечнике эзетимиба, включившее 18144 больных, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома [38]. На момент включения больные не получали эзетимиба или максимальной дозы любого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы, но должны были иметь относительно невысокий уровень ХС ЛНП (1,3-3,2 ммоль/л или 50-125 мг/дл). Период наблюдения за больными достигал 7 лет. Через 1 год наблюдения средний уровень ХС ЛНП в группе эзетимиба составил 1,4 ммоль/л (54 мг/дл), что на 0,4 ммоль/л (14 мг/дл) меньше, чем в группе симвастатина (**). В группе комбинированного лечения было продемонстрировано значимое снижение суммарного количества смертельных исходов вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации и инсульта на 6,4% (относительный риск (ОР)=0,936; 95% доверительный интервал (ДИ)=0,89-0,99, $p=0,016$), снижение абсолютного риска - на 2,0% [38]. Таким образом, 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. **Алирокумаб(**)** и **эволокумаб(**)** являются ингибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9) - белка, контролирующего экспрессию рецепторов к ХС-ЛНП гепатоцитов [65]. Повышенные уровень/функция PCSK9 снижают экспрессию рецепторов ЛНП и увеличивают концентрацию ХС-ЛНП в плазме, в то время как снижение уровня/функции PCSK9 вызывает снижение ХС-ЛНП в плазме крови [66]. 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. В РФ одобрены к

применению два представителя этого класса: эволокумаб(**) в дозировке 140 мг и алирокумаб (**) в дозировках 75 и 150 мг в одном шприце-ручке. 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-КоА-редуктазы снижали риск сердечно-сосудистых осложнений на 15–20%. Исследование FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) включило 27564 пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов: 22040 пациентов (81%) в прошлом перенесли инфаркт миокарда (из них 5500 в сроки от 4 недель до 1 года перед включением в исследование), у 5330 (19%) в анамнезе был негеморрагический инсульт и у 3640 (13%) - периферический атеросклероз. Пациенты находились на адекватной гиполипидемической терапии: 69,2% получали ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в режиме высокой интенсивности и 30,4% - умеренно интенсивную терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, у 5,1% дополнительно к ингибитору ГМГ-КоА-редуктазы назначали эзетимиб. Участники, рандомизированные в группу активного лечения, получали эволокумаб (**) подкожно в дозе 140 мг 1 раз в 2 недели или 420 мг в месяц, тогда как пациентам в группе контроля на протяжении исследования подкожно вводили плацебо [40]. Медиана наблюдения в исследовании составила 2,2 года. Была подтверждена высокая гиполипидемическая эффективность эволокумаба (**): уровень ХС ЛНП снизился на 59% с 2,40 ммоль/л до 0,78 ммоль/л. Впервые было продемонстрировано положительное влияние терапии эволокумабом(**) на сердечно-сосудистые исходы: частота событий, оцениваемых по первичной конечной точке, в группе эволокумаба (**) была ниже на 15% (ОР=0,85, 95% ДИ=0,79-0,92, $p < 0,001$), а по вторичной точке – ниже на 20% (ОР=0,80, 95% ДИ=0,73-0,88, $p < 0,001$), чем в группе плацебо. Чуть позднее были представлены результаты дополнительного, заранее спланированного анализа, целью которого было определение связи между границами и степенью снижения уровня ХС ЛНП и частоты сердечно-сосудистых осложнений [67]. В этот анализ были включены 25982 человека (94% от общего количества рандомизированных, 13013 - на эволокумабе (**), 12969 – плацебо). Их ранжировали по уровню достигнутого к 4-й неделе лечения ХС ЛНП на 5 подгрупп: $< 0,5$ ммоль/л ($n=2669$), $0,5-1,3$ ммоль/л ($n=8003$), $1,4-1,8$ ммоль/л ($n=3444$), $1,9-2,6$ ммоль/л ($n=7471$), $> 2,6$ ммоль/л ($n=4395$). Было отмечено, что при снижении ХС ЛНП вплоть до $0,2$ ммоль/л (7,7 мг/дл) уменьшается частота сердечно-сосудистых осложнений без увеличения риска нежелательных явлений. Однако статистически значимое снижение частоты событий из первичной и вторичной конечных точек было показано только в первых двух подгруппах

низких значений ХС ЛНП, т.е. менее 0,5 и 1,3 ммоль/л: на 24% и 15% [ОР=0,76 (0,64-0,90) и 0,85 (0,76-0,96)] для первичной точки и на 31% и 25% [0,69 (0,56-0,85)] и [0,75 (0,64-0,86)] для вторичной точки, соответственно. В связи с этими данными авторы отметили целесообразность пересмотра целевого уровня ХС ЛНП в современных рекомендациях для лиц очень высокого сердечно-сосудистого риска. Исследование ODYSSEY OUTCOMES с участием 18 924 пациентов с перенесенным 1-12 месяцев назад ОКС продемонстрировало, что алирокумаб (**) статистически значимо снижает риск крупных сердечно-сосудистых событий. Они отмечались у 903 пациентов (9,5%) в группе терапии препаратом алирокумаб (**) и у 1 052 пациентов (11,1%) в группе плацебо, что соответствует снижению относительного риска на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ, 0,78 – 0,93; $p < 0,001$). Кроме того, на фоне алирокумаба (**) снижался риск смерти от всех причин на 15%. У пациентов с исходно более высоким уровнем ХС-ЛНП (≥ 100 мг/дл/2,6 ммоль/л) при применении алирокумаба (**) отмечалось более выраженное снижение риска сердечно-сосудистых событий на 24% ниже (ОР 0,76; 95% ДИ, 0,65 – 0,87), а смерти от всех причин – на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ, 0,56 – 0,90), в сравнении с плацебо [41]. **Омега-3 триглицериды, включая другие эфиры и кислоты** в соответствии с современными воззрениями являются основными препаратами для снижения уровня ТГ. Недавно завершившееся исследование REDUCE-IT с участием 8179 пациентов доказало влияние омега-3 ПНЖК на твёрдые конечные точки [68]. Критериями включения были: установленные в анамнезе ССЗ (~70% пациентов) или СД 2 типа + >1 ФР, уровень ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л и $< 5,6$ ммоль/л, достигнутый целевой уровень ЛНП $> 1,03$ ммоль/л и $\leq 2,6$ ммоль/л. Первичной конечной точкой являлось время от рандомизации до первого события: СС смерть, нефатальный ИМ, нефатальный ишемический инсульт, реваскуляризация, нестабильная стенокардия. Было продемонстрировано снижение относительного риска развития серьезных неблагоприятных СС событий на 25% ($p < 0,001$), в группе пациентов, принимавших омега-3 ПНЖК (форма эйкозопентаеновой кислоты 4 г/сут) в сравнении с плацебо. Таким образом, эйкозопентаеновая и докозагексаеновая ПНЖК могут использоваться для терапии гипертриглицеридемии в дозе 2-4 г/сут.

Сравнение эффективности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, фибратов и эзетимиба представлено в таблице П4, приложении Г4.

Сводные данные по эффективности, дозам, побочным эффектам гиполипидемических препаратов приведены в таблице П8, приложении Г4.

3.3.3. Медикаментозная терапия ДЛП для достижения целевого уровня ЛНП

- Всем пациентам с ДЛП показана стартовая терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в дозах, необходимых для достижения целевого уровня ЛНП [39, 69, 70].

Комментарии: дозы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы для интенсивного и умеренного снижения ЛНП приведены в таблице П7, приложение Г4.

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 1)

- Пациентам, не достигшим целевого уровня ЛНП на фоне максимально переносимых доз ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, рекомендовано добавление к терапии эзетимиба [38].

ЕОК/ЕОАГ IB (УУР А, УДД 2)

- 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 [40, 41, 67].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 2)

- 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 ССЗ [40, 41, 67].

ЕОК/ЕОАГ IIbC (УУР В, УДД 2)

- Пациентам с непереносимостью любой дозы ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы рекомендован прием эзетимиба для достижения целевого уровня ЛНП [71, 72].

ЕОК/ЕОАГ IIaC (УУР В, УДД 2)

- 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(**) [71, 72, 73].

ЕОК/ЕОАГ IIbC (УУР В, УДД 2)

- 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(**) [74, 75, 9].

ЕОК/ЕОАГ IC (УУР В, УДД 2)

Комментарии: степени снижения ЛНП при различных вариантах гиполипидемической терапии указаны в таблице П5, приложении Г4. Алгоритм медикаментозной терапии достижения целевого уровня ЛНП приведен в Приложении Б2.

3.3.4. Медикаментозная терапия гипертриглицеридемии (ГТГ)

- Пациентам с ТГ > 2,3 ммоль/л как первая линия терапии рекомендованы ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы для снижения СС риска [76].

ЕОК/ЕОАГ IB (УУР В, УДД 2)

- 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 [68].

ЕОК/ЕОАГ IIaB (УУР В, УДД 2)

- 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 ССО [77, 78, 79].

ЕОК/ЕОАГ IIbB (УУР В, УДД 2)

- Пациентам высокого риска, достигшим целевого уровня ЛНП на фоне терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, но имеющим ТГ > 2,3 ммоль/л, рекомендовано добавить к терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы фенофибрат(**) [77, 78, 79].

ЕОК/ЕОАГ IIbC (УУР В, УДД 2)

Комментарии: в соответствии с современными воззрениями основными препаратами для снижения уровня ТГ являются препараты омега-3 триглицериды. Недавно завершилось исследование REDUCE-IT с участием 8179 пациентов, доказавшее влияние препарата омега-3 триглицериды на твёрдые конечные точки [68]. Критериями включения были: установленные в анамнезе ССЗ (~70% пациентов) или СД 2 типа + >1 ФР, уровень ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л и $< 5,6$ ммоль/л, достигнутый целевой уровень ЛНП $> 1,03$ ммоль/л и $\leq 2,6$ ммоль/л. Первичной конечной точкой являлось время от рандомизации до первого события: СС смерть, нефатальный ИМ, нефатальный ишемический инсульт, реваскуляризация, нестабильная стенокардия. Было продемонстрировано снижение относительного риска развития серьезных неблагоприятных СС событий на 25% ($p < 0,001$), в группе пациентов, принимавших препарат омега-3 триглицериды (форма эйкозопентаеновой кислоты 4

г/сут) в сравнении с плацебо. Таким образом, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая ПНЖК могут использоваться для терапии гипертриглицеридемии в дозе 2-4 г/сут. Алгоритм выбора медикаментозной терапии ГТГ представлен в приложении Б1.

3.4. Аппаратное лечение ЛНП

Подразумевает 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 [8].

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

Процедуры ЛНП-афереза проводятся только в специализированных отделениях больницы и клиник.

Показания к ЛНП и Лп(а)-аферезу приведены в таблице П6, приложении Г4.

3.5. Лечение ДЛП в отдельных клинических ситуациях

3.5.1. 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 [39, 80, 81].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 1)

- У пациентов с СД 2 типа высокого риска рекомендовано снижение ХС ЛНП $\geq 50\%$, целевой уровень ХС ЛНП рекомендован < 1,8 ммоль/л [80].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 1)

- Пациентам с СД 1 типа и высоким/очень высоким риском рекомендована терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы [82].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 1)

- Пациентам с СД, которым начата терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, но целевой уровень ЛНП не достигнут, рекомендована интенсификация терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы до начала комбинированной гиполипидемической терапии [8].

ЕОК/ЕОАГ IIaC (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с СД, у которых после интенсификации терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы целевой уровень ЛНП не достигнут, рекомендовано к ингибитору ГМГ-КоА-редуктазы добавить эзетимиб [38, 83].

ЕОК/ЕОАГ IIaB (УУР В, УДД 2)

- Пациенткам с СД до наступления менопаузы и планирующим беременность или не принимающим контрацептивы не рекомендована терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы [8].

ЕОК/ЕОАГ IIcC (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с СД 1 типа и СД 2 типа в возрасте ≤ 30 лет с повреждением органов-мишеней и/или ХС ЛНП $> 2,5$ ммоль/л рекомендована терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы [8, 81].

ЕОК/ЕОАГ IIbC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Согласно Российским рекомендациям по лечению сахарного диабета 2019 года (IX пересмотр), рекомендациям ESC по лечению дислипидемии 2019 г, рекомендациям ERSC по лечению СД 2019 г, терапию ACC3 в сочетании с СД 2 типа следует начинать с ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа или с агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. Следует отметить, что только эмпаглифлозин(**) и лираглутид продемонстрировали снижение общей смертности, то есть, это не является класс-эффектом.

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

1. Селективные ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) (глифлозины): эмпаглифлозин(**), канаглифлозин, дапаглифлозин(**).
2. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1): лираглутид, дулаглутид, ликсисенатид(**), семаглутид.
3. Бигуаниды: метформин(**) (как препарат второго ряда).

Селективные ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2)

По итогам исследования EMPA-REG Outcome было на фоне эмпаглифлозина(**) продемонстрировано снижение частоты достижения первичной конечной точки на 14%

($p=0,038$), при этом результаты по каждому из компонентов комбинированной точки были различными: общая смертность снизилась на 32% ($p<0,001$), сердечно-сосудистая смертность – на 38% ($p<0,0001$) [84].

Агонисты рецепторов ГПП-1. В 2016 г. опубликованы результаты исследования LEADER, посвященного эффективности и безопасности лираглутида. Данное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводилось в 410 центрах 32 стран и включало 9340 пациентов, из которых 4668 были рандомизированы в группу лираглутида, 4672 – в группу плацебо. Частота сердечно-сосудистой смерти была ниже в группе лираглутида (4,7%), чем в группе плацебо (6,0%, ОР 0,78, ДИ 0,66-0,93, $p=0,007$), общей смертности – 8,2% и 9,6%, соответственно, (ОР 0,85, ДИ 0,74-0,97, $p=0,02$). Было продемонстрировано снижение риска достижения первичной комбинированной тройной конечной точки на 13%, СС-смерти – на 22%, комбинированной конечной точки (коронарная реваскуляризация, нестабильная стенокардия, госпитализация по поводу СН) – на 20%, риска смерти от всех причин - на 15%, увеличение времени до наступления микрососудистого события (нефропатии) на 22% [85]. Влияние терапии семаглутидом на сердечно-сосудистые исходы изучалось в исследовании SUSTAIN-6. 3297 пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском были рандомизированы в группы семаглутида (0,5 или 1 мг 1 раз в неделю) или плацебо в дополнение к стандартной противодиабетической и сердечно-сосудистой терапии. У 83% включенных пациентов было установлено наличие сердечно-сосудистых заболеваний и/или ХБП III-V стадии. Срок наблюдения составил 104 недели. Выявлено уменьшение риска комбинированной тройной конечной точки на фоне приема семаглутида на 26%, инсультов на 38%, при этом препарат не уменьшал частоты общей и сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ и госпитализации по поводу СН [86].

Для снижения количества ССО и улучшения прогноза больных СД 2 типа рекомендуется отдавать приоритет гипогликемическим препаратам с подтвержденными сердечно-сосудистыми преимуществами. С учетом имеющихся доказательств благоприятного влияния эмпаглифлозина(**) и лираглутида на ССО, данные препараты следует рассматривать, наряду с метформином(**), в качестве первой линии терапии больных СД 2 типа высокого и очень высокого риска. При наличии ХСН предпочтение отдается эмпаглифлозину(**).

- У пациентов с СД 2 типа и ССЗ, имеющих очень высокий и высокий сердечно-сосудистый риск, в качестве гипогликемической терапии рекомендованы эмпаглифлозин(**) или канаглифлозин, или дапаглифлозин(**) для снижения риска новых сердечно-сосудистых событий [87].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 1)

- У пациентов с СД 2 типа и ССЗ в качестве гипогликемической терапии рекомендован эмпаглифлозин(**) для снижения риска смерти [88].

ЕОК/ЕОАГ IB (УУР А, УДД 1)

- У пациентов с СД 2 типа и ССЗ, имеющих очень высокий и высокий сердечно-сосудистый риск, в качестве гипогликемической терапии рекомендован лираглутид для снижения риска как новых сердечно-сосудистых событий, так и риска смерти [85].

ЕОК/ЕОАГ IC (УУР В, УДД 2)

- У пациентов с СД 2 типа без ССЗ рекомендован метформин(**) для поддержания низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска [89].

ЕОК/ЕОАГ PaC (УУР В, УДД 3)**3.5.2. 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 сердечно-сосудистый риск [90, 91].

- У диализ-независимых пациентов ХБП 3-5 стадии рекомендуется применение ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы или комбинации ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы / эзетимиб [92, 93, 94, 95].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 1)

- У пациентов с ХБП 5 стадии с атеросклеротическим ССЗ, уже получающих ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, эзетимиб, или комбинацию ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы / эзетимиб, при начале диализа, рекомендовано продолжить исходную гиполипидемическую терапию [92, 93, 96, 97, 98].

ЕОК/ЕОАГ PaC IA (УУР А, УДД 1)

- У пациентов с диализ-зависимой ХБП и не имеющих атеросклеротических ССЗ, не рекомендуется начало терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы [99, 100]

ЕОК/ЕОАГ IIIA (УУР С, УДД 4)**3.5.3. 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 [101, 102, 103].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 1)

- 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 [8].

ЕОК/ЕОАГ IIaC (УУР С, УДД 5)

- 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 [38].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 2)

- Пациентам после ОКС при недостижении через 4-6 недель на фоне максимально переносимых доз ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы и эзетимиба целевых уровней ХС ЛНП рекомендована комбинация с алирокумабом(**) или эволокумабом(**) [40, 41].

ЕОК/ЕОАГ IB (УУР В, УДД 2)

- Пациентам с противопоказаниями к терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы или подтвержденной непереносимостью ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы рекомендована терапия эзетимибом [71, 72].

ЕОК/ЕОАГ IIaC (УУР В, УДД 2)

- У пациентов с ОКС, которые при поступлении имеют уровень ХС ЛНП выше целевого, несмотря на терапию максимально переносимыми дозами ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы и эзетимибом, рекомендовано раннее назначение (во время госпитализации в связи с коронарным событием) алирокумаба(**) или эволокумаба(**) [104, 105].

ЕОК/ЕОАГ IIaC (УУР В, УДД 2)

3.5.4. ДЛП у пожилых

- У пожилых лиц с АССЗ рекомендована терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы так же, как и у более молодых пациентов [106].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 1)

- У лиц ≤ 75 лет рекомендована терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы для первичной профилактики в соответствии с категорией риска [106].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 1)

- Пациентам старше 75 лет при наличии высокого/очень высокого риска рекомендована терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы [106].

ЕОК/ЕОАГ ПьВ (УУР В, УДД 4)

- У пожилых 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 [107, 108, 109].

ЕОК/ЕОАГ IC (УУР С, УДД 5)**3.5.5. ДЛП у женщин, при беременности и лактации**

- У женщин группы высокого риска рекомендуется назначение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы для первичной профилактики ИБС [39, 42].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР А, УДД 1)

- Женщинам с целью вторичной профилактики рекомендованы ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы по тем же показаниям и с теми же целевыми уровнями ЛНП, что и мужчинам [39, 42].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР А, УДД 1)

Комментарии: использование современных низкодозированных комбинированных оральных контрацептивных препаратов (КОК) у женщин в репродуктивном возрасте не приводит к увеличению риска острых коронарных событий [110]. Их применение возможно у женщин после оценки липидных показателей, при нормальном уровне холестерина. При наличии гиперхолестеринемии (ЛНП выше 4 ммоль/л) и/или множественных факторах СС риска и/или высоком риске тромбоэмболических осложнений следует рассмотреть альтернативные КОК методы контрацепции [111]. Заместительная терапия эстрогенами, несмотря на положительное влияние на показатели липидного профиля, не продемонстрировала возможности снижения СС риска и не может быть рекомендована для СС профилактики у женщин [112].

Прием липид-снижающих препаратов при подготовке к беременности, во время беременности и лактации запрещен. У пациенток с тяжелой семейной гиперхолестеринемией во время беременности/лактации следует использовать ЛНП-аферез.

Женщины репродуктивного возраста:

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

3.5.6. ДЛП и цереброваскулярная болезнь

- Пациентам с перенесенным ишемическим инсультом рекомендована интенсивная липидснижающая терапия для достижения целевого уровня ЛНП менее 1,4 ммоль/л [113, 114].

ЕОК/ЕОАГ IA (УУР А, УДД 1)

3.5.6. ДЛП и клапанные пороки сердца

- Пациентам с аортальным стенозом без сопутствующей ИБС не рекомендовано начинать липид-снижающую терапию при отсутствии других показаний для нее [115, 116, 117, 118].

ЕОК/ЕОАГ IIIA (УУР В, УДД 2)

4. Неотложные состояния при дислипидемиях не характерны

5. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, , медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- Для всех пациентов с нарушениями липидного обмена рекомендована разработка индивидуального плана реабилитационных мероприятий, включающий в себя рекомендации по достижению целевого уровня ЛНП, повышению приверженности к лечению, питанию, физической активности, контролю веса [108].

ЕОК/ЕОАГ нет (УУР В, УДД 2)

- С целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений всем пациентам с ДЛП рекомендованы, по крайней мере, 3,5 - 7ч умеренной физической активности в неделю или 30–60 мин большинство дней в неделю [119, 120, 121].
- **ЕОК/ЕОАГ нет (УУР В, УДД 1)**

Комментарии. Умеренная физическая нагрузка — это такая нагрузка, которую можно выдержать в течение 1 часа, а интенсивная физическая нагрузка та, при которой через 30 минут появляется усталость.

6. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Цели и задачи профилактики сердечно-сосудистых заболеваний при нарушениях липидного обмена развернуто представлены в таблице П1, приложение Г5.

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. Частота лабораторного контроля безопасности гиполипидемической терапии, критерии безопасности приведены в таблице приложения

Все рекомендации, даваемые пациенту, должны быть ясными, четкими и соответствовать его интеллектуальному уровню.

С целью обеспечить осознанное участие пациента в лечебно-профилактическом процессе и повысить эффективность лечения целесообразно для ряда пациентов, для которых устных рекомендаций недостаточно, продублировать их в письменном виде.

Требуется исследование уровня холестерина, глюкозы крови, креатинина, мочевины, билирубина, АЛТ, АСТ, КФК, общий анализ крови через 4-6 недель после изменения гиполлипидемической терапии. Из инструментальных методов – ЭКГ, эхокардиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий через 4-6 недель после изменения гиполлипидемической терапии.

7. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации: не предусмотрены

Показания для экстренной госпитализации: не предусмотрены

Показания к выписке пациента из стационара: не предусмотрены

Иные организационные технологии

При анализе работы медицинской организации с пациентами с нарушениями липидного обмена целесообразно анализировать следующие показатели:

- процент пациентов высокого риска, достигших целевого уровня ЛПНП менее 1,8 ммоль/л через 8 и 52 недели наблюдения;
- процент пациентов, получающих комбинированную гиполипидемическую терапию.

8. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Достижение и удержание уровней холестерина, ЛПНП, триглицеридов на целевом уровне является ключевым фактором, влияющим на прогноз и улучшающим сердечно-сосудистые исходы у пациентов как с ССЗ, так и СД.

Важными целями при лечении дислипидемий являются:

- максимальное снижение риска развития ССО и смерти;
- коррекция всех модифицируемых ФР (курение, избыточная масса тела, ожирение, гипергликемия, АГ).

Критерии оценки качества медицинской помощи

| № | Критерий качества | ЕОК Класс и уровень | УДД | УУР | Да/ нет |
|---|--|---------------------------|-----|-----|------------|
| 1 | У лиц старше 40 лет выполнено лабораторное исследование уровня холестерина и ЛПНП | IC | C | 1 | Да/нет |
| 2 | У пациентов при высоких триглицеридах, СД, ожирении, метаболическом синдроме или очень низком ХС ЛНП проведена лабораторная оценка ХС не-ЛВП | IC | C | 1 | Да/нет |

| | | | | | |
|---|---|----|---|---|--------|
| 3 | У всех бессимптомных взрослых старше 40 лет, без ССЗ, СД, ХБП, СГХС, с ЛНП менее 4,9 ммоль/л выполнена оценка общего риска с использованием шкалы SCORE | IC | C | 5 | Да/нет |
| 4 | Выполнен сбор анамнеза о наличии у пациента ИБС, АГ, СД, атеросклероза периферических артерий, СГХС, МС, ожирения, хронических заболеваний почек. При сборе семейного анамнеза уделено внимание раннему проявлению ССЗ у родственников пациента 1-ой линии родства. | IC | C | 5 | Да/нет |
| 5 | Проведено физикальное обследование на предмет выявления кожных и сухожильных ксантом, ксантелазм и липоидной дуги роговицы | IC | C | 5 | Да/нет |
| 6 | Даны рекомендации по модификации образа жизни (резкое сокращение потребления животных жиров, транс-жиров, ограничение потребления натрия, увеличение физической активности, снижение избыточной массы тела, отказ от курения, ограничение потребления алкоголя) | IA | A | 1 | Да/нет |
| 7 | В качестве стартовой терапии пациенту с установленным нарушением липидного обмена назначена терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в дозовом режиме, достаточном для достижения целевого уровня ЛПНП | IA | A | 1 | Да/нет |
| 8 | При отсутствии целевого уровня ЛНП на фоне максимально переносимых доз ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы через 8±4 нед. к терапии добавлен эзетимиб | IB | B | 2 | Да/нет |

| | | | | | |
|---|---|----|---|---|--------|
| 9 | Достигнут целевой уровень ЛПНП < 1,8 ммоль/л (или его снижение по меньшей мере на 50% от исходного) у пациентов высокого риска через 8±4 нед. терапии | IA | A | 1 | Да/нет |
| 1 | Достигнут целевой уровень ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л (или снижение по меньшей мере на 50% от исходного) у пациентов очень высокого риска (кроме пациентов с СГХС) через 8±4 нед терапии | IC | C | 1 | Да/нет |

Список литературы

- [1] Rosenberg WM, Gray JA et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996, January; 312 (7023): 71–72..
- [2] Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.04.2017) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»..
- [3] Эпидемиологический словарь, 4-е издание. Под ред. Джона М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. М., 2009. 316 с..
- [4] Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТР 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Москва, 2005.
- [5] Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств»..
- [6] Малая медицинская энциклопедия. М.: Медицинская энциклопедия, 1991—96 гг. [Электронный ресурс]. Режим доступа:http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_medicine/28878/Синдром.
- [7] Андреева Н. С., Реброва О. Ю., Зорин Н. А. и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2012. №. 4. С. 10–24..
- [8] Кухарчук В. В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр //Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – Т. 11. – №. 1 (38)..
- [9] Nordestgaard B. G. 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, //European heart journal. – 2013. – Т. 34. – №. 45. – С. 3478-3490..
- [10] Yao Z. Human apolipoprotein C-III — a new intrahepatic protein factor promoting assembly and secretion of very low density lipoproteins. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2012;12(2):133-140..

- [11] Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, et al. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation*. 2000;102:1886-1892.
- [12] Hegele R.A., Ginsberg H.N., Chapman M.J., et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014. 2(8): 655-666. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70191-8.
- [13] Метельская В. А. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) //Профилактическая медицина. – 2016. – Т. 19. – №. 1. – С. 15-23..
- [14] Caggiula A. W. et al. The multiple risk factor intervention trial (MRFIT): IV. Intervention on blood lipids //Preventive Medicine. – 1981. – Т. 10. – №. 4. – С. 443-475..
- [15] Castelli W.P. Epidemiology of triglycerides: A view from Framingham. *Am J Cardiol*. 1992. 70(19): H3-H9. doi: 10.1016/0002-9149(92)91083-g.
- [16] Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C., et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*. 2007. 357(13): 1301-1310. doi: 10.1056/nejmoa064278.
- [17] Carey V. J. et al. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control //The American journal of cardiology. –, 2010. – Т. 106. – №. 6. – С. 757-763..
- [18] Aguiar C. et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate–statin combination therapy //Atherosclerosis Supplements. – 2015., – Т. 19. – С. 1-12..
- [19] Prospective Studies Collaboration et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths //The Lancet. – 2007. – Т. 370. – №. 9602. – С. 1.
- [20] Sniderman A. D. et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk //Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes., – 2011. – Т. 4. – №. 3. – С. 337-345..

- [21] Holewijn S. et al. Apolipoprotein B, non-HDL cholesterol and LDL cholesterol for identifying individuals at increased cardiovascular risk //Journal of internal medicine. – 2010. – T. 268. – №. 6. – С. 567-577..
- [22] Boekholdt S. M. et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis //Jama. – 2012. – T. 307. – №. 12. – С. 1302-1309..
- [23] Langsted A., Nordestgaard B.G. Nonfasting versus fasting lipid profile for cardiovascular risk prediction. *Pathology*. 2019. 51(2): 131-141. doi: 10.1016/j.pathol.2018.09.062.
- [24] Farukhi Z., Mora S. The Future of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in an Era of Nonfasting Lipid Testing and Potent Low-Density Lipoprotein Lowering. *Circulation*. 2018. 137(1): 20-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031857.
- [25] Meijboom W.B., Meijs M.F., Schuijf J.D., et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. 2008. 52(25): 2135-2144. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.058.
- [26] Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J., et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990. 15(4): 827-832. doi: 10.1016/0735-1097(90)90282-t.
- [27] Serrano C.V., de Mattos F.R., Pitta F.G., et al. Association between Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios and Coronary Artery Calcification Score among Asymptomatic Patients: Data from a Cross-Sectional Study. *Mediators Inflamm*. 2019., 2019: 1-8. doi: 10.1155/2019/6513847.
- [28] Piepoli M. F. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) //European heart journal. – 2016. – T. 37. – №. 29. – С. 231.
- [29] Mortensen M.B., Falk E., Li D., et al. Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018. 11(2): 221-230. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.01.029.
- [30] McDermott M.M., Kramer C.M., Tian L., et al. Plaque Composition in the Proximal Superficial Femoral Artery and Peripheral Artery Disease Events. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017. 10(9): 1003-1012. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.08.012.

- [31] Sillesen H., Sartori S., Sandholt B., et al. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2017. 19(9): 1042-1050. doi: 10.1093/ehj.
- [32] Perrone-Filardi P., Achenbach S., Mohlenkamp S., et al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology // *European heart journal*. – 2011. – Т. 32. – №. 16. – С. 1986-1993..
- [33] Den Ruijter H.M., Peters S.A.E., Anderson T.J., et al. Common Carotid Intima-Media Thickness Measurements in Cardiovascular Risk Prediction. *JAMA*. 2012. 308(8): 796-803. doi: 10.1001/jama.2012.9630.
- [34] Inaba Y., Chen J. A., Bergmann S. R. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis // *Atherosclerosis*. – 2012. – Т. 220. – №. 1. – С. 128-133..
- [35] Lorenz M. W. et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data // *The Lancet*. – 2012. – Т. 379. – №. 9831., С. 2053-2062..
- [36] Pletcher M. J. et al. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis // *Archives of internal medicine*. – 2004. – Т. 164. – №. 12. – С. 1285-1292..
- [37] Akioyamen L. E. et al. Risk factors for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis // *Journal of clinical lipidology*. – 2019. – Т. 13. – №. 1. – С. 15-30..
- [38] Cannon C. P. et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Т. 372. – №. 25. – С. 2387-2397..
- [39] Trialists C. T. et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials // *The Lancet*. – 2015. – Т. 385. – №. 9976. – С. 1397-1405..
- [40] Sabatine M. S. et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Т. 376. – №. 18. – С. 1713-1722..
- [41] Jukema J. W. et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES trial // *J Am Coll Cardiol*. – 2019. – Т. 74. – №. 9. – С. 1167-1176..

- [42] Trialists C. T. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials //The Lancet. – 2012. – T. 380. – №. 9841. – С. 581-590..
- [43] Santos R. D. et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel //, The lancet Diabetes & endocrinology. – 2016. – T. 4. – №. 10. – С. 850-861..
- [44] Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D., et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. Circulation. 2013. 129(25 suppl 2): S76-S99. doi: 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1.
- [45] de Lorgeril M., Salen P., Martin J.-L., et al. Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction. Circulation. 1999. 99(6): 779-785. doi: 10.1161/01.cir.99.6.779.
- [46] Estruch R., Ros E., Salas-Salvado J., et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. N Engl J Med. 2018. 378(25): e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389.
- [47] Mozaffarian D., Lemaitre R.N., King I.B., et al. Plasma Phospholipid Long-Chain ω -3 Fatty Acids and Total and Cause-Specific Mortality in Older Adults. Ann Intern Med. 2013. 158(7): 515-525. doi: 10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00003.
- [48] Lu Z., Kou W., Du B., et al. Effect of Xuezhikang, an Extract From Red Yeast Chinese Rice, on Coronary Events in a Chinese Population With Previous Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 2008. 101(12): 1689-1693. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.056.
- [49] Li Y., Jiang L., Jia Z., et al. A Meta-Analysis of Red Yeast Rice: An Effective and Relatively Safe Alternative Approach for Dyslipidemia. PLoS One. 2014. 9(6): e98611. doi: 10.1371/journal.pone.0098611.
- [50] ach F., Baigent C., Catapano A.L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [51] Taylor F., Huffman M.D., Macedo A.F., et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013. doi: 10.1002/14651858.cd004816.pub5.
- [52] Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol

- concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—, Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003. 361(9364): 1149-1158. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12948-0.
- [53] Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*., 2004. 364(9435): 685-696. doi: 10.1016/s0140-6736(04)16895-5.
- [54] Schwartz G.G. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes<SUBTITLE>The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial</SUBTITLE>. *JAMA*. 2001. 285(13): 1711. doi: 10.1001/jama.285.13.1711.
- [55] Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004. 350(15): 1495-1504. doi: 10.1056/NEJMoa040583.
- [56] Patti G., Pasceri V., Colonna G., et al. Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2007. 49(12): 1272-1278. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.025.
- [57] Shepherd J., Kastelein J.J., Bittner V., et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008. 51(15): 1448-1454. doi: 10.101.
- [58] Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R., et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease, Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin*. 2002. 18(4): 220-228. doi: 10.1185/030079902125000787.
- [59] Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A., 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006. 355(6): 549-559. doi: 10.1056/NEJMoa061894.
- [60] Newman C.B., Palmer G., Silbershatz H., et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am J Cardiol*. 2003. 92(6): 670-676. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00820-8.

- [61] Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S., et al. Very Low Levels of Atherogenic Lipoproteins and the Risk for Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol.* 2014. 64(5): 485-494. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.615.
- [62] Fruchart J.C., Duriez P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism. *Drugs of Today.* 2006. 42(1): 39. doi: 10.1358/dot.2006.42.1.963528.
- [63] Keating G.M., Croom K.F. Fenofibrate. *Drugs.* 2007. 67(1): 121-153. doi: 10.2165/00003495-200767010-00013.
- [64] Group S.C. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): Randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2010. 160(5): 785-794.e710. doi: 10.1016/j.ahj.2010.
- [65] Abifadel M., Varret M., Rabès J.-P., et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003. 34(2): 154-156. doi: 10.1038/ng1161.
- [66] Norata G.D., Tibolla G., Catapano A.L. Targeting PCSK9 for Hypercholesterolemia. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology.* 2014. 54(1): 273-293. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025.
- [67] Giugliano R. P. et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial //The Lancet. – 2017. – Т. 390. – №. 10106. – С. 1962-1971.
- [68] Bhatt D. L. et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia //New England Journal of Medicine. – 2019. – Т. 380. – №. 1. – С. 11-22..
- [69] Brugs J. J. et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials //Bmj. – 2009. – Т. 338..
- [70] Mills E. J. et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients //Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – Т. 52. – №. 22. – С. 1769-1781..
- [71] Moriarty P. M. et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial //Journal of clinical lipidology. – 2015. – Т. 9. – №. 6. – С. 758-769..

- [72] Nissen S. E. et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial //Jama. – 2016. – Т. 315. – №. 15. – С. 1580-1590..
- [73] Schreml J., Gouni-Berthold I. Role of anti-PCSK9 antibodies in the treatment of patients with statin intolerance //Current medicinal chemistry. – 2018. – Т. 25. – №. 13. – С. 1538-1548..
- [74] Landmesser U. et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk //, European Heart Journal. – 2017. – Т. 38. – №. 29. – С. 2245-2255..
- [75] Ridker P. M. et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients //New England Journal of Medicine. – 2017. – Т. 376. – №. 16. – С. 1527-1539..
- [76] Vallejo-Vaz A. J. et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT trial //Circulation. – 2018. – Т. 138. – №. 8. – С. 770-781..
- [77] Chapman M. J. et al. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk //Pharmacology & therapeutics. – 2010. – Т. 126. – №. 3. – С. 314-345..
- [78] ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus //New England Journal of Medicine. – 2010. – Т. 362. – №. 17. – С. 1563-1574..
- [79] FIELD Study Investigators et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial //The Lancet. – 2005. – Т. 366. – №. 9500. – С. 1849-1861..
- [80] Doll R. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis //Lancet. – 2008. – Т. 371. – №. 9607. – С. 117-125..
- [81] Nicholls S. J. et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials //Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – Т. 52. – №. 4. – С. 255-262..
- [82] Laing S. P. et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes //Diabetologia. – 2003. – Т. 46. – №. 6. – С. 760-765..
- [83] Giugliano R. P. et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from

- IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) //, *Circulation*. – 2018. – Т. 137. – №. 15. – С. 1571-1582..
- [84] Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015. 373(22): 2117-2128..
- [85] Marso S. P. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Т. 375. – №. 4. – С. 311-322..
- [86] Marso S. P. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N Engl J Med*. – 2016. – Т. 375. – С. 1834-1844..
- [87] McGuire D. K. et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis // *JAMA cardiology*. – 2020..
- [88] McGuire D. K. et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis // *JAMA cardiology*. – 2020..
- [89] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group et al. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *The Lancet*. – 1998. – Т. 352. – №. 9131. – С. 854-865..
- [90] Franczyk-Skora B. et al. Acute coronary syndromes in patients with chronic kidney disease // *Current vascular pharmacology*. – 2013. – Т. 11. – №. 5. – С. 758-767..
- [91] Loncar G. et al. Impact of renal failure on all-cause mortality and other outcomes in patients treated by percutaneous coronary intervention // *Archives of Cardiovascular Diseases*. – 2015. – Т. 108. – №. 11. – С. 554-562..
- [92] Herrington W. et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials // *Lancet Diabetes and Endocrinology*. – 2016. – Т. 4. – №. 10..
- [93] Baigent C. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial // *The Lancet*. – 2011. – Т. 377. – №. 9784. – С., 2181-2192..
- [94] Barylski M. et al. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy—a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants // *Pharmacological research*. – 2013. – Т. 72. – С. 35-44..
- [95] Palmer S. C. et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2014. – №. 5..

- [96] Sun L. et al. Meta-analysis of statin therapy in maintenance dialysis patients //Renal Failure. – 2015. – Т. 37. – №. 7. – С. 1149-1156..
- [97] Green D., Ritchie J. P., Kalra P. A. Meta-analysis of lipid-lowering therapy in maintenance dialysis patients //Nephron Clinical Practice. – 2013. – Т. 124. – №. 3-4. – С. 209-217..
- [98] Lin Y. C. et al. Effects and Safety of Statin and Ezetimibe Combination Therapy in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis //Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2020..
- [99] Wanner C. et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis //New England Journal of Medicine. – 2005. – Т. 353. – №. 3. – С. 238-248..
- [100] Fellström B. C. et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis //New England Journal of Medicine. – 2009. – Т. 360. – №. 14. – С. 1395-1407..
- [101] de Lemos J. A. et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial //Jama. – 2004. – Т. 292. – №. 11. – С. 1307-1316..
- [102] Ray K. K. et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial //Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – Т. 46. – №. 8. – С. 1405-1410..
- [103] Schwartz G. G. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial //Jama. – 2001. – Т. 285. – №. 13. – С. 1711-1718..
- [104] Koskinas K. C. et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS) //Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Т. 74. – №. 20. – С. 2452-2462..
- [105] Trankle C. R. et al. Alirocumab in acute myocardial infarction: results from the Virginia commonwealth university alirocumab response trial (VCU-AlirocRT) //Journal of cardiovascular pharmacology. – 2019. – Т. 74. – №. 3. – С. 266-269..
- [106] Armitage J. et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials //The Lancet. – 2019. – Т. 393. – №. 10170. – С. 407-415..
- [107] Taskinen M. R. et al. Adverse effects of fructose on cardiometabolic risk factors and hepatic lipid metabolism in subjects with abdominal obesity //Journal of internal medicine. – 2017. – Т. 282. – №. 2. – С. 187-201..

- [108] Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes //New England journal of medicine. – 2013. – T. 369. – №. 2. – С. 145-154..
- [109] Batsis J. A. et al. Weight loss interventions in older adults with obesity: a systematic review of randomized controlled trials since 2005 //Journal of the American Geriatrics Society. – 2017. – T. 65. – №. 2. – С. 257-268..
- [110] Khader Y. S. et al. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis //Contraception. – 2003. – T. 68. – №. 1. – С. 11-17..
- [111] Shufelt C. L., Merz C. N. B. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease //Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – T. 53. – №. 3. – С. 221-231..
- [112] Manson J. A. E. et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease //New England Journal of Medicine. – 2003. – T. 349. – №. 6. – С. 523-534..
- [113] Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack //New England Journal of Medicine. – 2006. – T. 355. – №. 6. – С. 549-559..
- [114] Amarenco P., Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention //The Lancet Neurology. – 2009. – T. 8. – №. 5. – С. 453-463..
- [115] Chan K. et al. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial //Circulation. – 2010. – T. 121. – №. 2. – С. 306-314.
- [116] Cowell S. J. et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis //New England Journal of Medicine. – 2005. – T. 352. – №. 23. – С. 2389-2397..
- [117] Dichtl W. et al. Prognosis and risk factors in patients with asymptomatic aortic stenosis and their modulation by atorvastatin (20 mg) //The American journal of cardiology. – 2008. – T. 102. – №. 6. – С. 743-748..
- [118] Rossebø A. B. et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis //New England journal of medicine. – 2008. – T. 359. – №. 13. – С. 1343-1356..
- [119] Kelley G. A., Kelley K. S., Tran Z. V. Walking, lipids, and lipoproteins: a meta-analysis of randomized controlled trials //Preventive medicine. – 2004. – T. 38. – №. 5. – С. 651-661..
- [120] Hardman A. E. Physical activity, obesity and blood lipids //International Journal of Obesity. – 1999. – T. 23. – №. 3. – С. S64-S71..

- [121] Tran Z. V. et al. The effects of exercise on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis of studies //Med Sci Sports Exerc. – 1983. – Т. 15. – №. 5. – С. 393-402..
- [122] Mozaffarian D., Micha R., Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials //PLoS Med. – 2010. – Т. 7. – №. 3. – С. e1000252..
- [123] Mozaffarian D., Aro A., Willett W. C. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence //European journal of clinical nutrition. – 2009. – Т. 63. – №. 2. – С. S5-S21..
- [124] Clifton P. M., Keogh J. B. A systematic review of the effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease //Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2017. – Т. 27. – №. 12. – С. 1060-1080..
- [125] Brown L. et al. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis //The American journal of clinical nutrition. – 1999. – Т. 69. – №. 1. – С. 30-42..
- [126] Hollænder P. L. B., Ross A. B., Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies– //The American journal of clinical nutrition. – 2015. – Т. 102. – №. 3., – С. 556-572..
- [127] Gylling H. et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease //Atherosclerosis. – 2014. – Т. 232. – №. 2. – С. 346-360..
- [128] Musa-Veloso K. et al. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials /, /Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. – 2011. – Т. 85. – №. 1. – С. 9-28..
- [129] Poli A. et al. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper //Pharmacological research. – 2018. – Т. 134. – С. 51-60..
- [130] Li Y. et al. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia //PloS one. – 2014. – Т. 9. – №. 6. – С. e98611..
- [131] Nordmann A. J. et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials //Archives of internal medicine. – 2006. – Т. 166. – №. 3. – С. 285-293..

- [132] Zomer E. et al. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis //Obesity reviews. – 2016. – Т. 17. – №. 10. – С. 1001-1011..
- [133] Berger S. et al. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis //The American journal of clinical nutrition. – 2015. – Т. 102. – №. 2. – С. 276-294..
- [134] Griffin J. D., Lichtenstein A. H. Dietary cholesterol and plasma lipoprotein profiles: randomized controlled trials //Current nutrition reports. – 2013. – Т. 2. – №. 4. – С. 274-282..
- [135] Shaw K. et al. Exercise for overweight or obesity. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD003817. – 2013..
- [136] Droste D. W. et al. A daily glass of red wine associated with lifestyle changes independently improves blood lipids in patients with carotid arteriosclerosis: results from a randomized controlled trial //Nutrition journal. – 2013. – Т. 12. – №. 1. – С. 147..
- [137] Rimm E. B. et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors //Bmj. – 1999. – Т. 319. – №. 7224. – С. 1523-1528..
- [138] Yu-Poth S. et al. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis //The American journal of clinical nutrition. – 1999. – Т. 69. – №. 4. – С., 632-646.. .
- [139] Santos F. L. et al. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors //Obesity Reviews. – 2012. – Т. 13. – №. 11. – С. 1048-1066..
- [140] Rivellese A. A. et al. Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects //Atherosclerosis. – 2003. – Т. 167. – №. 1. – С. 149-158..
- [141] Wei M. Y., Jacobson T. A. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis //Current atherosclerosis reports. – 2011. – Т. 13. – №. 6. – С. 474-483..
- [142] Kelishadi R., Mansourian M., Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis //Nutrition. – 2014. – Т. 30. – №. 5. – С. 503-510..

- [143] Stanhope K. L. et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans //The Journal of clinical investigation. – 2009. – Т. 119. – №. 5. –, С. 1322-1334..
- [144] Gayet-Boyer C. et al. Is there a linear relationship between the dose of ruminant trans-fatty acids and cardiovascular risk markers in healthy subjects: results from a systematic review and meta-regression of randomised clinical trials //, British Journal of Nutrition. – 2014. – Т. 112. – №. 12. – С. 1914-1922..
- [145] Kelley G. A., Kelley K. S. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials //Preventive medicine. – 2009. – Т. 48. – №. 1. – С. 9-19..
- [146] Kastorini C. M. et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals //Journal of the American college of cardiology. – 2011. – Т. 57. – №. 11. – С. 1299-1313..
- [147] Maeda K., Noguchi Y., Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis //Preventive medicine. – 2003. – Т. 37. – №. 4. – С. 283-290..
- [148] Mark L. et al. Effects of ezetimibe on lipids and lipoproteins in patients with hypercholesterolemia and different apolipoprotein E genotypes //Current medical research and opinion. – 2007. – Т. 23. – №. 7. – С. 1541-1548..
- [149] Li Y. H. et al. 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients //Journal of the Formosan Medical Association. – 2017. – Т. 116. – №. 4. – С. 217-248..
- [150] Robinson J. G. et al. Eradicating the burden of atherosclerotic cardiovascular disease by lowering apolipoprotein B lipoproteins earlier in life //Journal of the American Heart Association. – 2018. – Т. 7. – №. 20. – С. e009778..
- [151] Wilson D. P. et al. Use of Lipoprotein (a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association //Journal of clinical lipidology. – 2019. – Т. 13. – №. 3. – С. 374-392..

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Президиум рабочей группы:

Кухарчук В.В.
Ежов М.В.
Сергиенко И.В.

Другие члены рабочей группы:

Анциферов М.Б.
Аншелес А. А.
Арабидзе Г.Г.
Аронов Д.М.
Ахмеджанов Н.М.
Балахонова Т.В.
Барбараш О.Л.
Бойцов С.А.
Бубнова М.Г.
Воевода М.И.
Галстян Г.Р.
Галявич А.С.
Горнякова Н.Б.
Гуревич В.С.
Драпкина О.М.
Дупляков Д.В.
Ерёгин С.Я.
Карпов Р.С.
Карпов Ю.А.
Качковский М.А.
Козиолова Н.А.
Коновалов Г.А.
Константинов В.О.
Космачёва Е.Д.
Котовская Ю.В.
Мальшев П.П.
Небиеридзе Д.В.
Недогода С.В.
Обрезан А.Г.
Олейников В.Э.
Покровский С.Н.
Рагино Ю.И.
Скибицкий В.В.
Смоленская О.Г.
Соколов А.А.
Сумароков А.Б.
Ткачёва О.Н.
Филиппов А.Е.
Халимов Ю.Ш.
Чазова И.Е.
Шапошник И.И.
Шляхто Е.В.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Представленные Рекомендации разработаны на основе Рекомендаций по лечению нарушений липидного обмена Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза 2019 года [50].

В Рекомендациях, основанных на результатах крупнейших эпидемиологических, рандомизированных клинических исследований и метаанализов, обобщены и изложены основные принципы лечения пациентов с нарушениями липидного обмена в целом и в особых клинических ситуациях. Основная цель Рекомендаций — облегчить принятие решения при выборе оптимальной стратегии лечения конкретного пациента с дислипидемией. Тем не менее окончательное решение о лечении должно быть принято с учетом индивидуальных особенностей механизмов развития и течения заболевания.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог.
2. Врач-терапевт.
3. Врач общей практики.
4. Врач-эндокринолог.
5. Врач-невролог.

Вследствие того, что члены Российского кардиологического общества входят в состав Европейского общества кардиологов и также являются его членами, все рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) формируются с участием российских экспертов, которые являются соавторами европейских рекомендаций. Таким образом, существующие рекомендации ЕОК отражают общее мнение ведущих российских и европейских кардиологов. В связи с этим формирование Национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК, с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, учитывающие доступность медицинской помощи. По этой причине в тексте настоящих клинических рекомендаций, одновременно использованы две шкалы оценки достоверности доказательств тезисов рекомендаций: уровни достоверности доказательств ЕОК с УУР и УДД. Добавлены классы рекомендаций ЕОК, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций (Таблицы 1, 2, 3, 4,5).

Таблица 1— Шкала оценки классов рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК).

| Класс рекомендаций ЕОК | Определение | Предлагаемая формулировка |
|------------------------|---|----------------------------|
| I | Доказано или общепризнанно, что диагностическая процедура, вмешательство/лечение являются эффективными и полезными | Рекомендовано/ показано |
| II | Противоречивые данные и /или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения | Целесообразно применять |
| IIa | Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения | Целесообразно применять |
| IIb | Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно | Можно применять |
| III | Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны/неэффективны, а в ряде случаев могут приносить вред. | Не рекомендуется применять |

Таблица 2— Шкала оценки уровней достоверности доказательств Европейского общества кардиологов (ЕОК).

| | Уровни достоверности доказательств ЕОК |
|---|--|
| A | Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов. |
| B | Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований. |
| C | Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров. |

Таблица 3— Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| |
|--|
| Уровни достоверности доказательств (УДД) |
|--|

| | |
|--|---|
| Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (Зарегистрирован 08.05.2019 № 54588) | |
| 1 | Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа |
| 2 | Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай–контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

Таблица 4. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

| УДД | Расшифровка |
|-----|--|
| 1. | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа |
| 2. | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа |
| 3. | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4. | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5. | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |

Таблица 5. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций(УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| |
|---|
| Уровень убедительности рекомендации (УУР), Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (Зарегистрирован 08.05.2019 № 54588) |
|---|

| | |
|---|--|
| А | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) |
| В | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными). |
| С | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными). |

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 918н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями».
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 июля 2016 г. № 520н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (Зарегистрирован 08.05.2019 № 54588)

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

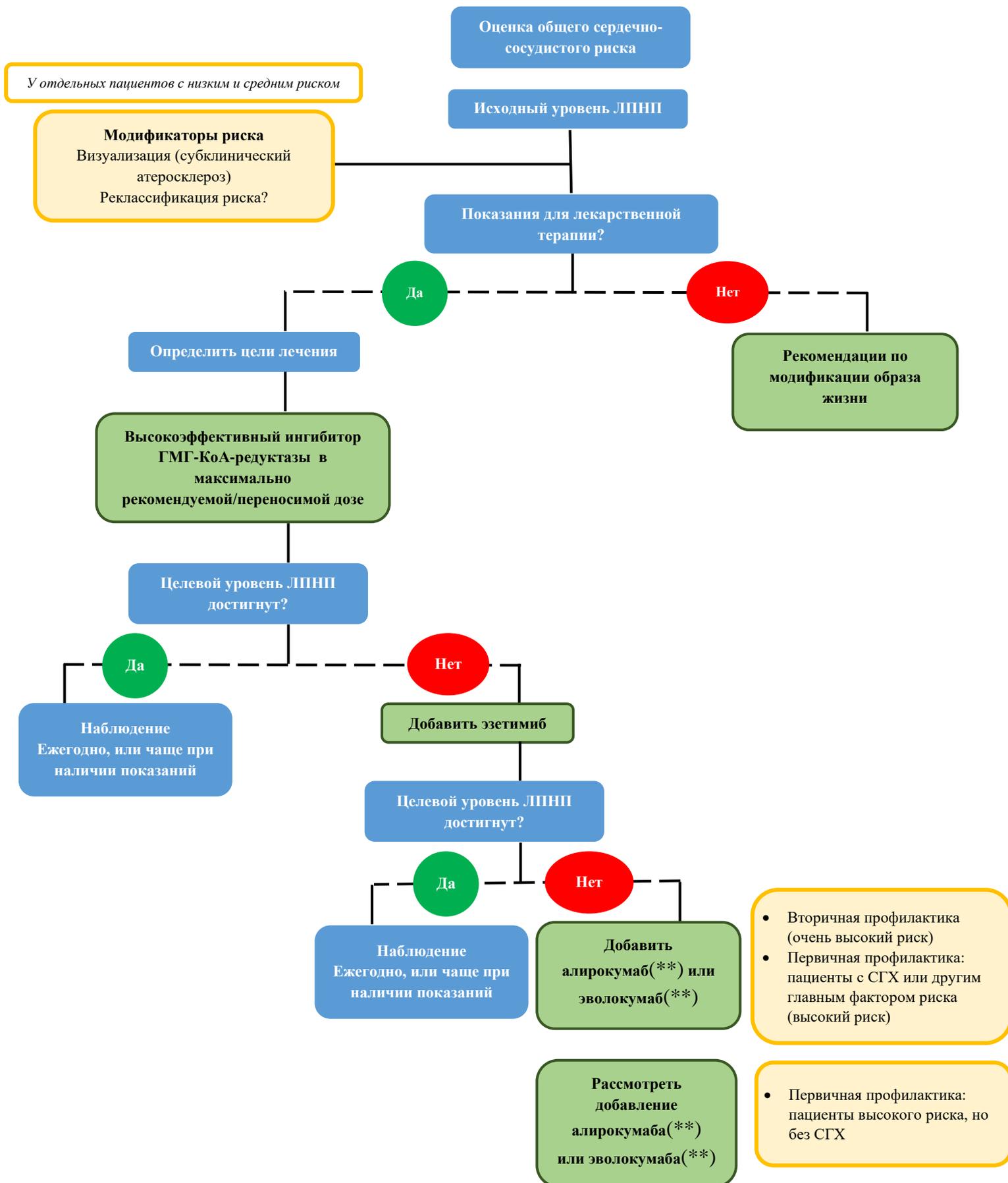
Приложение Б1. Алгоритм лечения гипертриглицеридемии



* С учетом клинического фенотипа пациента

** Омега-3 ПНЖК – омега-3 триглицериды, включая другие эфиры и кислоты, в дозе 2-4 г/сут. При тяжелой гипертриглицеридемии рассмотреть вопрос использования плазмафереза.

Приложение Б2. Алгоритм медикаментозной терапии для достижения целевого уровня ЛПНП.



Приложение В. Информация для пациентов

Рекомендации по диете для улучшения общего профиля липопротеидов

| | Предпочтительно | Употреблять умеренно | Употреблять редко и в ограниченных количествах |
|--------------------------|--|---|---|
| Злаки | Цельнозерновые | Рафинированный хлеб, рис и макаронные изделия, печенье, кукурузные хлопья | Пирожные, кексы, пирожки, круассаны |
| Овощи | Сырые и обработанные овощи | Картофель | Овощи, приготовленные с маслом или сливками |
| Бобовые | Чечевица, фасоль, бобы, горох, нут, соя | | |
| Фрукты | Свежие и замороженные фрукты | Сухофрукты, желе, варенье, консервированные фрукты, шербет, фруктовое мороженое, фруктовый сок | |
| Сладости и подсластители | Некалорийные подсластители | Сахароза, мед, шоколад, конфеты | Мороженое, фруктоза, безалкогольные напитки |
| Мясо и рыба | Постная и жирная рыба, мясо птицы без кожи | Постная вырезка говядины, баранины, свинины или телятины, морепродукты, моллюски и ракообразные | Колбасы, салями, бекон, свиные ребрышки, хот-доги, мясные субпродукты |
| Молочная пища и яйца | Обезжиренное молоко и йогурт | Молоко, сыры со сниженным содержанием жира, другие молочные продукты, яйца | Обычный сыр, сливки, цельное молоко и йогурт |
| Приправы | Уксус, горчица, обезжиренные приправы | Оливковое масло, нетропические растительные масла, мягкие маргарины, майонез, кетчуп | Трансжиры и твердые маргарины, пальмовое, кокосовое и сливочное масло, сало |
| Орехи | | Все несоленые (кроме кокоса) | Кокос |
| Приготовление пищи | Гриль, пароварение | Обжаривание | Жарка |

Примечание: умеренное употребление алкоголя (не более 50 мг в день крепких напитков, 200 мг красного или белого вина и не более 350 мл пива во время приема пищи) является приемлемым, при условии, что уровень ТГ не повышен, отсутствует гипертоническая болезнь и/или печеночная недостаточность.

Приложение Г1. Классификация нарушений липидного обмена

Таблица П1/Г1. Классификация дислипидемий (ВОЗ, адаптировано из классификации Fredrickson)

| Фенотип | | Синоним | Повышени е уровня липопротеи дов плазмы | Повышение уровня липидов плазмы | Атероген ность | Частота (%) в структур е ДЛП |
|---------|---|---|--|--|-------------------|---------------------------------------|
| I | a | Наследственная гиперхиломикронемия, дефицит липопротеинлипазы | ХМ | ТГ | ? | <1 |
| | b | Наследственный дефицит апоБелка СII | | | | |
| | c | Гиперхиломикронемия при циркуляции ингибитора Липопротеидлипазы | | | | |
| II | a | Полигенная наследственная гиперхолестеринемия | ЛНП | ХС | +++ | 10 |
| | b | Комбинированная гиперлипидемия | ЛНП, ЛОНП | ХС и ТГ | +++ | 40 |
| III | | Наследственная дис-бета-липопротеидемия | ЛПП | ТГ и ХС | +++ | <1 |
| IV | | Наследственная гипертриглицеридемия | ЛОНП | ТГ | + | 45 |
| V | | Смешанная гиперлипидемия | ХМ, ЛОНП | ТГ и ХС | + | 5 |

ДЛП – дислипидемия, ОХС – общий холестерин, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ХМ – хиломикроны

Таблица П2/Г1. Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска

| Параметр | Низкий риск | Умеренный риск | Высокий риск | Очень высокий риск |
|-------------------|--|-------------------|-----------------|-----------------------|
| ОХС, ммоль/л | Рекомендовано измерение для расчета риска по SCORE | | | |
| ХС ЛНП, ммоль / л | < 3,0 | <2,6 | < 1,8 | < 1,4 |
| ХС ЛВП, ммоль / л | мужчины > 1,0; женщины > 1,2 | | | |
| ТГ, ммоль / л | < 1,7 | | | |
| Лп(а), мг/дл | < 50 | | < 30 | |

ОХС – общий холестерин, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, Лп(а) - липопротеид(а)

Таблица ПЗ/Г1. Факторы риска развития и прогрессирования атеросклероза

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

Приложение Г2. Принципы диагностики и оценки сердечно-сосудистого риска

Таблица П1/Г2. Количественная оценка индекса коронарного кальция

| Индекс коронарного кальция | Изменения коронарных артерий | Риск |
|----------------------------|---|-----------|
| 0 | Нет признаков поражения | низкий |
| 1-10 | Минимальная кальцификация | умеренный |
| 11-100 | Незначительная кальцификация. Обычно имеются атеросклеротические бляшки до 50%. | высокий |

| | | |
|---------|---|---------------------------|
| 101-400 | Умеренная кальцификация. Обычно имеются 2-4 атеросклеротические бляшки с сужением коронарной артерии более 50%. | высокий или очень высокий |
| > 400 | Выраженная кальцификация | очень высокий |

Таблица П2/Г2. Основные наследственные (генетические) дислипидемии [9]

| Дислипидемия | Дефект гена | Повышение липидов или липопротеидов | Клинические признаки | Встречаемость |
|--|--------------------------|-------------------------------------|--|---|
| Семейная гиперхолестеринемия | <i>LDLR, PCSK9, APOB</i> | ХС ЛНП | Ксантоматоз сухожилий, ранний атеросклероз | 1/250 – гетерозиготная, 1/300 000 – гомозиготная |
| Семейная гиперхиломикронемия | <i>LPL, APOC2</i> | Хиломикроны | Эруптивные ксантомы, гепатоспленомегалия, панкреатиты | 1/1 000 000 |
| Наследственный дефицит печеночной липазы | <i>Печеночная липаза</i> | Ремнанты ЛОНП (ЛПП) | Ранний атеросклероз, панкреатиты | 1/10 000 |
| Бета-цитостеролемия | <i>APOE</i> | Хиломикроны, ремнанты ЛОНП | Пальмарные и тубуло-эруптивные ксантомы, периферический атеросклероз | 1/1 000 000 |
| Семейная дисбеталипопротеидемия | <i>APOE</i> | Хиломикроны, ремнанты ЛОНП | Пальмарные и тубуло-эруптивные ксантомы, | 1/10 000 |

| | | | | |
|--|----------------------------|-----------------|--|-------------|
| | | | периферический атеросклероз | |
| Семейная комбинированная гиперлипидемия | <i>Модифицирующие гены</i> | ХС ЛНП, ЛОНП | – | 1/200 |
| Болезнь Tangier, семейная гипо-альфа-липопротеидемия | <i>ABCA-1</i> | Снижение ХС ЛВП | Гепатоспленомегалия, увеличение небных миндалин, ИБС | 1/1 000 000 |

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности; ХС ЛПП – холестерин липопротеидов промежуточной плотности ХС ЛВПНП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таблица ПЗ/Г2. Голландские диагностические критерии гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии [9]

| 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 |
| Диагноз ставится на основании суммы баллов: | |
| «определенная» СГХС – >8 баллов | |
| «предположительная» ИЛИ «вероятная» СГХС – 6–8 баллов | |
| «возможная» СГХС – 3–5 баллов | |

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

Таблица П4/Г2. Шкала SCORE

Название на русском языке: Шкала SCORE

Оригинальноеназвание (если есть): SCORE scale (Systematic COronary Risk Evaluation)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):
http://www.heartscore.org/ru_RU

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

— индекс

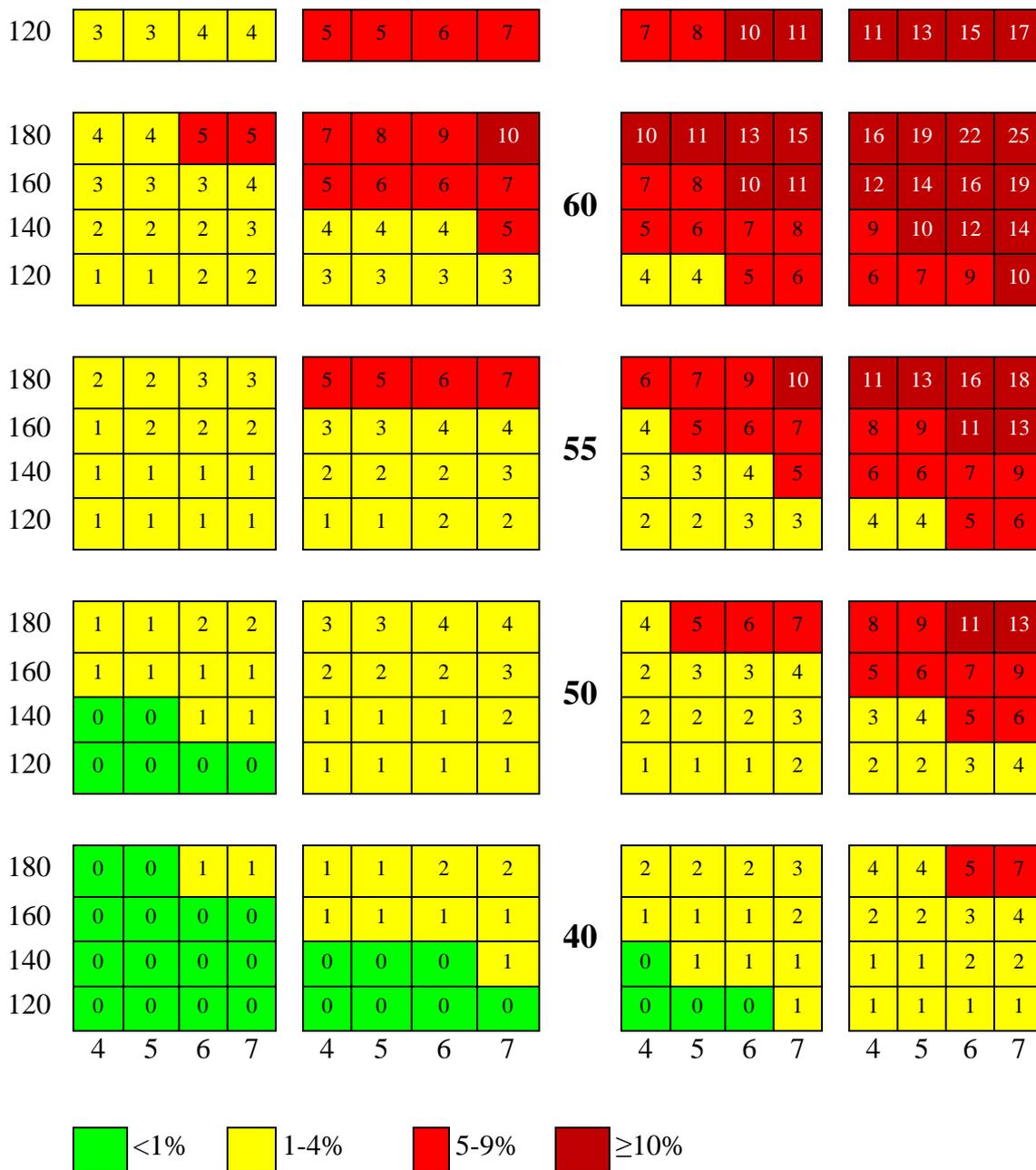
— вопросник

— другое (уточнить):

Назначение: клинический инструмент для оценки риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет. Настоящая шкала разработана для стран с высоким уровнем смертности от ССЗ (включая Россию) на основании следующих факторов: возраст, пол, курение, уровень систолического АД и ОХС. Уровень ХС ЛВП не учитывается. Общая оценка риска с помощью SCORE рекомендуется у бессимптомных взрослых старше 40 лет, без ССЗ, СД, ХБП или СГХС.

Содержание (шаблон):

| САД | Женщины | | | | Лет | Мужчины | | | | | | | |
|-----|----------|----|-------|----|-----|----------|----|-------|----|----|----|----|----|
| | Не курит | | Курит | | | Не курит | | Курит | | | | | |
| 180 | 12 | 13 | 14 | 15 | 70 | 24 | 26 | 30 | 33 | 33 | 36 | 40 | 45 |
| 160 | 10 | 11 | 12 | 13 | | 20 | 22 | 25 | 28 | 27 | 31 | 34 | 39 |
| 140 | 8 | 9 | 10 | 10 | | 16 | 18 | 21 | 24 | 23 | 26 | 29 | 33 |
| 120 | 7 | 7 | 8 | 9 | | 13 | 15 | 17 | 20 | 19 | 22 | 25 | 28 |
| 180 | 7 | 8 | 8 | 9 | 65 | 15 | 17 | 20 | 23 | 23 | 26 | 30 | 34 |
| 160 | 5 | 6 | 6 | 7 | | 12 | 14 | 16 | 18 | 18 | 21 | 24 | 27 |
| 140 | 4 | 4 | 5 | 5 | | 9 | 11 | 12 | 14 | 14 | 16 | 19 | 22 |



Ключ (интерпретация):

Уровень суммарного СС риск по шкале SCORE:

менее 1% — низкий.

от 1 до 4% — средний или умеренно повышенный.

от 5% до 9% — высокий.

>10% — очень высокий.

Пояснения: нет

Таблица П5/Г2. Шкала глобальной оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска

| | |
|----------------------|---|
| Экстремальный | <p>– Сочетание клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания¹, вызванного атеросклерозом, с СД 2 типа и/или СГХС или два сердечно-сосудистых события</p> |
|----------------------|---|

| | |
|----------------------|---|
| | <p>(осложнения) в течение 2-х лет² у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием, вызванным атеросклерозом, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию³ и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,5$ ммоль/л</p> |
| <p>Очень высокий</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Документированное атеросклеротическое ССЗ, клинически или по результатам обследования, включая перенесённый ОКС, стабильную стенокардию, 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 1 типа с длительностью > 20 лет - Выраженная ХБП с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² - SCORE $\geq 10\%$ - СГХС в сочетании с атеросклеротическим ССЗ или с ФР |
| <p>Высокий</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Значимо выраженный ФР – ХС > 8 ммоль/л и/или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л и/или АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. - СГХС без ФР - СД без поражения органов-мишеней, СД ≥ 10 лет или с ФР - Умеренная ХБП с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² - SCORE $\geq 5\%$ и < 10% - Гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(-ы) > 25-49%) |
| <p>Умеренный</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Молодые пациенты (СД 1 типа моложе 35 лет, СД 2 типа моложе 50 лет) с длительностью СД < 10 лет без поражения органов-мишеней и ФР - SCORE $\geq 1\%$ и < 5% |
| <p>Низкий</p> | <ul style="list-style-type: none"> - SCORE < 1% |

¹ ИБС: стенокардия напряжения 3-4 ФК, нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, ЧКВ, операция КШ, ангиопластика сонных артерий или

артерий нижних конечностей, каротидная эндартерэктомия, подвздошно-бедренное, бедренно-подколенное шунтирование.

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

³ Назначение ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом.

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.

Приложение Г4: принципы гиполипидемической терапии и диспансерное наблюдение больных с ДЛП

Таблица П1/Г4. Тактика ведения в зависимости от сердечно-сосудистого риска и уровня холестерина [50]

| | ХС ЛНП у пациента, не получавшего гиполипидемической терапии (ммоль/л) | | | | | |
|-------------------------------|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Риск | <1,4 | 1,4-1,7 | 1,8-2,5 | 2,6-2,9 | 3,0-4,9 | ≥ 4,9 |
| Первичная профилактика | | | | | | |
| Низкий | 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 | | | | |

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности. У больных ССЗ терапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы назначается вне зависимости от уровня ХС.

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

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

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

Таблица П2/Г4. Влияние изменения образа жизни на уровень липидов [50]

| Изменения образа жизни для снижения уровня ОХС и ХС ЛНП | | Источник литературы |
|--|-----|----------------------------|
| Исключение трансжиров | ++ | [122, 123] |
| Снижение употребления насыщенных жиров | ++ | [122, 124] |
| Увеличить потребление пищевых волокон | ++ | [125, 126] |
| Употребление продуктов, богатые фитостеролами | ++ | [127, 128] |
| Красный дрожжевой рис | ++ | [129, 130] |
| Снижение избыточной массы тела | ++ | [131, 132] |
| Снижение количества холестерина с пищей | + | [133, 134] |
| Повышение уровня регулярной физической активности | + | [135] |
| Изменения образа жизни для снижения уровня ТГ | | |
| Снижение избыточной массы тела | + | [131, 132] |
| Исключение алкоголя | +++ | [136, 137] |
| Повышение уровня регулярной физической активности | ++ | [135, 138] |
| Снижение общего количества углеводов, поступающих с пищей | ++ | [131, 139] |
| Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в качестве пищевой добавки | ++ | [140, 141] |
| Снижение потребления моно- и дисахаридов | ++ | [142, 143] |
| Замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными жирам | + | [122, 46] |
| Изменения образа жизни для повышения уровня ХС ЛВП | | |
| Снижение потребления трансжиров | ++ | [122, 144] |
| Повышение уровня регулярной физической активности | +++ | [135, 145] |
| Снижение избыточной массы тела | ++ | [131, 132] |
| Снижение количества углеводов, поступающих с пищей, и замена их на ненасыщенные жиры | ++ | [131, 146] |
| Умеренное употребление алкоголя | ++ | [137] |
| Прекращение курения | + | [147] |

Примечание: +++ Общее соглашение об эффективности влияния на уровень липидов. ++ Менее выраженное влияние на уровень липидов; имеющиеся свидетельства/мнения специалистов указывают на эффективность мероприятий. + Противоречивые сведения.

Таблица П3/Г4. Препараты, потенциально взаимодействующие с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы

| | | |
|----------------------------|---------------------|-------------|
| Противоинфекционные агенты | Антагонисты кальция | Другое |
| Итраконазол | Верапамил | Циклоспорин |

| | | |
|-------------------------|-----------|-------------------|
| Кетоконазол | Дилтиазем | Даназол |
| Позаконазол | Амлодипин | Амиодарон |
| Эритромицин | | Ранолазин |
| Кларитромицин | | Грейпфрутовый сок |
| Телитромицин | | Нефадозон |
| Ингибиторы протеазы ВИЧ | | Гемфиброзил |

Таблица П4/Г4. Сравнение эффективности фенофибрата, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и эзетимиба [38, 62, 63, 148, 8]

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

Таблица П5/Г4. Расчет степени снижения ХС ЛНП при различных вариантах гиполипидемической терапии.

| Терапия | Снижение ХС ЛНП в % |
|---|---------------------|
| Умеренная терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы | ≈ 30 |
| Интенсивная терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы | ≈ 50 |

| | |
|--|------|
| Интенсивная терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы + эзетимиб | ≈ 65 |
| Алирокумаб(**)/эволокумаб(**) | ≈ 60 |
| Алирокумаб(**)/эволокумаб(**) + интенсивная терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы | ≈ 75 |
| Алирокумаб(**)/эволокумаб(**) + интенсивная терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы + эзетимиб | ≈ 85 |

Таблица П6/Г4. Показания к ЛНП и Лп(а)-аферезу

| |
|---|
| Показания |
| Гомозиготная форма СГХС – абсолютное показание |
| Гетерозиготная форма СГХС – тяжелое течение. Недостаточный эффект от медикаментозной терапии; непереносимость лекарственных препаратов |
| Другие формы ГХС, рефрактерные к максимальной медикаментозной терапии у больных с ИБС |
| Гиперлипопротеидемия(а) (>60 мг/дл) у больных с ИБС, особенно в сочетании с рефрактерной к терапии ГХС |
| Рефрактерная к терапии ГХС у больных, перенесших реваскуляризацию, с целью предотвращения рестенозов и окклюзий шунтов и стентов |
| Рефрактерная дислипидемия у беременных с высоким риском осложнений, особенно с наследственной формой дислипидемии, гипер Лп(а), выраженной гипервязкостью крови |

СГХС - семейная гиперхолестеринемия, Лп(а) - липопротеид(а)

Таблица П7/Г4. Интенсивность терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы

| | |
|--|---|
| Суточная доза ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы высокой интенсивности для ↓ ЛНП ≥ 50% | Суточная доза ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы умеренной интенсивности для ↓ ЛНП от 30% до <50% |
| Аторвастатин(**), 40–80 мг | Аторвастатин(**), 10–20 мг |
| Розувастатин, 20–40 мг | Флувастатин, 80 мг |
| | Питавастатин, 2–4 мг |
| | Розувастатин, 5–10 мг |
| | Симвастатин(**), 20–40 мг |

Таблица П8/Г4. Сводные данные по эффектам гиполипидемических препаратов [149]

| Код АТХ | Препараты и суточные дозы | Липидные эффекты | Побочные эффекты | Примечание |
|--|---|--|--|--|
| C10AA Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы | Ловастатин (20–80 мг) Правастатин (20–40 мг) Симвастатин(**) (20–40 мг) Флувастатин (20–80 мг) Аторвастатин(**) (10–80 мг) Розувастатин (5–40 мг) Питавастатин (1–4 мг) | ЛНП ↓ 20–60% ЛВП ↑ 5–15% ТГ ↓ 7–30% Не-ЛВП ↓ 15–50% | Миалгия Миозит Увеличение сывороточных трансаминаз | Редкие осложнения: рабдомиолиз, снижение когнитивных способностей, развитие СД |
| C10AX Прочие гиполипидемические препараты | Эзетимиб 10 мг | ЛНП ↓ 15–22% ЛВП ↑ 1–2% ТГ ↓ 5–10% Не-ЛВП ↓ 14–19% | Головная боль Боль в мышцах | Эффективен в сочетании с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы |
| C10AX Прочие гиполипидемические препараты | Эволокумаб(**) (140 мг, подкожно, раз в 2 нед./420 мг, подкожно, раз в месяц) Алирокумаб(**) (75 мг, подкожно, раз в 2 нед) | ЛНП ↓ 50–70% ЛВП ↑ 4–7% ТГ ↓ 6–19% Не-ЛВП ↓ 20–50% | Реакция в месте инъекции (5%) | Не влияет на уровень трансаминаз Требуется подкожная инъекция |
| C10AB Фибраты | Фенофибрат(**), 145 мг в сутки | ЛНП ↓ 10-15% ЛВП ↑ 10-20% ТГ ↓ 20-50% Не-ЛВП ↓ 5-19% | Диспепсия Увеличение сывороточных трансаминаз, желчных кислот Миопатия | Возможно ↑ креатинина и гомоцистеина |
| C10AX Прочие гиполипидемические препараты | Этиловые эфиры омега-3 жирных кислот, 2–4 г в сут. | ЛНП ↓ 6% - ↑ 25% ЛВП ↓ 5% - ↑ 7% ТГ ↓ 20–45% Не-ЛВП ↓ 5–14% | Рыбный запах Экзема | Комбинация с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы улучшает постпрандиальный уровень ТГ |

Приложение Г5

Таблица П1/Г5. Цели и задачи для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [50]

| | |
|-----------------------|---|
| Курение | – Отсутствие воздействия табака в любой форме. |
| Диета | – Здоровое питание с низким содержанием насыщенных жиров с акцентом на цельнозерновые продукты, овощи, фрукты и рыбу. |
| Физическая активность | – 3,5-7 ч умеренной физической активности в неделю или 30–60 мин большинство дней в неделю. |
| Антропометрия | – ИМТ 20–25 кг/м ² , окружность талии <94 см (мужчины) и <80 см (женщины). |
| Артериальное давление | <ul style="list-style-type: none"> – <140/90 мм рт.ст. (<130/80 мм рт.ст., если лечение хорошо переносится, но САД не ниже 120 мм рт.ст. – У пациентов старшего возраста (≥65 лет) или с ХБП целевой диапазон САД должен составлять 130-139 мм рт.ст., ДАД <80 мм рт.ст., но не ниже 70 мм рт.ст. |
| ХС ЛНП | <ul style="list-style-type: none"> – Очень высокий риск в первичной или вторичной профилактике: терапевтический режим, при котором достигается снижение уровня ХС ЛНП ≥50% по сравнению с исходным уровнем, а уровень ХС-ЛНП <1,4 ммоль / л (<55 мг/дл). – Если в настоящее время не используются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, то вероятно, потребуется интенсивная терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы с или без эзетимиба. – Высокий риск: схема лечения, при которой достигается снижение уровня ХС ЛНП ≥50% по сравнению с исходным уровнем, а целевой уровень ХС ЛНП составляет <1,8 ммоль / л (<70 мг/дл). – Умеренный риск: |

| | |
|-------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Цель уровень ХС ЛНП <2,6 ммоль / л (<100 мг/дл) - Низкий риск: - Цель уровень ХС ЛНП <3,0 ммоль / л (<116 мг/дл). |
| ХС не-ЛВП* | <p>Поскольку прямое измерение ХС ЛНП имеет ограничение, особенно при метаболическом синдроме, СД, гипертриглицеридемии, то в этих случаях целесообразно использовать ХС не-ЛВП. Вторичные цели ХС не-ЛВП составляют < 2,2; 2,6 и 3,4 ммоль / л (< 85; 100 и 130 мг / дл) для людей с очень высоким, высоким и умеренным риском соответственно.</p> <p>Примерно у 20% пациентов может наблюдаться несоответствие между уровнями ХС-ЛНП и апоВ – апоБелка, содержащегося во всех атерогенных липидных частицах, в том числе ЛНП, ТГ, Лп(а).</p> |
| АпоВ* | <p>Использование показателя АпоВ может быть особенно полезным для оценки риска у людей, где измерение ХС-ЛНП недооценивает эту нагрузку, таких как люди с высокими ТГ, СД, ожирением или имеющим очень низкий уровень ХС- ЛНП [150]. Вторичные цели АпоВ составляют <65, 80 и 100 мг / дл для людей с экстремальным или очень высоким, высоким и умеренным риском, соответственно.</p> |
| Триглицериды | <p>нет цели для снижения, но уровень <1,7 ммоль / л (<150 мг/дл) указывает на более низкий риск, а более высокие уровни указывают на необходимость поиска других факторов риска.</p> |
| Липопротеид(а)** | <p>целевого уровня для данного показателя нет, но уровень Лп (а)> 180 мг / дл указывает на очень высокий риск, Лп (а)> 50 мг/ дл - высокий риск [151]</p> |
| Диабет | <p>гликизированный гемоглобин HbA1c: <7% (<53 ммоль / моль), ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут быть назначены при СД 1 и 2 типа пациентам в возрасте ≤ 30 лет</p> |

* ХС не-ЛВП или апоВ являются хорошими маркерами при метаболическом синдроме и диабете и могут быть вторичной целью терапии:

ХС не-ЛВП -С <2,6 ммоль / л (<100 мг/дл) и апоВ <80 мг/дл желательны для лиц с высоким риском

ХС не-ЛВП <2,2 ммоль / л (<85 мг/дл) и апоВ <65 мг/дл у лиц с очень высоким риском.

Для лиц с очень высоким риском с рецидивирующими ССЗ можно рассмотреть ЦУ ХС не-ЛВП <1,8 ммоль / л (<70 мг/дл) и апоВ <55 мг/дл

Таблица П2/Г5. Лабораторный контроль безопасности и эффективности (показатели, кратность) до и во время гиполипидемической терапии.

| Определение липидов сыворотки крови | |
|---|--|
| Перед назначением гиполипидемической терапии | требуется, как минимум, 2-кратное определение с интервалом 1-12 нед, кроме пациентов с ОКС и относящихся к категории очень высокого риска. |
| После старта гиполипидемической терапии | через 8 (±4) нед до достижения целевого уровня |
| По достижении пациентом целевого уровня липидов | ежегодно (если нет проблем с приверженностью или других причин для более частого контроля). |
| АЛТ и ферменты мышечной ткани | |
| Частота лабораторного контроля АЛТ, АСТ | <ul style="list-style-type: none"> • до начала гиполипидемической терапии • однократно через 8-12 нед от начала гиполипидемической терапии • рутинный контроль в дальнейшем не рекомендован (за исключением появления симптомов возможного поражения печени) • на фоне приема фибратов |
| Действия врача при выявлении повышенного уровня АЛТ на фоне гиполипидемической терапии: | <p>повышение АЛТ < 3 N</p> <ul style="list-style-type: none"> • продолжить гиполипидемическую терапию • повторный контроль АЛТ через 4-6 нед <p>повышение АЛТ ≥ 3 N</p> <ul style="list-style-type: none"> • отмена гиполипидемической терапии, • контроль АЛТ через 4-6 нед после отмены • возобновление гиполипидемической терапии после нормализации АЛТ • при сохранении повышенного уровня АЛТ – поиск других возможных причин повышения АЛТ |
| Мониторинг КФК (креатинфосфокиназы) | <ul style="list-style-type: none"> • до начала терапии • при повышении исходно уровня КФК > 4 N гиполипидемическую терапию не начинать |

| | |
|--|--|
| | <p><i>мониторинг на фоне гипополипидемической терапии:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• рутинно не рекомендован• выполняется при появлении миалгии/мышечной слабости <p><i>факторы риска миопатии/повышения КФК на фоне гипополипидемической терапии:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• пожилой возраст, прием сопутствующей терапии (с возможным неблагоприятным взаимодействием с гипополипидемическими препаратами)• спортсмены• патология печени, почек <p><i>Повышение КФК < 4N:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• при отсутствии симптомов миопатии прием ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы продолжить (при появлении симптомов пациент должен обратиться к врачу для лабораторного определения уровня КФК)• при наличии симптомов миопатии необходим регулярный мониторинг КФК• если симптомы миопатии сохраняются необходимо отменить прием ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы, провести повторную оценку симптомов и уровня КФК через 6 нед после отмены• после исчезновения симптомов и нормализации КФК возобновить назначение ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы в меньшей дозе, с режимом приема через день или 2 раза в неделю• возможна комбинированная гипополипидемическая терапия <p><i>Повышение КФК ≥ 4N:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• оценить показания для назначения ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы <p><i>Повышение КФК >10N:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• отмена ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы• контроль функции почек• мониторинг КФК каждые 2 недели <p><i>Повышение КФК < 10 N, симптомы миопатии отсутствуют:</i></p> |
|--|--|

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • продолжить терапию ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, • мониторинг КФК осуществлять через 2-6 нед <p><i>Повышение КФК < 10 N, симптомы миопатии присутствуют:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • отмена ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы • мониторинг уровня КФК до его нормализации • после нормализации уровня КФК рестарт терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в меньшей дозе • исключение др.причин возможного повышения КФК (физическая нагрузка) • если уровень КФК сохраняется высоким при мониторинге – подтверждение развития миопатии |
| Контроль HbA1c и/или уровня глюкозы плазмы натощак | <ul style="list-style-type: none"> • регулярный мониторинг HbA1c и/или уровня глюкозы плазмы должен проводиться пациентам с высоким риском развития СД и при высокодозной терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы • мониторинг уровня глюкозы плазмы показан пожилым пациентам с метаболическим синдромом, ожирением, признаками инсулинорезистентности |