

Федеральное агентство научных организаций
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»



Научно-исследовательский институт кардиологии

Карпов Р.С., Кошельская О.А., Сушкова А.С., Винницкая И.В., Журавлева О.А.,
Суслова Т.Е., Кравченко Е.С.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по новой медицинской технологии**

**«Выбор оптимальных режимов гиполипидемической терапии у
пациентов с атеросклерозом и его метаболическими факторами
риска»**

Томск 2016

1. ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ

1.1 Аннотация

Настоящая медицинская технология «**Выбор оптимальных режимов гиполипидемической терапии у пациентов с атеросклерозом и его метаболическими факторами риска**» решает проблему оптимизации гиполипидемической терапии у пациентов с атеросклерозом и метаболическими факторами риска путем выбора наиболее рациональной схемы липидснижающей терапии, обеспечивающей не только снижение уровня липопротеинов низкой плотности, но и не имеющей нежелательных эффектов в отношении метаболизма глюкозы/инсулина. Эта проблема обозначена в существующих рекомендациях по коррекции дислипидемий, в которых отсутствуют алгоритмы выбора конкретных гиполипидемических режимов. Разработанная технология не имеет аналогов и прототипов в Российской Федерации и мировой кардиологии. Ее суть заключается в определении индивидуального риска статин-ассоциированных нарушений углеводного метаболизма на основе выделения предикторов роста гликемии при проведении липидснижающей терапии, а именно: гипертриглицеридемии, нарушенного соотношения холестерина атерогенных и антиатерогенных классов липопротеинов и уровня глюкозы натощак. Учет комбинации этих факторов позволяет прогнозировать высокую вероятность реализации потенциального нежелательного воздействия длительной липидснижающей терапии на показатели углеводного метаболизма в виде роста базальной гликемии и увеличения степени инсулинорезистентности. С целью профилактики развития этих нежелательных эффектов липидснижающей терапии у пациентов с сочетанием метаболических факторов риска рекомендуется использовать терапию низкими и средними дозами розувастатина, что индуцирует эффективное снижение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), но обладает нейтральным воздействием на метаболизм глюкозы/инсулина. Разработанная технология обосновывает нерациональность назначения низких доз аторвастатина в комбинации с эзетимибом у пациентов с сочетанием метаболических факторов риска в силу высокого риска роста базальной гликемии, инсулинемии, содержания гликированного гемоглобина и выраженности инсулинорезистентности, несмотря на сопоставимое с действием розувастатина снижение ХС ЛНП. Использование технологии показано пациентам с атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и имеющим сочетание нескольких факторов риска: дислипидемию, ожирение, латентные и манифестные нарушения углеводного метаболизма.

Масштаб новизны технологии (**1 - новая отраслевая технология в мире (открытия, изобретения)**), 2 - новая технология для отрасли в стране, 3 - новая технология для учреждения-исполнителя)

Уровень новизны технологии (1 - радикальная, **2 - улучшающая**)

Метод оказания медицинской помощи (**1 - инвазивный**, 2 - **неинвазивный**)

Информация о внедрении медицинской технологии

Информация о внедрении медицинской технологии	Внедрена в лечебно-диагностический процесс клиники НИИ кардиологии (акт внедрения № 23 от 20.10.2016)
---	---

1.2 Введение

Создание новых методологических подходов и технологий в медицине позволяет улучшить качество жизни и прогноз пациентов. Терапия статинами является важнейшим компонентом первичной и вторичной профилактики атеросклеротических осложнений у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска. В крупных исследованиях и метаанализах последнего десятилетия установлено, что статины способны оказывать диабетогенное воздействие и повышать частоту пограничной гликемии, что, по данным ряда исследований, имеет дозозависимый характер, демонстрирует прямую связь с возрастом пациентов, наличием исходных метаболических факторов риска, чаще реализуется у пожилых, женщин, особенно в возрасте 40–64 лет и при наличии поликистозных яичников, у лиц азиатской расы на фоне приема других классов препаратов, обладающих диабетогенными эффектами. Сообщается об усилении нежелательных эффектов статинов в отношении углеводного метаболизма при использовании их интенсивных режимов и наиболее мощных представителей этого класса в случае большой длительности лечения и на фоне терапии другими препаратами, обладающими диабетогенным потенциалом, предполагая наличие сложных многокомпонентных закономерностей в развитии статин-ассоциированных нарушений углеводного обмена. Эзетимиб в комбинации с умеренной дозой статинов оказывает гиполипидемический эффект, сравнимый с таковым при использовании высокой дозы статинов, тогда как данные о воздействии эзетимиба на состояние углеводного метаболизма противоречивы: в одних исследованиях сообщается об улучшении чувствительности к инсулину на фоне терапии эзетимибом, в других исследованиях установлено ее негативное воздействие на гликемию и инсулинорезистентность. До настоящего времени ни международные, ни национальные рекомендации не отдают каких-либо предпочтений тому или иному режиму липидснижающей терапии с точки зрения его воздействия на обмен глюкозы/инсулина у пациентов с сочетанием метаболических факторов риска, тогда как реализация нежелательных эффектов терапии, снижающей уровень ХС ЛНП, в отношении углеводного обмена и инсулинорезистентности может с течением времени сопровождаться негативными структурно-функциональными изменениями сосудистой стенки и уменьшать благоприятное воздействие этой терапии на прогноз заболевания, о чем сообщается в ряде наблюдательных когортных исследований.

Таким образом, все вышеперечисленные нерешенные проблемы и послужили поводом для разработки настоящей медицинской технологии.

1.3 Область применения

Медицинская технология разработана для решения проблемы оптимизации гиполипидемической терапии у пациентов с атеросклерозом, ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ), имеющих сочетание метаболических факторов риска: дислипидемию, ожирение, латентные и манифестные нарушения углеводного метаболизма путем оценки индивидуального риска статин-ассоциированных нарушений обмена глюкозы и выбора наиболее рациональной схемы липидснижающей терапии, обеспечивающей высокую эффективность в снижении ХС ЛНП и безопасность в отношении контроля гликемии.

1.4 Нормативные ссылки

В настоящем документе использованы ссылки на нормативные документы:

- Правила подготовки нормативных правовых актов федеральных органов исполнительной власти и их государственной регистрации (в ред. Постановлений Правительства РФ от 13.08.1997 г. № 1009, с изменениями от 11.12.1997 г. № 1538, 06.11.1998 г. № 1304, от 11.02.1999 г. № 154, от 30.09.2002 г. № 715, от 07.07.2006 г. № 418, от 29.12.2008 г. № 1048, от 17.03.2009 г. № 242, от 20.02.2010 г. № 336).

- Постановление Правительства Российской Федерации от 15 июня 2009 г. № 477 «Об утверждении Правил делопроизводства в федеральных органах исполнительной власти».

- ГОСТ Р 1.4-2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения».

- ГОСТ Р 1.5-2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Стандарты национальные Российской Федерации. Правила построения, изложения, оформления и обозначения».

- ГОСТ Р 1.1.003-96 «Общие требования к построению, изложению и оформлению нормативных и методических документов системы государственного санитарно-эпидемиологического нормирования. Руководство».

- ГОСТ Р 8.563-96 «Государственная система стандартизации Российской Федерации. Порядок разработки государственных стандартов».

- ГОСТ Р 8.010-99 «Государственная система обеспечения единства измерений. Методики выполнения измерений. Основные положения».

1.5 Определения, обозначения, сокращения

АГ	артериальная гипертензия
ДЛП	дислипидемия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
СД 2	сахарный диабет типа 2
ТГ	триглицериды

ХС ЛНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС ЛВП	холестерин липопротеинов высокой плотности

1.6 Показания и противопоказания к использованию метода

1.6.1 Показания

Пациенты, нуждающиеся в проведении терапии статинами, имеющие высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений: больные ИБС со стабильной стенокардией напряжения и наличием сочетания метаболических нарушений: дислипидемией (ДЛП), латентных или манифестных нарушений углеводного обмена, ожирения; пациенты с сахарным диабетом типа 2 (СД 2) с более чем 1 фактором риска и/или органами поражениями, пациенты с АГ и 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по SCORE более 5%.

1.6.2 Противопоказания

Абсолютными противопоказаниями для применения разработанной медицинской технологии являются состояния, при которых противопоказано проведение липидснижающей терапии, а именно: заболевания печени в активной фазе (с уровнем трансаминаз крови, более чем в 3 раза превышающих верхнюю границу нормы), беременность и лактация, индивидуальная непереносимость статинов, выраженные нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), миопатия.

Относительные противопоказания для применения разработанной медицинской технологии: гипертриглицеридемия более 4.5 ммоль/л, вторичная дислипидемия на фоне заболеваний почек, курение (в случае употребления более 5 сигарет в сутки), одновременный прием циклоспорина, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, возраст старше 70 лет, сепсис, алкоголизм, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения, неконтролируемая эпилепсия, предрасположенность к миопатии, обширные хирургические вмешательства.

1.7 Методика проведения технологии «Выбор оптимальных режимов гиполипидемической терапии у пациентов с атеросклерозом и его метаболическими факторами риска»

1.7.1 Последовательность осуществления медицинской технологии

Перед назначением терапии статинами у пациентов, имеющих высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск, необходимо оценить индивидуальный риск ассоциированных со снижением ХС ЛНП нарушений метаболизма глюкозы/инсулина. Для оценки этого риска у всех пациентов, нуждающихся в проведении терапии статинами, и в обязательном порядке у пациентов с метаболическими факторами рисками и их сочетанием: сахарным диабетом типа 2, нарушением толерантности к углеводам, ожирением, АГ, наследственной предрасположенностью к развитию сахарного диабета следует провести исследование содержания в крови триглицеридов, гликемии натощак и соотношения холестерина атерогенных и антиатерогенных классов липопротеинов (ХС ЛНП/ХС ЛВП). При исходно повышенном уровне

триглицеридов крови (более 2,12 ммоль/л), нормальном содержании базальной гликемии (не выше 5,8 ммоль/л) и наличии нарушенного соотношения концентрации холестерина атерогенных и антиатерогенных липопротеинов (ХС ЛНП/ХС ЛВП более 4,09) имеет место повышенный индивидуальный риск статин-ассоциированных нарушений углеводного обмена, существенно возрастает вероятность роста гликемии в ходе проведения липидснижающей терапии.

У пациентов с высоким индивидуальным риском развития ассоциированных со снижением ХС ЛНП нарушений метаболизма глюкозы наиболее рациональной схемой лечения является назначение розувастатина в низких и умеренных дозах (5-20 мг/сутки) в силу оптимального соотношения гиполипидемическая эффективность/метаболическая безопасность. Две другие схемы лечения, основанные на титрации дозы аторвастатина и низких дозах аторвастатина в комбинации с эзетимибом, у пациентов с индивидуально высоким риском развития нежелательного эффекта этой терапии в отношении метаболизма глюкозы/инсулина, не являются рациональными, поскольку рост гликемии в дальнейшем может обусловить негативные структурно-функциональные изменения сосудистой стенки и уменьшить благоприятное влияние снижения уровня ХС ЛНП на сердечно-сосудистый прогноз.

1.7.2 Материально-техническое обеспечение новой медицинской технологии предполагает использование следующего расходного материала:

- Определение базальной гликемии глюкозооксидазным методом на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 60i.
- Определение содержания триглицеридов крови с использованием наборов фирмы «ДДС» (Россия).
- Контрольные сыворотки фирмы «DiaSys Diagnostic Systems» (Германия).

Список используемых лекарственных препаратов

- Розувастатин (Мертенил), Гедеон Рихтер, Венгрия; № гос. рег. ЛСР-000278, 18.08.2014.
- Эзетимиб (Эзетрол), Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия; № гос. рег. П N015754/01, 9.09.2014.
- Аторвастатин (Аторис), КРКА, д.д., Ново место, Словения, № гос. рег. ЛП-001644, 12.04.2012.
- Аторвастатин (Атомакс), ОАО "Нижегородский химико-фармацевтический завод", Россия, № гос. рег. ЛС-001346, 25.09.2014.

1.8 Осложнения и способы их устранения

Возможно развитие побочных эффектов на прием вышеуказанных препаратов:

- Розувастатин: кожный зуд, сыпь, крапивница, ангионевротический отёк, головокружение, головная боль, астенический синдром, бессонница, изменение настроения, полинейропатия, потеря памяти, запор, боли в животе, тошнота, панкреатит, гепатит, миалгия, миопатия (включая миозит), рабдомиолиз,

артралгия, гематурия, протеинурия, повышение активности печеночных трансаминаз.

- Эзетимиб: головная боль, боль в животе, диарея, ангионевротический отек, кожная сыпь.

- Аторвастатин: головная боль, головокружение, астенический синдром, бессонница или сонливость, кошмарные сновидения, амнезия, парестезии, депрессия, гиперестезия, нарушение аккомодации, мигрень, постуральная гипотензия, повышение артериального давления, анемия, лимфаденопатия, тромбоцитопения, тошнота, изжога, запор или диарея, метеоризм, гастралгия, дисфагия, гепатит, печеночная колика, панкреатит, холестатическая желтуха, повышение активности «печеночных» трансаминаз, судороги мышц ног, миозит, миопатия, артралгии, миалгия, рабдомиолиз, алопеция, потливость, экзема, кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, гипергликемия, гипогликемия, повышение сывороточной КФК, альбуминурия, повышение активности печеночных трансаминаз.

При развитии вышеописанных побочных эффектов на прием препаратов необходима отмена препарата. В нашей работе переносимость терапии была хорошей, все включенные в исследование пациенты закончили планируемые этапы лечения. Ни в одной из лечебных групп не регистрировалось превышения печеночных трансаминаз выше трех верхних границ и креатинфосфокиназы выше 5 верхних границ, а также других значимых побочных эффектов.

1.9 Заключение

Настоящая медицинская технология направлена на решение проблемы оптимизации гиполипидемической терапии у пациентов с атеросклерозом и метаболическими факторами риска путем оценки индивидуального риска статин-ассоциированных нарушений углеводного обмена и обоснования выбора наиболее рациональной схемы липидснижающей терапии, обеспечивающей высокую степень снижения ХС ЛНП и исключаящей реализацию нежелательных эффектов в отношении метаболизма глюкозы/инсулина. Оценка индивидуального риска статин-ассоциированных нарушений углеводного обмена проводится на основе определения перед назначением липидснижающей терапии базальной гликемии, содержания в крови триглицеридов и соотношения между концентрацией холестерина антиатерогенных и атерогенных классов липопротеинов перед липидснижающей терапией. Повышенный индивидуальный риск нежелательных метаболических эффектов этой терапии и высокая вероятность роста базальной гликемии и инсулинорезистентности имеют место в случае сочетания следующих факторов: гипертриглицеридемии, нормального уровня базальной гликемии и атерогенного профиля ДЛП, когда величина ХС ЛНП/ХС ЛВП составляет более 4,09. С целью профилактики развития этих нежелательных эффектов липидснижающей терапии у пациентов из группы риска рекомендуется использовать низкие и средние дозы розувастатина, способствующие эффективному снижению ХС ЛНП, но обладающие нейтральным воздействием

на метаболизм глюкозы/инсулина. Данная технология не имеет аналогов в Российской Федерации и мировой кардиологии, а ее широкое применение может способствовать повышению эффективности и безопасности длительной терапии статинами, существенному улучшению показателей сердечно-сосудистой заболеваемости в группе пациентов с ДЛП, атеросклерозом и сочетанием метаболических факторов риска, а также оказывать значительный экономический эффект.

1.10 Библиография

<p>Библиографические данные методических рекомендаций по применению новой медицинской технологии, научных публикаций, связанных с разработкой данной медицинской технологии (при наличии)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Кошельская О.А., Сушкова А.С. Влияние полугодовой терапии атомаксом (аторвастатином) на состояние липидтранспортной функции крови и маркеров воспаления у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска // Кардиология и ревматология. – 2009. - № 1-2. - С. 19-24. 2. Кошельская О.А., Сушкова А.С., Сулова Т.Е. и др. Длительная терапия аторвастатином у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом: влияние на гликемию и локальную сосудистую жесткость. // Сердце. – 2013. - Т. 12, № 4. - С. 223–229. 3. Карпов Р.С., Кошельская О.А. Терапия статинами и риск развития сахарного диабета: дискуссия продолжается. // Consilium Medicum. – 2015. - Т. 17, № 1. - С. 28-35. 4. Кошельская О.А., Винницкая И.В., Конько Т.Ю. и др. Сравнительное рандомизированное исследование по оценке влияния длительной терапии розувастатином в сочетании с комбинацией аторвастатина и эзетимиба на показатели углеводного обмена и уровень адипокинов у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом // Кардиология. – 2015. - Т. 55, № 3. - С. 39-46.
---	---

2. ТРЕБОВАНИЯ К МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ, В КОТОРУЮ БУДЕТ ОСУЩЕСТВЛЯТЬСЯ ВНЕДРЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Наличие лицензии на осуществление медицинской деятельности с указанием перечня работ (услуг), составляющих медицинскую деятельность, для оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи; специализированной медицинской помощи; высокотехнологичной медицинской помощи в стационарных условиях и в условиях дневного стационара. Должна включать в себя профилактику, диагностику и лечение заболеваний и состояний, требующих использования лабораторных методов исследования, а также медицинскую реабилитацию по профилю «кардиология», «терапия» и «эндокринология».

3. ТРЕБОВАНИЕ К КАДРОВОМУ СОСТАВУ

Медицинская технология предназначена для врачей-терапевтов, кардиологов, эндокринологов медицинских учреждений кардиологического, терапевтического и диабетологического профиля.

**4. ТРЕБОВАНИЯ К ОСНАЩЕНИЮ И ИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ,
НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ УСПЕШНОГО ВНЕДРЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ ЗА
ПРЕДЕЛАМИ ОРГАНИЗАЦИИ-РАЗРАБОТЧИКА ТЕХНОЛОГИИ**

Для внедрения технологии необходима биохимическая лаборатория, позволяющая провести анализ показателей липидного и углеводного обменов.