



# Национален център по обществено здраве и анализи

---

**Д-р Светослав Валентинов Ценов**

**МЕДИКО-СОЦИАЛНА ЗНАЧИМОСТ  
НА ФАМИЛНАТА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ В  
БЪЛГАРИЯ**

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОНС «ДОКТОР»  
ПО НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ  
«СОЦИАЛНА МЕДИЦИНА И ЗДРАВЕН МЕНИДЖМЪНТ»**

Научни ръководители:

Проф. д-р Пламен Димитров, д. м.

Доц. маг. фарм. Евгени Григоров, д. м.

гр. СОФИЯ, 2019 г.

## Съдържание

КРАТКО ИЗЛОЖЕНИЕ (резюме) на дисертационния труд .....	8
1. УВОД .....	10
1.1 История на заболяването .....	10
1.2 Хиперлипидемия и атеросклероза .....	12
1.2.1 Синтез на холестерола .....	14
1.2.2 Абсорбция на холестерола .....	14
1.2.3 Чернодробен ефлукс на холестерола .....	15
1.2.4 Инфлукс на холестерола.....	16
1.2.5 Обратно транспортиране на холестерола (RCT).....	16
1.2.6 Екскреция на жлъчни киселини .....	16
1.3 Хиперлипидемия и риск от сърдечно-съдово заболяване.....	18
1.3.1 Пациенти с най-висок риск за сериозно сърдечно- съдово събитие .....	24
1.3.2 Пациенти с Вторична превенция .....	47
1.4 Тежест на сърдечно-съдовите заболявания .....	49
1.4.1 Тежест за пациента .....	49
1.4.2 Икономическа тежест .....	50
2. <i>СЪВРЕМЕННО ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ХИПЕРЛИПИДЕМИЯ</i> .....	53
2.1 Ползи от понижаването на LDL-C .....	53
2.2 Настоящи терапевтични алтернативи.....	55
2.2.1 Статини .....	55
2.2.2 Езетимиб .....	56
2.3 Клинични ръководства за лечение на хиперлипидемия .....	56
2.3.1 Ръководства на Европейското дружество по кардиология и Европейското дружество по атеросклероза .....	57
2.3.2 Препоръки за лечение на Фамилна Хиперхолестеролемия .....	60
2.3.3 Препоръки за лечение на други групи с много висок риск .....	63
3. НЕУДОВЛЕТВОРЕНИ МЕДИЦИНСКИ ПОТРЕБНОСТИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ВИСОК РИСК .....	64
3.1 Неудовлетворени потребности от статини .....	65
3.1.1 Недостатъчна ефективност за понижаване на LDL- C .....	65

3.2	Субоптимално лечение на LDL-C при фамилна хиперхолестеролемия.....	66
3.3	Обобщение на неудовлетворените медицински потребности.....	69
4.	PCSK9 инхибитори .....	70
5.	БЪДЕЩИ НАСОКИ.....	82
6.	ЦЕЛ.....	84
7.	ХИПОТЕЗА.....	84
8.	ЗАДАЧИ.....	84
9.	МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	85
10.	АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ .....	86
10.1	Резултати от регистъра на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия в България .....	86
10.2	Резултати от проучването на клиничната и икономическа стойност от понижаването на LDL-C .....	117
11.	ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ .....	130
12.	ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ.....	134
13.	ПОТЕНЦИАЛНИ ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД .....	136
14.	БИБЛИОГРАФИЯ.....	138

## Списък на съкращенията

Термини	Определения
<b>AHRQ</b>	Agency for Healthcare Research and Quality <i>Агенция за здравни изследвания и качество</i>
<b>ApoA1</b>	Apolipoprotein A1 <i>Аполипопротеин А1</i>
<b>ApoB</b>	Apolipoprotein B <i>Аполипопротеин В</i>
<b>ACS</b>	Acute coronary syndrome <i>Остър коронарен синдром</i>
<b>ALT</b>	Alanine transaminase <i>Аланин трансaminaза</i>
<b>AST</b>	Aspartate transaminase <i>Аспартат трансaminaза</i>
<b>CAD</b>	Coronary artery disease <i>Коронарна болест на сърцето</i>
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <i>Канадска агенция за лекарства и технологии в здравеопазването</i>
<b>CERHEUS</b>	CEntralized Pan-European survey on tHE Under-treatment of hypercholeSterolaemia <i>Централизирано общоевропейско проучване за недостатъчното лечение на хиперхолестеролемия</i>
<b>CHD</b>	Coronary heart disease <i>Ишемична болест на сърцето (ИБС)</i>
<b>CI</b>	Confidence interval <i>Доверителен интервал</i>
<b>CK</b>	Creatine kinase <i>Креатинкиназа</i>
<b>CKD</b>	Chronic kidney disease <i>Хронично бъбречно заболяване (ХБЗ)</i>
<b>CRD</b>	Centre for Reviews and Dissemination <i>Център за рецензии и разпространение на информация</i>
<b>CV</b>	Сърдечно-съдов
<b>ССЗ</b>	Сърдечно-съдово заболяване (ССЗ)
<b>CTTC</b>	Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration <i>Програма за сътрудничество при изследване на холестероловата терапия</i>
<b>ECC3</b>	Established cardiovascular disease

<b>Термини</b>	<b>Определения</b>
	<i>Установено сърдечно-съдово заболяване</i>
<b>ENHANCE</b>	The Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression <i>Езетимиб и Симвастатин при хиперхолестеролемиа увеличават регресията на атеросклерозата</i>
<b>ESC/EAS</b>	European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society <i>Европейско дружество по кардиология/Европейско дружество по атеросклероза</i>
<b>EU</b>	<i>Европейски съюз</i>
<b>EUROSPIRE</b>	European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events <i>Обзор Дейности в Европа, насочени към Вторична Превенция чрез Интервенция за Намаляване на Инциденти</i>
<b>FAS</b>	Full analysis set <i>Пълен набор за анализ</i>
<b>FH</b>	<i>Фамилна хиперхолестеролемиа</i>
<b>HDL-C</b>	<i>Холестерол в липопротеини с висока плътност</i>
<b>HeFH</b>	<i>Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа</i>
<b>HF</b>	<i>Сърдечна недостатъчност (CH)</i>
<b>HoFH</b>	<i>Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа</i>
<b>HPS</b>	Heart Protection Study <i>Проучване върху Сърдечната Протекция</i>
<b>HR</b>	Hazard ratio <i>Коефициент на риск</i>
<b>HRQOL</b>	Health-related quality of life <i>Свързано със здравето качество на живот</i>
<b>HTA</b>	Health technology assessment <i>Оценка на здравни технологии</i>
<b>IAS</b>	International Atherosclerosis Society <i>Международно дружество по атеросклероза</i>
<b>IMPROVE-IT</b>	IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial <i>Подобрено Намаляване на Неблагоприятните Резултати: Международно Проучване върху Ефикасността на Vytorin</i>
<b>IP</b>	<i>Изпитван лекарствен продукт</i>
<b>JETF</b>	Joint European Task Force

<b>Термини</b>	<b>Определения</b>
	<i>Съвместна европейска група за действие</i>
<b>JUPITER</b>	Justification For The Use Of Statins In Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin <i>Обосновка за Употребата на Статини в Профилактиката: Интервенционално Проучване за Оценка на Розувастатин</i>
<b>LDL-C</b>	<i>Холестерол в липопротеини с ниска плътност</i>
<b>LDLR</b>	<i>LDL рецептор</i>
<b>Lp(a)</b>	<i>Липопротеин(а)</i>
<b>MI</b>	<i>Миокарден инфаркт (МИ)</i>
<b>NCEP ATP III</b>	National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) <i>Експертен панел на Националната програма за обучение по холестерола относно откриване, оценка и лечение на високия холестерол в кръвта при възрастни (панел III за лечение на възрастни)</i>
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence <i>Национален институт по здравеопазване и добра клинична практика</i>
<b>Non-HDL-C</b>	Не-високо плътностен холестерол
<b>OLE</b>	Open-label extension <i>Отворено, разширено проучване</i>
<b>OR</b>	Odds ratio <i>Съотношение на шансовете</i>
<b>PAD</b>	<i>Периферна артериална болест</i>
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee <i>Консултативен комитет за фармацевтични ползи</i>
<b>PCI</b>	<i>Перкутанна коронарна интервенция</i>
<b>PCSK9</b>	<i>Пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9</i>
<b>PICO</b>	Patient Intervention Comparison Outcome <i>Резултат от сравняване на интервенции при пациента</i>
<b>PRISMA</b>	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses <i>Предпочитани отчетни показатели за систематични прегледи и мета-анализи</i>
<b>PROVE IT-TIMI 22</b>	Pravastatin Or Atorvastatin Evaluation And Infection Therapy: Thrombolysis In Myocardial Infarction 22

<b>Термини</b>	<b>Определения</b>
	<i>Оценка на правастатин или аторвастатин и терапия на инфекция: Тромболиза при миокарден инфаркт 22</i>
<b>Q2W</b>	<i>Веднъж на 2 седмици</i>
<b>QM</b>	<i>Веднъж месечно</i>
<b>RCT</b>	<i>Рандомизирано контролирано изпитване</i>
<b>REACH</b>	<i>REduction of Atherothrombosis for Continued Health Намаляване на атеротромбозата за продължително здраве</i>
<b>SAMS</b>	<i>Statin-associated muscle symptoms Мускулни симптоми, свързани с употребата на статини</i>
<b>SC</b>	<i>Подкожно</i>
<b>SCORE</b>	<i>Systematic Coronary Risk Estimation Систематична Оценка на Коронарния Риск</i>
<b>SI</b>	<i>Непоносимост към статини</i>
<b>SLR</b>	<i>Systematic literature review Систематичен преглед на литературата</i>
<b>SMQ</b>	<i>Стандартно запитване по MedDRA</i>
<b>SOC</b>	<i>Стандартно лечение</i>
<b>TC</b>	<i>Общ холестерол</i>
<b>TIA</b>	<i>Преходна исхемична атака</i>
<b>TNT</b>	<i>Treating to New Targets Лечение до нови прицелни стойности</i>
<b>UA</b>	<i>Нестабилна стенокардия</i>
<b>ULN</b>	<i>Горна граница на нормата (ГГН)</i>
<b>VLDL-C</b>	<i>Холестерол в липопротеини с много ниска плътност</i>
<b>WHO</b>	<i>Световна здравна организация (СЗО)</i>

## КРАТКО ИЗЛОЖЕНИЕ (РЕЗЮМЕ) НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са значителен здравен проблем в европейските страни, включително за България. Всяка година, исхемичната болест на сърцето (ИБС), вид коронарна болест на сърцето (CAD) е отговорна за 1,8 милиона смъртни случая (20% от всички смъртни случаи) в Европа. В България, заболяванията на кръвоносната система (включително исхемична болест на сърцето и мозъчно-съдова болест) причиняват повече от 71 000 смъртни случая годишно (66% от всички смъртни случаи). През 2014 г. в тази страна са отчетени 197 смъртни случая на ден, дължащи се на ССЗ.

Масабни епидемиологични проучвания показват, че повишеният холестерол в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) е основна причина за сърдечно-съдов риск. Допълнителни изследвания показват, че нивата на LDL-C се регулират предимно от клетъчни LDL рецептори (LDLRs) и техни компоненти, като например пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9). Установено е, че мутации в гена на PCSK9, които повишават или потискат активността на LDLR, повлияват общия сърдечно-съдов (CV) риск на индивида.

Фамилната хиперхолестеролемия (FH) е сериозно, наследствено заболяване, характеризиращо се с постоянно повишени нива на LDL-C от раждането. Засегнатите индивиди са със значително повишен риск от основни CV събития, например миокарден инфаркт (МИ) или инсулт, като при тях често се установява клинично доказано сърдечно-съдово заболяване от ранна възраст. Клиничните практически указания, публикувани от Европейското дружество по кардиология (ESC)/Европейското дружество по атеросклероза (EAS) силно препоръчват терапевтични интервенции за контрол на LDL-C при пациенти с повишени нива на LDL-C и при пациенти с най-висок риск от ССЗ. След промените в начина на живот, статините се считат за крайъгълен камък на терапията. Налични са и други липид-модифициращи терапии, но те са с ограничена ефективност и не се реимбурсират, както и не са широко използвани в България. Много от пациентите с FH не са в състояние да постигнат значително намаляване на LDL-C със статини, защото статините не са достатъчно ефективни дори в максималната дневна доза или пациентите имат непоносимост към статини или противопоказания за употребата им. Следователно, липсата на ефективни или клинично подходящи възможности за лечение поставя пациентите с FH в най-висок риск от тежко CV събитие, поради експозицията през целия им живот на хронично високи нива на LDL-C.

В периода 2017-2018 година съвместно с Дружество на кардиолозите в България е положено началото на регистър на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия в България – първи такъв по рода си за страната. Пациентите са оценявани използвайки на Dutch Lipid Clinical Network Criteria. Същевременно, отчитайки актуални тенденции, свързани с определяне на сърдечно-съдовия риск, са събрани данни, с отношение към риска от възникване на сърдечно-съдов инцидент. Основните наблюдавани параметри са следните:

- Възраст, пол, височина, тегло, BMI
- Анамнеза за хиперхолестеролемия
- Клинични критерии на Dutch Lipid Network
- Рискови фактори за развитие на сърдечно-съдово заболяване – диабет, миокарден инфаркт инсулт, периферна съдова болест, тютюнопушене
- Лабораторни показатели – общ холестерол, LDL, HDL, триглицериди
- Съпътстващо антилипемично лечение – вид и продължителност
- Прицелна стойност на LDL и постигането и във времето
- Наличие на хипертония и евентуално лечение
- Противопоказания за прием на антилипемично лечение

Основна цел на създадената база данни на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия в България е определяне на структурата на популацията със заболяването по отношение на отделните диагностични показатели, рискови фактори, съпътстващи заболявания, терапевтично поведение. Важно е и проследяване в динамика на заболяването, както и определяне на риска от развитие на сърдечно-съдово заболяване. Ключов момент в случая е дефиниране на връзката между основните рискови фактори, тежестта на заболяването и резултата за пациента.

Основен фактор за поставяне на диагнозата фамилна хиперхолестеролемия в България, както и в световен мащаб е нивото на LDL-C. Наличието на генетична диагноза, както и установяването на сухожилни ксантоми и аркус корнеалис, независимо от високия прогностичен характер за поставяне на дефинитивна диагноза се наблюдават много рядко в популацията на пациенти са фамилна хиперхолестеролемия. От друга страна, отчитането на фамилна анамнеза за сърдечно-съдово заболяване, както и преждевременното развитие на такова в изследвания индивид, стават все по-важни показатели, както в диагностично отношение, така и с оглед на последващо лечение.

## 1. УВОД

### 1.1 История на заболяването

Откриването на холестерола датира отпреди двеста години, но едва през 1913 г. Николай Аничков открива връзката между високите нива на холестерол и атеросклеротичните плаки, причинявайки артериосклеротични съдови лезии при зайци, като им дава пречистен холестерол. Липопротеините са описани за първи път през 1929 г. от Михаел Макбьоф (Michael Macheboeuf) в неговата докторска дисертация. Той отделя липопротеин във фракция от конска плазма чрез утаяване с амониев сулфат. Фракционирането, което той описва, е най-вероятно HDL (липопротеин с висока плътност), но по това време все още не съществува номенклатура обособяваща липопротеините на такива с висока и ниска плътност. (1)

През 1938 г. норвежкият клиницист Карл Мюлре (Karl Muller) пръв описва FH като „вродена грешка на метаболизма“, която води до повишени нива на холестерол в кръвта и риск от развитие на миокарден инфаркт в ранна възраст. Той описва пациенти със сухожилни ксантоми и симптоми на исхемична болест на сърцето. Muller изследва 17 семейства, в които 68 от 76 членове са показали признаци на сърдечно-съдово заболяване, въз основа на което е направено предположението за наследствено заболяване с автозомно доминантна характеристика. Отбелязано е, че наблюдаваните пациенти са имали нива на холестерол между 4-15mmol / L. (2)

По-късно, през Втората световна война, изследовател от Харвард на име Джон Онкли (John Oncley) използва процедура, наречена Sohn фракциониране на плазмата, за изолиране на фактори на кръвосъсирването. Целта е била хемотрансфузия на ранени войници. Комбинирането на фракционирането на Sohn и електрофореза Oncley използва за отделяне на липопротеините и първоначалната класификация се основава на база тяхната миграция с глобулините. (3) Ето защо фракция мигрираща с бета глобулините е наречена бета липопротеин, с алфа глобулините – алфа липопротеин и пребета пред бета глобулините.

Джон Гофман (John Gofman) и колектив от Университета на Калифорния в Бъркли е пионер в техниката на ултрацентрифугиране за отделяне на липопротеините. Тази процедура се основава на тяхната скорост на флотация в солеви разтвори в ултрацентрифуга. Колкото по-липидна е фракцията, толкова по-бързо ще плава. (4)

Гофман измерва флотационните коефициенти, което определя терминологията „ниска плътност“ и „висока плътност“. Оказва се, че високата

плътност, свързана с алфа липопротеините, ниската плътност, корелирана с бета липопротеините, и много ниската плътност с пребета липопротеините. Всъщност така получаваме номенклатурата на „Аро В“ и „Аро А“ протеините или аполипопротеините, свързани с всяка фракция. Тогава Gofman прави наблюдения, че хората, с по-високи нива на бета липопротеините, или на липопротеините с ниска плътност, са имали по-чести коронарни заболявания и тези с по-високи нива на HDL са имали по-малко коронарни събития. (5)

Развитието на познанието за холестерола и свързаните с него заболявания продължава с откритията през 1964 г. на д-р А. Хачадурян (A. Khachadurian) от Американския университет в Бейрут показва, че FH съществува в две форми: по-малко тежка хетерозиготна форма и по-тежка хомозиготна форма.

В средата на 1960 г. д-р Хачадуриан анализира няколко ливански семейства с хиперхолестеролемия и категоризира резултатите в 3 категории: Хомозиготна хиперхолестеролемия, Хетерозиготна (доминантна) хиперхолестеролемия (ADH), Хетерозиготна (рецесивна) хиперхолестеролемия (ARH). (6)

През 1971 г. Акира Ендо (Akira Endo) започва да изследва начин за инхибиране на HMG-CoA редуктазата, ензима, ограничаващ скоростта на биосинтеза на холестерола. Негово откритие са и активните съединения в щам *Penicillium citrinum* които влияят на реакцията. (7)

Едно от най-големите открития в областта на метаболизма на холестерола, етиологията и патофизиологията на дислипидемиите правят Brown и Goldstein, които през 1974 г. откриват е, че клетъчното поглъщане на LDL изисква наличието на LDL-рецепторите. Ако липсват, нивата на LDL в плазмата се повишават до 20-25mmol/l. (8) Браун (L. Brown) и Голдщайн (Goldstein) също така установяват, че мутациите в LDLR гена причиняват хиперхолестеролемия, като тези мутации имат доминантен характер, което обяснява тяхната наследствена характеристика. През 1985 г. те получават Нобелова награда по физиология и медицина. (9)

През следващите десетилетия са установени и множество други мутации, които водят до промени в холестеролния метаболизъм и до фамилна хиперхолестеролемия. Скот Грънди (Scott Grundy) и Глория Вега (Gloria Vega) откриват втора генна мутация, която засяга нивата на плазмения холестерол, а именно аполипопротеин В, открит на мембраната на LDL. (10) През последните години с откритието на PCSK9 през 2003 г., изследването на тази част от липидния метаболизъм дава нови насоки в развитието на концепцията за фамилната хиперхолестеролемия. (11)



Фигура 1 Структура на PCSK9

## 1.2 Хиперлипидемия и атеросклероза

Хиперлипидемията има добре документирана роля в развитието на атеросклерозата. Това е нарушение на липидния метаболизъм, което се характеризира с абнормно повишаване на холестерола, триглицеридите и липопротеините в кръвта. (12)

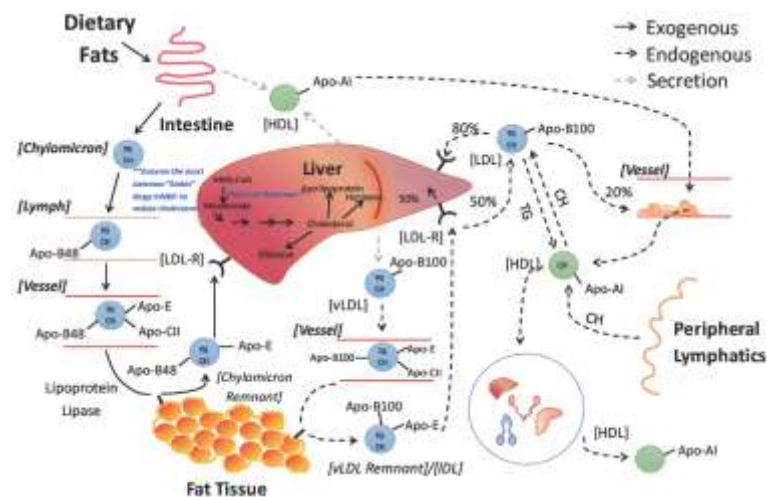
Холестеролът е изолиран за първи път от жлъчни конкременти през 1789 г. по време на Френската революция и оттогава е предмет на обширни изследвания. В днешни дни има много информация за неговата структура, функция и значение за развитието на болести. (13)

Холестеролът е съществен компонент от образуването на клетъчна бариера и сигналната клетъчна трансдукция (14)(15), която регулира мембранната флуидност и взаимодейства с други липиди и протеини. (16) В допълнение холестеролът оказва влияние върху биофизичните свойства на мембраната, като повишава липидния латерален порядък и намалява мембранната флуидност, и впоследствие върху мембранната пропускливост. (17)

Холестеролът може да регулира и функцията на много протеини посредством пряко взаимодействие с тях или непряко чрез влиянието си върху мембранната флуидност. Сред протеините, взаимодействащи с холестерола, са протеините, използващи холестерол като субстрат (ацил-коензим А ацил-трансфераза (ACAT)), (18) протеините, нуждаещи се от богати на холестерол среди за ефективно взаимодействие с мембраната

(холестерол-зависими цитолизини), (19) протеините със стерол-свързващи домени (активиращи сегментацията протеини (SCAP) или хидроксиметилглутарил-коензим А редуктаза (HMG-CoA редуктаза) (20)(21), протеините с домейн на аминокиселините за разпознаване на холестерол (CRAC) и много други. (22) Холестеролът е и прекурсор на много стероидни молекули като жлъчни соли, стероидни хормони и витамини. Жлъчните соли се синтезират в черния дроб и се използват като високоефективни детергенти, позволяващи разтваряне на липидите. (23) Що се отнася до хормоните, холестеролът е прекурсор на пет основни класа стероидни хормони: прогестагени, глюкокортикоиди, минералкортикоиди, андрогени и естрогени. (24)

Витамин D също е извлечена от холестерол молекула със сериозно влияние върху метаболизма на калция и фосфора. (25) Комплексните функции, медирирани от холестерола, ведно с ролята му като прекурсор и участието му в метаболитните пътища, изискват координирана входна и изходна регулация за постигане на холестеролна хомеостаза. Това е от съществено значение, за да се избегне вредното свръх натрупване и аномално отлагане на холестерола в организма, което предотвратява заболявания, причинявани от срив в холестеролния метаболизъм.



Фигура 2 Метаболизъм на холестерола; Адаптирано от: Yipin Han, Monte S. Willis. *The Role of PCSK9 in Lipid Metabolism: Clinical Relevance to Treating Cardiac Disease*. Journal of Cardiology and Therapy, 2015 (26)

### 1.2.1 Синтез на холестерола

Клетъчният холестерол се получава основно от два източника: холестерол от храната или вътреклетъчно синтезиран холестерол. Почти всички тъкани имат способността за *de novo* синтез на холестерол; въпреки това черният дроб произвежда по-голямата част от общия холестерол в организма. *De novo* синтезът е строго регулиран процес, при който няколко протеини имат важна роля в зависимост от конкретните изисквания. Поради това, когато нивата на вътреклетъчния холестерол надвишат физиологичните нужди, се инхибират стерол-регулирущите елемент-свързващи протеини (SREBP) в ендоплазмения ретикулум (ER). SREBP са специални стеролни сензори в клетката и тяхното активиране стимулира транскрипцията на HMG-CoA редуктаза (ограничаващия ензим на холестеролния синтез) и едновременно активира мевалонатния път (MVA) за увеличаване на вътреклетъчния холестеролен синтез. Холестеролът се синтезира в ендоплазмения ретикулум чрез процес от 19 етапа, след това се секретира в цитоплазмата, където може да бъде разпределен или съхраняван под формата на холестеролни естери (CE) в липидните капчици след неговата естерификация от ACAT. (27)

### 1.2.2 Абсорбция на холестерола

Холестеролът има два основни източника – абсорбирания с храната и *de novo* синтезирания. Холестеролът, свободните мастни киселини (FFA) и триглицеридите са основните липиди, идващи от храната, като те се абсорбират в червата. (28) Абсорбцията на холестерола от ентероцитите не е ефективен процес и за правилното му усвояване холестеролът трябва да бъде емулгиран от жлъчните киселини. Емулгирането на жлъчни киселини генерира мицели от холестерол и жлъчни киселини, които могат да преминат в червата. Там чревните липази хидролизират холестероловите естери до свободен холестерол, който се поема от ентероцитите чрез C1-подобен 1 (NPC1L1) Ниман-Пик протеин. NPC1L1 има място за свързване на холестерол в N-крайния си домен, изложен на извънклетъчното пространство, и C-краен домен, свързан с мембраната. Взаимодействието на свободен холестерол с N-крайния домен на NPC1L1 стимулира преустройството във вътреклетъчния домен на протеина, който освобождава YVNXXF-съдържащата зона от мембраната към цитозола. След попадането в цитозола следва свързване с Numb, клатрин-адапторен протеин, и се стимулира въвеждането на комплекса холестерол-NPC1L1-Numb от покрити с клатрин ями. (29)

След въвеждането, свободният холестерол се доставя в ендоплазмения ретикулум, където се транспортира обратно в чревния лумен чрез стеролини (ABCG5/8) или отново се естерифицира от ACAT. В процеса на натрупване на липопротеини активността на микрозомалния триглицериден трансферен протеин (MTP) е от съществено значение. Ново синтезираните хиломикрони се секретират в лимфата и се транспортират през лимфната система до гръдния канал, където богатата на хиломикрони лимфа преминава в кръвта през лявата подключична вена. След това циркулиращите в кръвта хиломикрони взаимодействат с липопротеиновите липази (LPL) на периферните тъкани, предимно на мастната и мускулната тъкан, където LPL са силно изразени. ApoC-II на хиломикроните активира LPL, което води до хидролиза на триглицериди. Освободените мастни киселини активно се усвояват от адипоцитите и мускулните клетки през транспортерите на мастни киселини и CD36. (6) Хидролизата на свободни мастни киселини от хиломикроните води до образуването на по-малки частици, обогатени с холестеролни естери, които прехвърлят ApoA и ApoC към други липопротеини (основно липопротеини с висока плътност (HDL)) и усвояват ApoE. Накрая остатъците от хиломикрони се изчистват от плазмата през черния дроб вследствие взаимодействието на ApoE с рецептор на липопротеини с ниска плътност (LDLR) и други протеини, свързани с LDLR (LRP). (28)(29)

### **1.2.3 Чернодробен ефлукс на холестерола**

Черният дроб е основният орган, който регулира холестеролната хомеостаза и играе ключова роля в синтеза на холестерол, синтеза и секрецията на липопротеини, липопротеиновия клирънс и екскрецията на холестерол, наред с други процеси. Холестеролът се секретира от черния дроб в богатите на триглицериди липопротеини, известни като липопротеини с много ниска плътност (VLDL). (30) Регулирането на синтеза и секрецията на VLDL е изключително добре координирано, тъй като те са критични за разпределението на холестерола. Зрелите VLDL частици се секретират в кръвта и транспортират липидите към периферните тъкани. Високите нива на секреция на VLDL от черния дроб в крайна сметка могат да доведат до високи нива на липопротеини с ниска плътност (LDL) в плазмата и увеличен кардиоваскуларен риск. От друга страна, нарушената VLDL секреция води до натрупване на липиди в черния дроб, което може да е първата стъпка от чернодробна стеатоза, поради което и двата процеса трябва да бъдат добре координирани и регулирани. (31)

#### **1.2.4 Инфлукс на холестерола**

Освен *de novo* синтезирания холестерол, клетките получават холестерол посредством усвояване на плазмените липопротеини чрез LDL рецепторния (LDLR) път. В плазмата триглицеридите от VLDL се отстраняват чрез действието на LPL и произвеждат остатъци от VLDL, известни също като липопротеини със средна плътност (IDL). LDL са съставени предимно от холестеролни естери и apoB-100 и те са основните носители на холестерол в организма. Те доставят холестерол от черния дроб към периферните тъкани, където се свързват с LDLR и навлизат чрез ендцитоза в покрити с клатрин ями. Дисоциацията на LDL от LDLR в ендозома е ключов процес, който позволява рециклирането на рецепторите, докато LDL-холестеролът се хидролизира в лизозома, тъй като лизозомната липаза освобождава свободния холестерол. Накрая, свободният холестерол се прехвърля от лизозомите в ендоплазмения ретикулум. (27)(32)

#### **1.2.5 Обратно транспортиране на холестерола (RCT)**

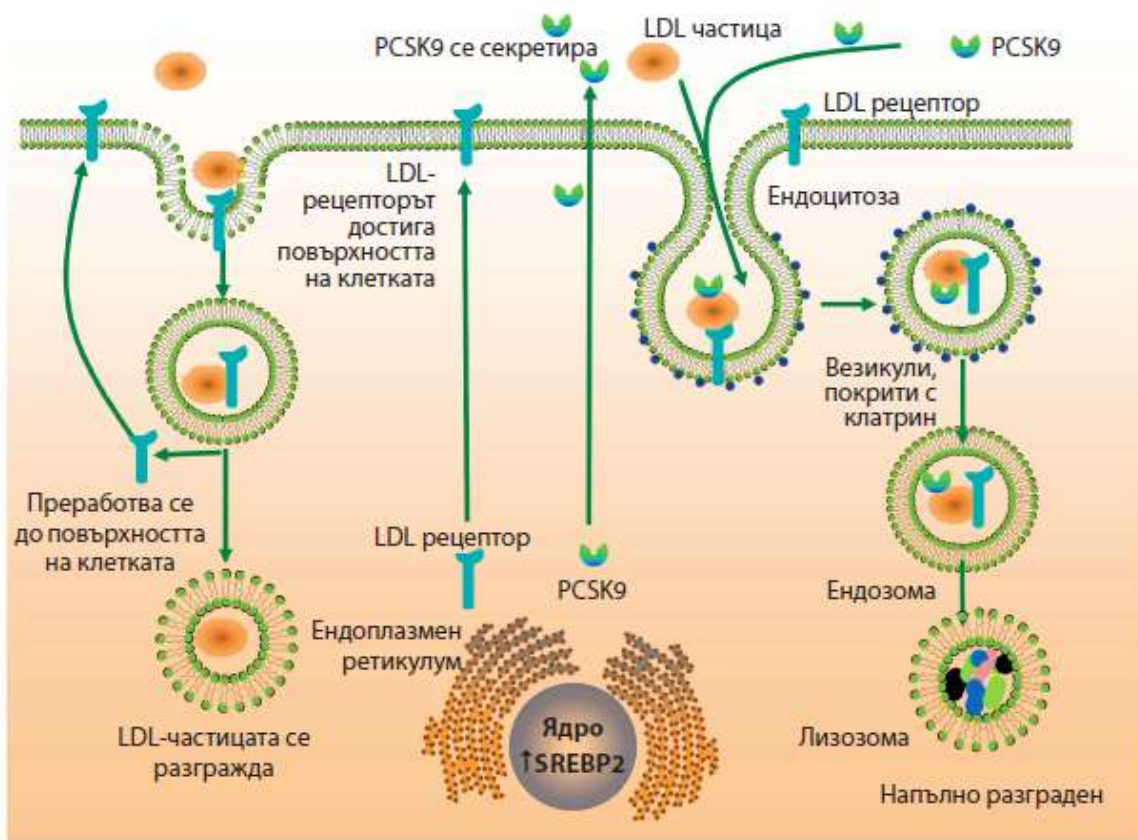
RCT е строго контролиран механизъм, чрез който организмът е в състояние да екскретира излишъка от холестерол от периферните тъкани през черния дроб до изпразненията. В този процес ApoA-1, съдържащи HDL, са основният акцептор на холестерол от екстрахепаталните тъкани и основната причина за изчистването на излишния холестерол. (32)

#### **1.2.6 Екскреция на жлъчни киселини**

Екскрецията на холестерол в жлъчката е последният етап от елиминирането на холестерола. Жлъчните киселини са ключови модулатори на холестеролната хомеостаза и основният компонент на жлъчката.<sup>189</sup> Както бе споменато по-горе, те са от съществено значение за емулгирането и абсорбцията на хранителния холестерол и участват и в екскрецията на холестеролни остатъци от черния дроб. Жлъчните киселини се синтезират предимно от холестерол в черния дроб чрез комплексен път. В обобщение метаболизмът на холестерола е сложен механизъм с участието на много фактори, който изисква високо ниво на координация. (33) Абсорбцията на холестерола в ентероцитите, транспортирането на липопротеини, усвояването на холестерол в периферните тъкани и екскрецията на холестерол в черния дроб са строго контролирани процеси, които осигуряват правилен холестеролен баланс в организма. Поради това дерегулацията на тези процеси или мутацията, засягаща протеините, участващи в тези

пътница, може да причинят заболяване. Мутациите, които променят метаболизма на LDL, са най-честите дефекти, водещи до индуцираното от холестеролен метаболизъм заболяване, наречено фамилна хиперхолестеролемия.

Повишеният LDL-C, основната компонента на общия холестерол, играе съществена роля в образуването на атеросклеротичните плаки и е основната причина за увеличения CV риск. (34)



Фигура 3 Роля на PCSK9 в метаболизма на LDL-C; Адаптирано от: *Role of PCSK9 in lipid metabolism and atherosclerosis Xiao-Long Lin et al. (2018) Biomedicine & Pharmacotherapy 104:36–44 (35)*

Обширни данни показват, че серумните концентрации на LDL-C се регулират предимно от клетъчни LDL рецептори (LDLRs) и техните собствени регулаторни компоненти, като пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9). Последни проучвания показват, че нивата на LDL-C се повишават значително при пациенти с генетична мутация, която намалява активността на LDLRs. Конкретно, мутации с придобиване на функция (gain-of-function) в

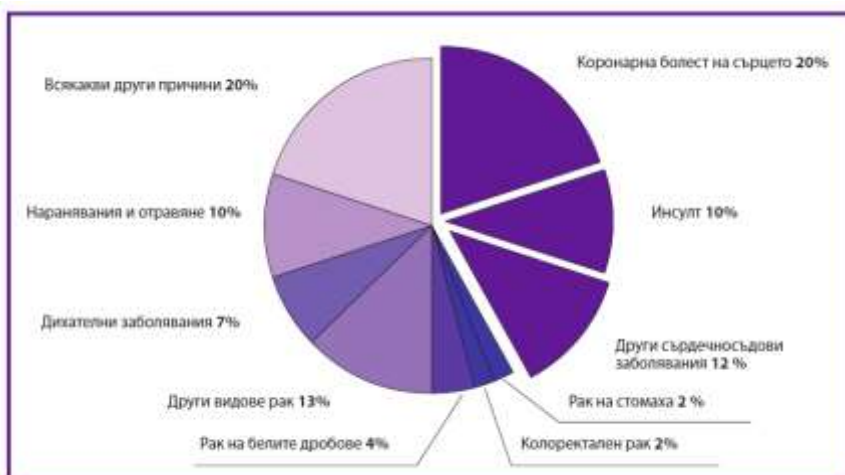
PCSK9 гена водят до свързване на PCSK9 с LDLRs, като потискат неговата активност и блокират елиминирането на LDL-C от кръвообращението. Мутации в гена на човешкия PCSK9, които водят до загуба на функция на PCSK9, се наблюдават при 1% до 3% от популацията. Така лицата с известни мутации с придобиване на функция (gain-of-function) в PCSK9 гена са изложени на повишен риск от ССЗ. Обратно, мутации със загуба на функция (loss-of-function) на PCSK9, повишават активността на LDLR и намаляват нивата на LDL-C, което води до по-нисък риск от ССЗ. (36)

Масщабни епидемиологични проучвания показват, че повишените нива на LDL-C са основен механизъм на сърдечно-съдовия (CV) риск, показвайки пряка връзка между нивата на LDL-C и честотата на новопоявила се ИБС и свързани с ИБС събития, включително смърт. Данни от Munster Heart Study (PROCAM) в Германия, което проследява проспективно 4 849 мъже на възраст между 40 и 65 години в продължение на най-малко 8 години, показва че по-високите нива на LDL-C са най-важният модифицируем рисков фактор за тежки коронарни събития, включително МИ и сърдечна смърт. (37)

### 1.3 Хиперлипидемия и риск от сърдечно-съдово заболяване

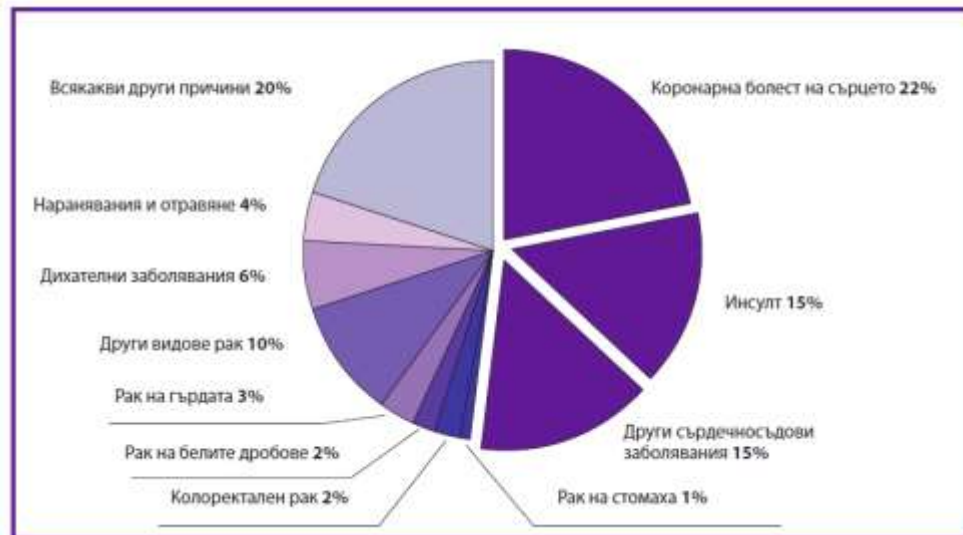
В Европейския съюз (ЕС), ИБС (вид ССЗ в резултат от атеросклероза) остава сама по себе си най-честата причина за смърт, причинявайки приблизително 1,8 милиона смъртни случая (20% от всички смъртни случаи) годишно в Европа.

При мъжете, сърдечно-съдовите заболявания са отговорни за 42% от всички смъртни случаи. Коронарната болест на сърцето причинява половината от сърдечно-съдовата смъртност.



Фигура 4 Причини за смъртност в Европа, мъже; Адаптирано от: Andreadis, E. Hypertension and Cardiovascular Disease, 2016 (38)

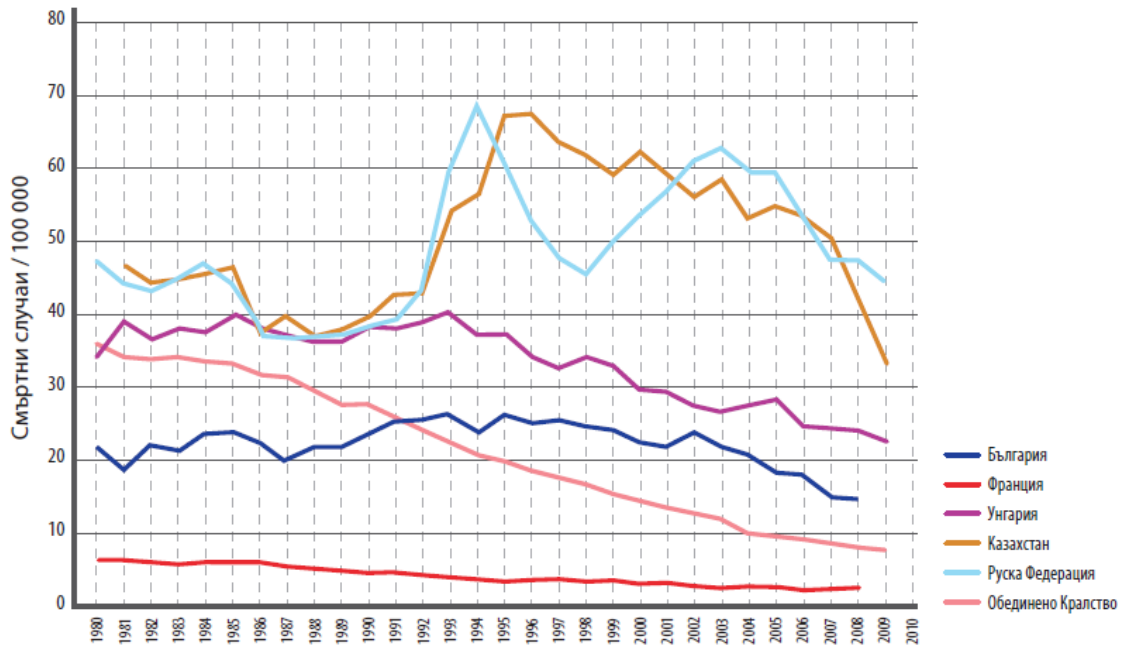
При жените, делът на сърдечно-съдовите заболявания в общата смъртност е по-висок отколкото при мъжете – в 52% от случаите, като коронарната болест на сърцето предизвиква 22% от случаите на смърт.



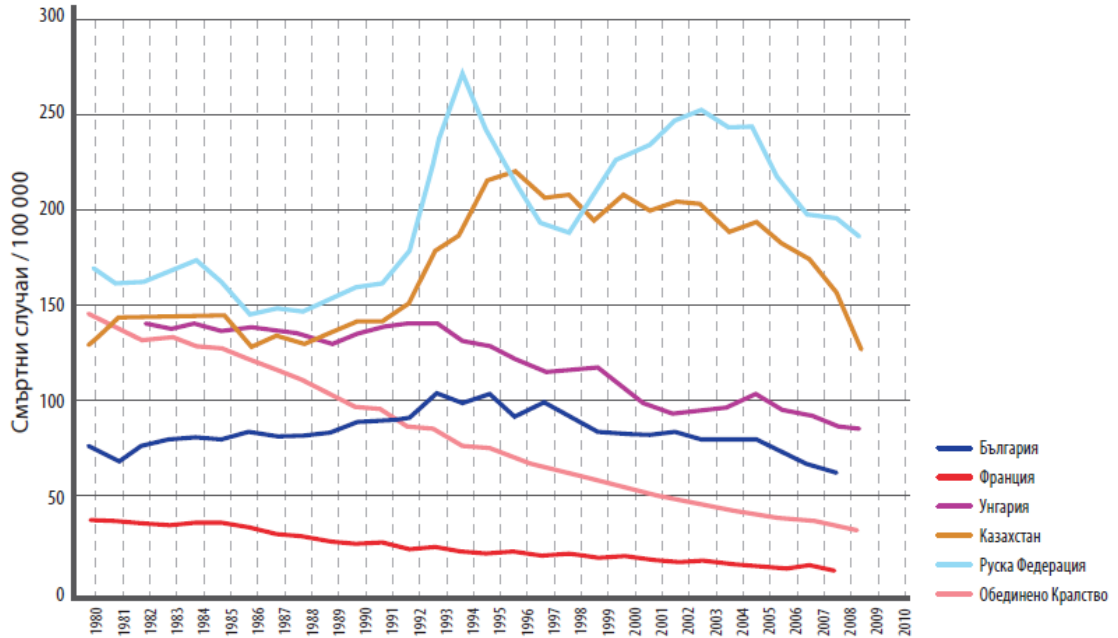
Фигура 5 Причини за смъртност в Европа, жени; Адаптирано от: *European cardiovascular disease statistics, 2012* (39)

Като цяло, се наблюдава устойчива тенденция за намаляване на смъртността от сърдечно-съдови заболявания през последните години. Намалението е по-силно изразено в държави с по-висок брутен вътрешен продукт и съответно по-висок публичен разход за здравеопазване на глава от населението. Типичен пример в това отношение са Франция и Великобритания. Логично обяснения на тенденцията е инвестирането в профилактика и превенция на сърдечно-съдовите заболявания.

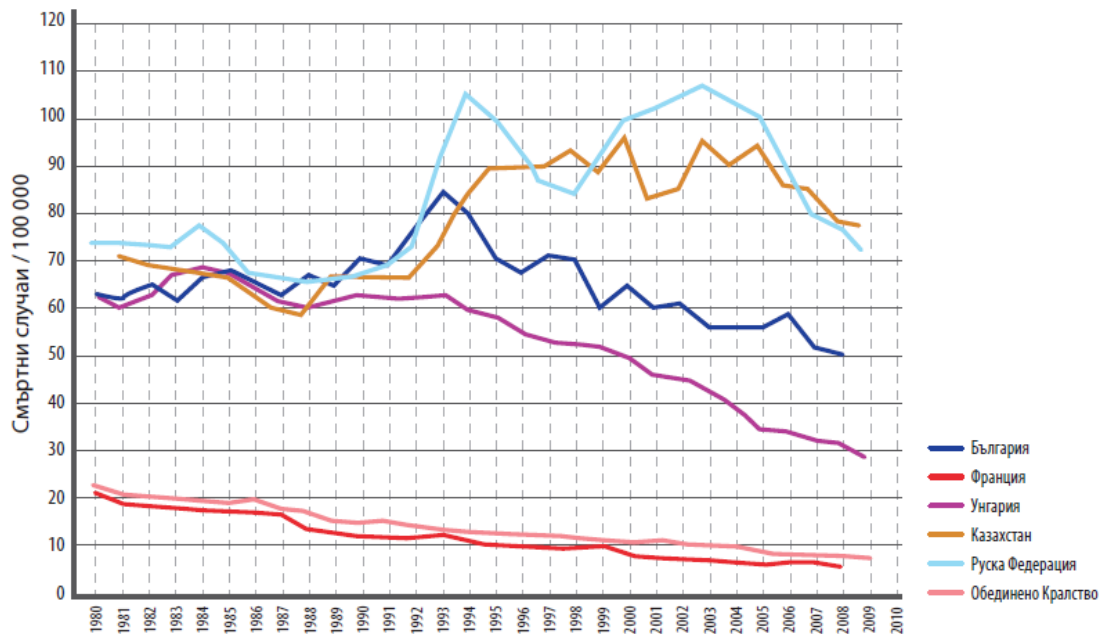
В България, независимо от намалението на смъртността от сърдечно-съдови заболявания през последните 15 години, процентно, то е по-ниско от останалите сравнявани държави и остава едно от най-високите в Европейския съюз, видно от Фигури 6-9. Динамиката е сходна и при двата пола.



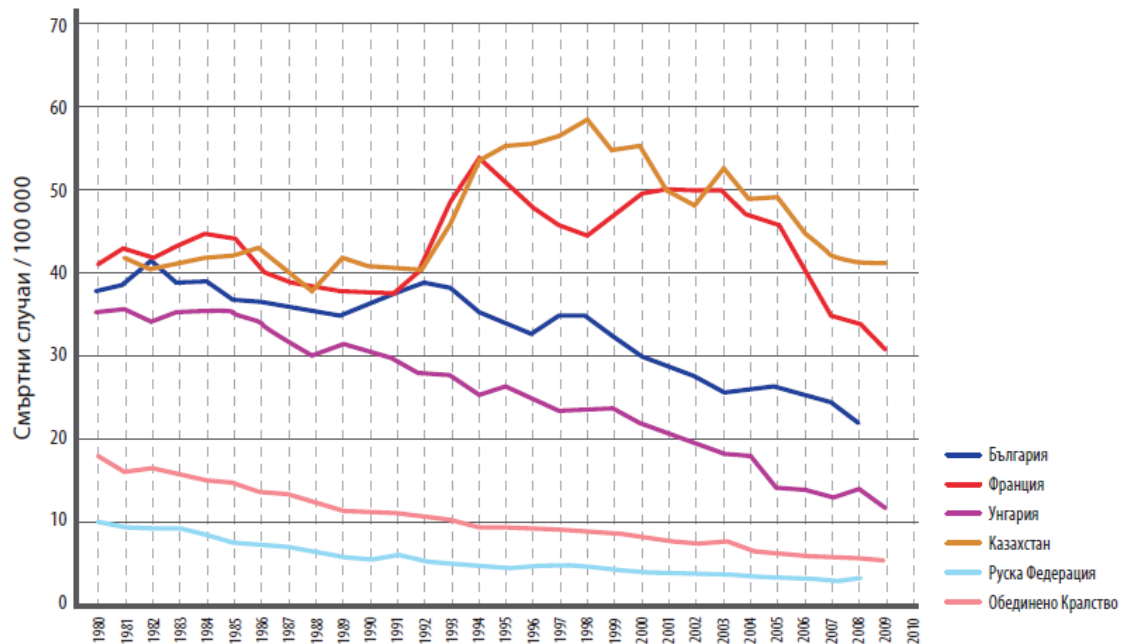
Фигура 6 Смъртни случаи вследствие на КБС, мъже под 65г., от 1980 до 2010



Фигура 7 Смъртни случаи вследствие на КБС, жени под 65г., от 1980 до 2010



Фигура 8 Смъртни случаи вследствие на КБС, жени под 65г., от 1980 до 2010



Фигура 9 Смъртни случаи вследствие на КБС, мъже под 65г., от 1980 до 2010

В България, ССЗ също представляват сериозен здравен проблем, причинявайки повече от 71 000 смъртни случая годишно. През 2014 г., ССЗ

са били причина за 197 смъртни случая на ден. При напречно-срезово обсервационно проучване са оценени 3 810 лица от България с анамнеза за ССЗ. Авторите на проучването са използвали метода за Систематична оценка на коронарния риск (SCORE) и Европейската диаграма за висок риск, за да изчислят общия 10-годишен риск от фатално сърдечно-съдово (CV) събитие. Резултатите показват, че приблизително 11% от пациентите са в прекомерен риск, а повече от 13% са в много висок риск (прекомерният риск се определя като SCORE  $\geq$  15%; много високият риск се определя като SCORE от 10% до 14%). (40)(41)

Сериозно увеличение на смъртността от исхемична болест на сърцето при жени се наблюдава след 65 годишна възраст, докато при мъже, това се случва около 10 години по-рано, като разликата е свързана с протективната роля на естрогените при жените. Независимо от това, честотата на смъртността се изравнява след 75 годишна възраст. Динамиката в смъртността е показана на следните две фигури.



Фигура 10 Смъртност от исхемична болест на сърцето при жени в България



Фигура 11 Смъртност от исхемична болест на сърцето при жени в България

Разликата в сърдечно-съдовата смъртност при двата пола на годишна база е показана на таблица 1. По-ранното начало на проява на исхемична болест на сърцето при мъже обяснява и по-големия брой смъртни случаи на годишна база – 6 944 спрямо 5 734 при жените. Анализът е направен за 2013 година.

Таблица 1 Сърдечно-съдова смъртност при мъже и жени в България, 2013 година

Възрастови групи	Всичко	Мъже	Жени	Всичко	Мъже	Жени
	Брой			На 100 000 население		
Общо	12 678	6 944	5 734	174.5	196.4	153.7

### **1.3.1 Пациенти с най-висок риск за сериозно сърдечно-съдово събитие**

Общият CV риск представлява съчетание от рискови фактори с различно прогностично значение. В допълнение към повишените нива на LDL-C, са известни и други рискови фактори за CV събития, които включват, но не се ограничават само до генетично предразположение към хиперхолестеролемия (т.е. FH); съществуваща ИБС; захарен диабет; напреднала възраст; мъжки пол; тютюнопушене и хронично бъбречно заболяване (CKD). Пациентите с най-висок риск за сериозно сърдечно-съдово събитие, особено когато нивата на LDL-C остават хронично повишени, включват:

- 1) лица с FH (HeFH и HoFH);
- 2) пациенти с вторична профилактика (т.е., установено ССЗ); и
- 3) лица със заболявания, предразполагащи към ССЗ (напр. диабет).

Консенсусното становище на Европейското дружество по атеросклероза (EAS), публикувано от консенсусния панел на EAS понастоящем стратифицира пациентите с вторична профилактика и лицата с предразполагащи заболявания като такива с много висок риск. Консенсусният панел на EAS отчита също, че нелекуваните пациенти с FH на възраст над 40 години, трябва да се считат като такива с много висок риск поради продължителната експозиция на повишени нива на LDL-C от раждането. (42)

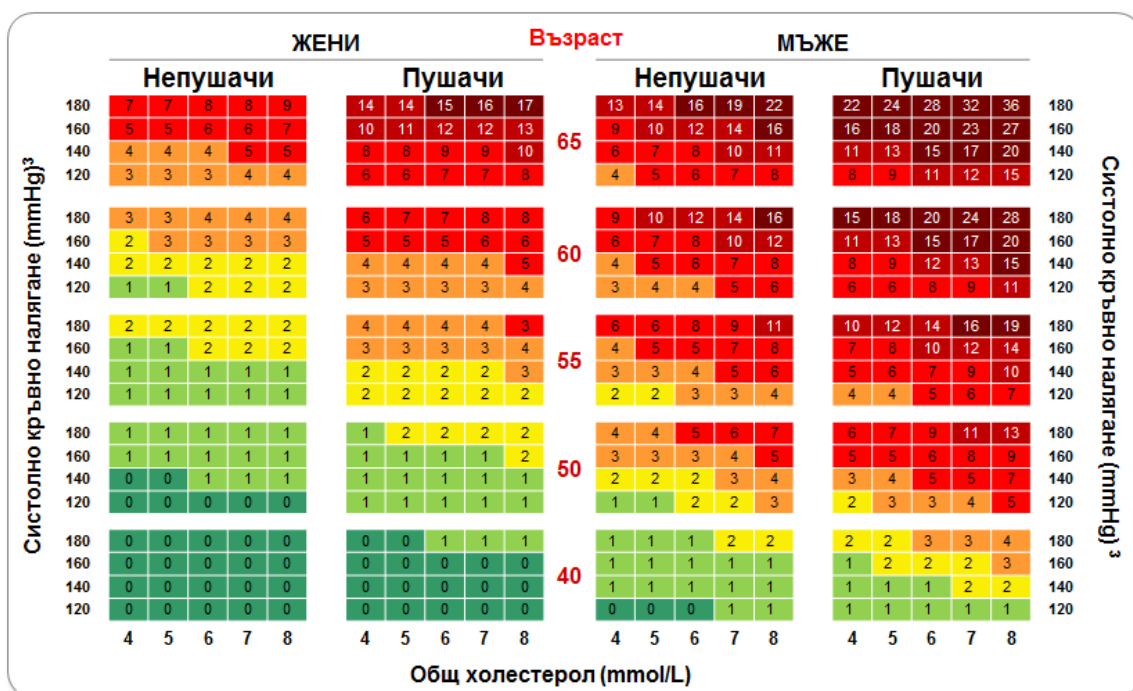
Намаляването на нивата на LDL-C е основен терапевтичен подход за намаляване на CV риск при лица с висок риск, особено ако са налице допълнителни рискови фактори. От групите с висок риск, от особено значение са тези с непоносимост към или противопоказание за употреба на статини (настоящото стандартно лечение за хиперхолестеролемия). (43)

Сърдечно-съдовият (CV) риск означава вероятността от развитие на атеросклеротичен сърдечно-съдов инцидент по време на дефиниран период от време.

Всички съвременни указания върху превенцията на CVD в клиничната практика препоръчват оценка на общия риск от коронарно артериално или сърдечно-съдово заболяване, тъй като при болшинството индивиди, атеросклеротичното CVD е резултат от въздействието на голям брой рискови фактори. Налице са многобройни и детайлно преразгледани системи за оценка на риска, в това число тази на Framingham, систематичната оценка на коронарния риск (Systemic Coronary Risk Estimation, SCORE), модела за оценка на сърдечно-съдовия риск на Scottish Intercollegiate Guidelines

Network (CV risk estimation model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network, ASSIGN), Q-Risk, PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study) и C3O (World Health Organization, WHO). Повечето указания използват системи за оценка на риска, основани на проектите Framingham или SCORE.

В практиката, повечето системи за оценка на риска се представят по доста сходен начин, когато се прилагат към популации, разпознаваемо подобни на тази, въз основа на данните от която е получена системата за оценка на риска и могат да бъдат повторно калибрирани за прилагане при различни популации. Настоящите указания на Обединените Европейски общества за предотвратяването на CVD в клиничната практика препоръчват прилагане на системата SCORE, тъй като тя се основава на набори от данни за големи, представителни за Европа групи хора.



Фигура 12 Оценка на коронарния риск, SCORE, адаптирано от: Reiner et al., ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2011 (44)

Диаграмите за риска, като SCORE, са предназначени да улеснят оценяването на риска при привидно здрави лица без белези на клинично или предклинично заболяване. Пациентите, които са преживели клиничен инцидент, като остър коронарен синдром (acute coronary syndrome, ACS) или инсулт, са с повишен риск от бъдещо събитие и автоматично се квалифицират за интензивна оценка на рисковите фактори и овладяването

им. Така могат да се дефинират следните много опростени принципи за оценка на риска.

Индивидите с

- установено сърдечно-съдово заболяване (CVD)
- диабет тип 2 или диабет тип 1 с микроалбуминурия
- много високи нива на индивидуалните рискови фактори
- хронично бъбречно заболяване (CKD)

са автоматично с МНОГО ВИСОК или с ВИСОК ОБЩ СЪРДЕЧНОСЪДОВ РИСК и се нуждаят от активно овладяване на всички рискови фактори.

За всички останали индивиди се препоръчва прилагане на система за оценка на риска, като SCORE, за оценяване на общия сърдечно-съдов риск, тъй като много хора имат редица рискови фактори, които, в комбинация, могат да доведат до неочаквано високи нива на общия сърдечно-съдов риск.

Системата SCORE се различава от по-раншните системи за оценка на риска по редица важни показатели, и е модифицирана до известна степен за целите на настоящите указания за практиката.

Системата SCORE оценява 10-годишния риск от първи фатален атеросклеротичен инцидент, независимо дали е миокарден инфаркт, мозъчен инсулт или друго оклузивно артериално заболяване, включително внезапна сърдечна смърт. Приблизителните оценки на риска са разработени като диаграми за високо- и нискорисковите региони в Европа. (45) Всички кодове на Международната класификация на болестите (International Classification of Diseases, ICD), за които с основание се приема, че са атеросклеротични, са включени.

Повечето други системи оценяват единствено риска от коронарна артериална болест (CAD).

Новата номенклатура в указанията от 2007 г. постановява, че всеки индивид с 10-годишен риск за сърдечно-съдова смърт >5% е с повишен риск. Причините за запазване на система, която оценява фаталните спрямо общия брой фатални и не-фатални инциденти са, че не-фаталните инциденти зависят от дефинициите, разработките на диагностични тестове и методи на потвърждаване, всички те подлежащи на изменения и съответно водейки до твърде променливи коефициенти при превръщанията на броя фатални към общия брой инциденти. Освен това, диаграмите на общия брой инциденти, за разлика от тези, основани на броя смъртни случаи, не могат да бъдат лесно повторно калибрирани така, че да паснат на различните популации.

Естествено, рискът от общия брой фатални и не-фатални инциденти е по-висок, и клиницистите често изискват количественото му определяне. Данните на SCORE показват, че рискът от общия брой сърдечно-съдови инциденти е около три пъти по-висок, отколкото риска от фатални CVD при мъжете, така че оцененият чрез SCORE риск от 5% се превръща в сърдечно-съдов риск от 15% на общите (фатални плюс не-фатални) сериозни сърдечно-съдови крайни точки; коефициентът е малко по-висок при жените и по-нисък при по-възрастните индивиди.

Клиницистите често изискват прагови стойности, за да задействат определени интервенции, но това е проблематично, тъй като рискът е продължителен процес и няма прагова стойност, при която, напр., да се посочи автоматично лекарство, като това важи за всички рискови фактори с продължително действие, като серумен холестерол или систолично кръвно налягане. Поради това, предложените в този документ прицелни стойности са отражение на тази концепция. Има един специфичен проблем, който се отнася до младите индивиди с високи нива на рисковите фактори; ниският абсолютен риск може да прикрие много висок относителен риск, изискващ интензивни напътствия относно начина на живот. Поради това, към диаграмите на абсолютния риск е добавена и диаграма на относителния риск, за да покаже, че специално при младите индивиди, промените в начина на живот могат съществено да намалят както относителния риск, така и повишението на абсолютния риск, който настъпва със стареенето. Има един друг проблем, който се отнася до хората в старческа възраст. При някои възрастови категории, огромното мнозинство от индивиди, особено мъжете, ще имат оценка на риска от сърдечно-съдова смърт надвишаващ нивото от 5–10%, въз основа само на възрастта (и на пола), дори когато нивата на другите CV рискови фактори са сравнително ниски. Това би могло да доведе до прекомерна употреба на лекарства при хората в старческа възраст и трябва да бъде внимателно преценено от клинициста. Последващата работа върху базата данни SCORE, обаче, е показала, че стойностите на HDL-C могат да допринесат в съществена степен за изчисляването на риска, ако се въведат като отделна променлива, обратно пропорционална. Например, стойностите на HDL-C модифицират риска на всички нива на риска, изчислени по диаграмите SCORE за холестерола. Нещо повече, този ефект се наблюдава при двата пола и във всички възрастови групи, включително и тази на по-възрастните жени. Това е особено важно при нива на риска малко под 5%-та прагова стойност за интензивна модификация на риска; много от тези индивиди ще се квалифицират за интензивна помощ, ако стойностите им на HDL-C са ниски. (46)

Ролята на повишените стойности на серумните триглицериди (TG), като предиктор на CVD, е обект на дългогодишни дискусии. Измерените на гладно стойности на TG се отнасят към риска при едновариантните анализи, но ефектът се намалява при коригирането за останалите фактори, особено за HDL-C. Напоследък, вниманието се фокусира върху измерените след нахранване стойности на TG, които може да са по-силно свързани с риска, независимо от ефектите на HDL-C. Понастоящем, стойностите на TG не са включени в диаграмите на риска.

Ефектът на допълнителни рискови фактори, като стойности на високо чувствителния C-реактивен протеин (hs CRP) и на хомоцистеина също са взети предвид. Техният принос към оценките на абсолютния CV риск при индивидуални пациенти (в допълнение към по-старите рискови фактори) е най-общо скромно.

Направена е преоценка на приноса на диабета, съобщен от самия пациент. Приносът на диабета към риска изглежда по-голям, отколкото при системите за изчисляване на риска, основани на данните на участниците в проекта Framingham, с относителен риск от ~5 при жените и ~3 при мъжете. (47) Оценката на общия сърдечно-съдов риск е част от продължителен процес. Граничните стойности които се използват за определянето на висок риск са отчасти условни и са основани на нива на риска, при които ползата е доказана в клинични изпитвания. В клиничната практика е необходимо да се вземат предвид въпроси от практическо естество, свързани с местните системи на здравеопазване и здравно осигуряване.

Не само пациентите с висок риск трябва да бъдат идентифицирани и лекувани; тези с умерен риск също трябва да получават професионални напътствия относно промени в начина на живот, а в някои случаи, ще е необходима и лекарствена терапия за контролиране стойностите на серумните липиди. (46)

При тези индивиди трябва да се направи всичко, което действително може да се направи, за да:

- се предотврати допълнително увеличение на общия CV риск,
- се увеличи осъзнаването на опасността от CV риск,
- се подобри комуникацията относно риска, и
- се насърчат усилията по първична профилактика.

На пациентите с нисък риск трябва да се дадат напътствия как да поддържат статуса си на нисък риск. Следователно, интензивността на превантивните действия трябва да е адаптирана към общия CV риск на пациента.

Имайки предвид изложените съображения, могат да се предложат следните нива на общ CV риск:

Сърдечно-съдов риск	Много висок	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сърдечно-съдово заболяване, документирано чрез инвазивно или не-инвазивно изследване (като коронарна ангиография, ядрено магнитен резонанс, стрес-ехокардиография, ултрасонографски измерена дебелина на каротидната плака), предходен миокарден инфаркт (MI), остър коронарен синдром (ACS), коронарна ревакуларизация [перкутанна коронарна интервенция (PCI), аорто-коронарен байпас (CABG)] и други артериални ревакуларизационни процедури, исхемичен инсулт, периферна артериална болест (PAD).</li> <li>• Пациенти с диабет тип 2, пациенти с диабет тип 1 с увреда на прицелни органи (като микроалбуминурия).</li> <li>• Пациенти с умерена до тежка форма на хронично бъбречно заболяване (CKD) [скорост на гломерулната филтрация (GFR) &lt; 60 mL/ min/1,73 m<sup>2</sup>].</li> </ul>
	Висок	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Подчертано повишени единични рискови фактори, като фамилна дислипидемия и тежка хипертония.</li> <li>• Изчислен по SCORE 10-годишен риск за фатално сърдечно-съдово заболяване &gt; 5% и &lt; 10%.</li> </ul>
	Умерен	<p>Индивидите се считат за такива с умерен риск при изчислен по SCORE 10-годишен риск &gt; 1% и &lt; 5%. В тази категория на риска попадат много от хората на средна възраст. Този риск допълнително се модифицира от фамилна анамнеза за преждевременна коронарна артериална болест (CAD), абдоминално затлъстяване, модел на физическата активност, стойности на HDL-C, TG, hs-</p>

		CRP, Lp(a), фибриноген, хомоцистеин, аро В и принадлежност към социална прослойка.
	Нисък	Категорията на нисък риск се отнася до индивидите с риск < 1%, изчислен по SCORE.

*Фигура 13 Сърдечно съдов риск: дефиниции*

Рискът от CVD се задейства в най-голяма степен от възрастта, която може да се разглежда като “време на експозиция” към факторите на риска. Това повдига следния въпрос: би могло да се предположи, че повечето по-възрастни мъже-пушачи във високорисковите държави биха били кандидати за лекарствено лечение, дори и да имат задоволителни стойности на кръвното налягане и липидите. Досега това не е подкрепено с доказателства от изпитванията, поради което е строго препоръчително клиницистът да прилага клиничната си преценка при вземане на терапевтични решения при по-възрастните хора, придържайки се неотклонно към мерките относно начина на живот, на първо място прекратяване на тютюнопушенето. (46)

### 1.3.1.1 Пациенти с Фамилна хиперхолестеролемия

FN е наследствено заболяване, причинено от различни генетични мутации, водещи до значително повишени нива на LDL-C, в резултат на което е налице 20-пъти по-висок доживотен риск за преждевременно ССЗ. (48)(49) Пациентите с FN може да имат няколко симптоми и рискови фактори, включително фамилна анамнеза за преждевременна ИБС, наличие на ранна ИБС като отделен случай; повишени нива на LDL-C; ксантоми на сухожилията (богати на холестерол отлагания в сухожилията на ръцете, краката и петите); и корнеален аркус (липидни отлагания по роговицата). (49)

Съществуват 2 (два) генетични варианта на FN:

- единият е причинен от унаследяване на гена за FN от единия родител (HeFN);

- другият е причинен от унаследяване на гена от двамата родители (HoFH).

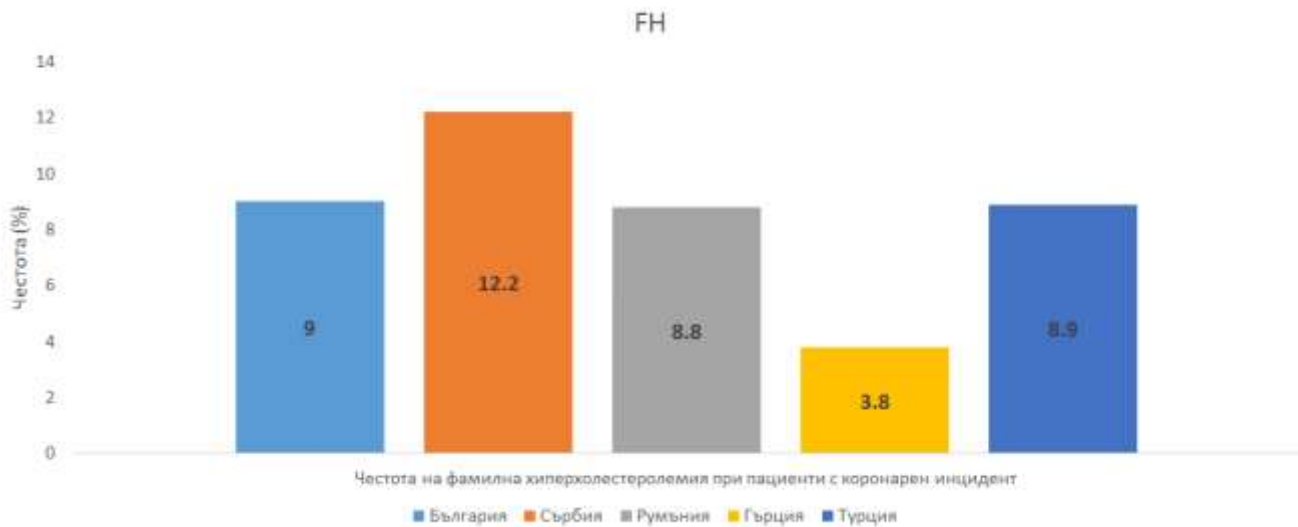
HoFH е изключително рядко заболяване, засягащо приблизително 1 на един милион души в целия свят и поради това се счита за изключително рядка болест (orphan disease). (50)(51)

В типичните случаи на HoFH се откриват високи нива на плазмен холестерол още при раждане на индивида. Смята се, че високите нива на плазмен холестерол представляват двата Apo B-съдържащи липопротеини - LDL и липопротеин(a) (Lp(a)). Lp(a) се състои от LDL частица с Apo(a), свързан чрез Apo B, и е независим рисков фактор за атеросклероза при лица с фамилна хиперхолестеролемия. (52) Но Lp(a) често е резистентен към терапия с лекарствени продукти от групата на статините. Започвайки от много ранна възраст, тези високи плазмени нива водят до отлагания на холестерол в сухожилията, кожните тъкани и сърдечно-съдовите тъкани, включително аортен корен и клапан. (53) Всъщност едно скорошно проучване показва, че образуването на мастни ивици във феталните аорти и повишената смъртност, свързана с предадената по майчин път фамилна хиперхолестеролемия, се причинява от V408M LDLR мутация, което предполага, че интраутеринната експозиция на хиперхолестеролемия може да повлияе на прогресията и тежестта на заболяването. (54) Интензивността на тези симптоми обикновено е възрастово-зависима до средата на второто десетилетие от живота, когато значението на възрастта намалява и разпространението на ксантоми и съдови заболявания е много високо. Тежката и широко разпространена атеросклероза се среща във всички основни артериални легла - каротидни, коронарни, феморални и илиачни - и често е с клинична значимост в млада възраст. (55) Тежестта на атеросклерозата има тенденция да бъде пропорционална на степента и продължителността на повишените нива на LDL-холестерол, изчислени като резултат холестерол-година. (56)(57) Четиригодишни деца са претърпели внезапна смърт поради остър миокарден инфаркт с почти пълна оклузия на коронарната артерия. (58) Съществуват и доклади за пациенти на възраст 10 години, при които е била необходима операция за байпас на коронарна артерия и които са започнали да развиват аортна стеноза с участие на каротиди. (59) Въпреки че тежката коронарна атеросклероза е основната причина за смърт, аортната стеноза също е ключово животозастрашаващо усложнение при много хора с HoFH. (60) При тези пациенти удебеляването и дисхармонията между аортните краища обикновено се развиват чрез натрупване на липиди в комбинация с възпалителна клетъчна инфилтрация, подобно на хистопатологичните промени, отбелязани при популации без фамилна хиперхолестеролемия със свързана с възрастта калцифицирана

аортна стеноза. (58) При млади хора с HoFH калцифицираната аортна стеноза често изисква подмяна на аортна клапа. (60) Въпреки ефективната терапия със статини и LDL аферезна терапия за отстраняване и/или понижаване на LDL, аортната калцификация е почти универсална. (61) Васкуларната тъкан в близост до аортния корен също бива засегната. Визуализация с магнитнорезонансна томография (MPT) (мазнинно-супресирана) на аортен корен идентифицира атеросклеротична плака в 53% (9/17) от пациентите с HoFH и суправалвуларна аортна стеноза при 41% (7/17), като почти при всички (6/7) има данни за плаки в аортния корен. (61) Наскоро беше доказано, че компютърно-томографската коронарна ангиография (СТСА) осигурява неинвазивен метод за откриване на ранна аортна и коронарна атеросклероза при пациенти с HoFH. Калцифицирани и смесени атеросклеротични плаки, съседни или компрометиращи остиума на коронарните артерии, са открити в 5 от 5 асимптоматични пациенти с HoFH (3 жени, 2 мъже; средна възраст 19,8 ±2,9 години; възрастов диапазон 15-23 години). Всички пациенти са преминали негативни стрес тестове и миокардни сцинтиграфски прегледи. Коронарни плаки, причиняващи значителна обструкция, са открити при 1 пациент (20%), преминал операция за байпас на коронарна артерия и подмяна на аортна клапа на 15-годишна възраст. Интервенцията за понижаване на нивата на холестерола в кръвта при пациенти с HoFH е от решаващо значение за преживяемостта след ранната детска възраст. Въпреки това, тъй като рискът от коронарна атеросклероза е висок и заболяването прогресира в ранна възраст, е наложително клиницистите да приемат, че е налице субклинична атеросклероза и да използват, когато е възможно, неинвазивна образна диагностика за проследяване на заболяването. Наскоро 2 проспективни анализа оцениха Computed tomography coronary angiography диагностиката за откриване на субклинична коронарна атеросклероза при пациенти с фамилна хиперхолестеролемия (без ограничение само до HoFH) и установиха висока честота на случаите на субклинично заболяване. При 102 пациенти с HeFH (средна възраст, 45,6 години; 64% жени) са открити коронарни плаки и луминална стеноза > 50% при съответно 48% и 19% от изследваните пациенти. Освен това, при 140 пациенти с фамилна хиперхолестеролемия, които са били лекувани със статини, открити коронарни плаки са установени при 84%. При близо една четвърт (33/140) е установено, че имат обструктивно заболяване на коронарната артерия (CAD) (> 50% оклузия). (50)

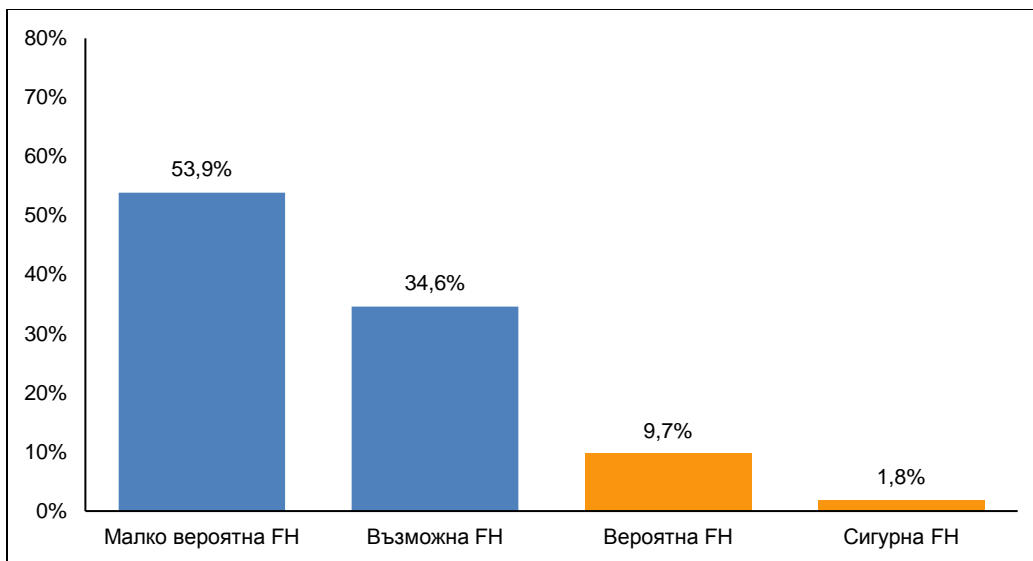
Изчислената честота на HeFH е 1 на 500 души в световен мащаб. (49)(51)(62)(63) Проучването EUROASPIRE IV (Обзор Дейности в Европа, насочени към Вторична Превенция чрез Интервенция за Намаляване на

инциденти) е проведено с цел да се оцени честотата на разпространение на HeFH в голяма група пациенти с ИБС от 24 страни (N = 7044). Проучването включва кохорта с пациенти от България, които са преживели хоспитализация по повод на коронарен инцидент между 6 месеца и 3 години преди първоначалното интервю за проучването. Въз основа на данните, събрани от 112 пациенти в един център, изчислената стандартизирана за възраст честота на потенциална FH сред българските пациенти с анамнеза за CV събитие е 9,0% (95% CI, 3,7% до 14,2%). Стойностите на стандартизираната за възраст честота на потенциална FH при подобни пациенти от съседни на България страни са следните: Сърбия 12,2% (95% CI, 8,9% до 15,5%); Гърция, 3,8% (95% CI, 0,0% до 9,5%); Румъния, 8,8% (95% CI, 6,2% до 11,3%); и Турция, 8,9% (95% CI, 5,0% до 12,7%). (64)

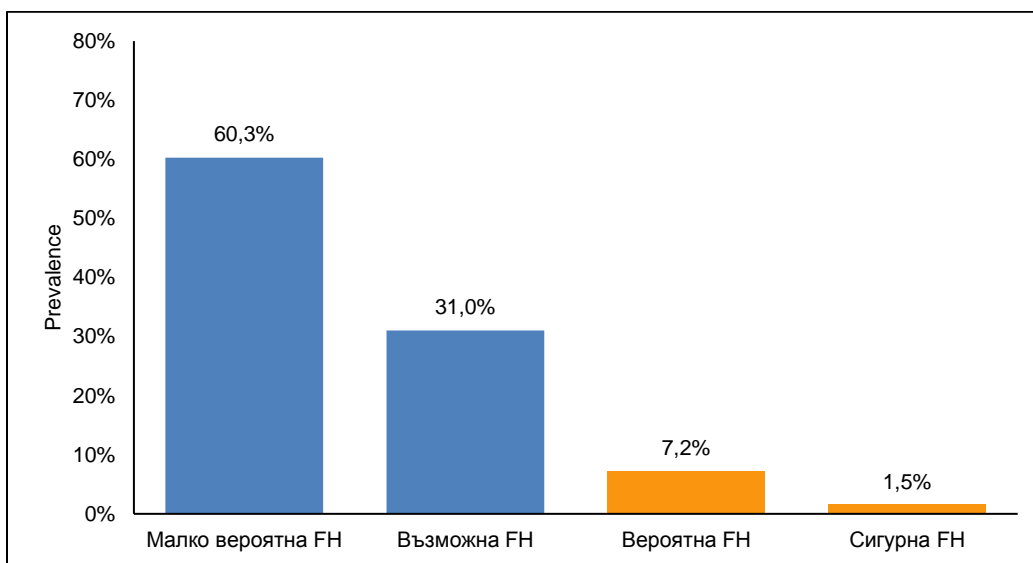


Фигура 14 Честота на FH

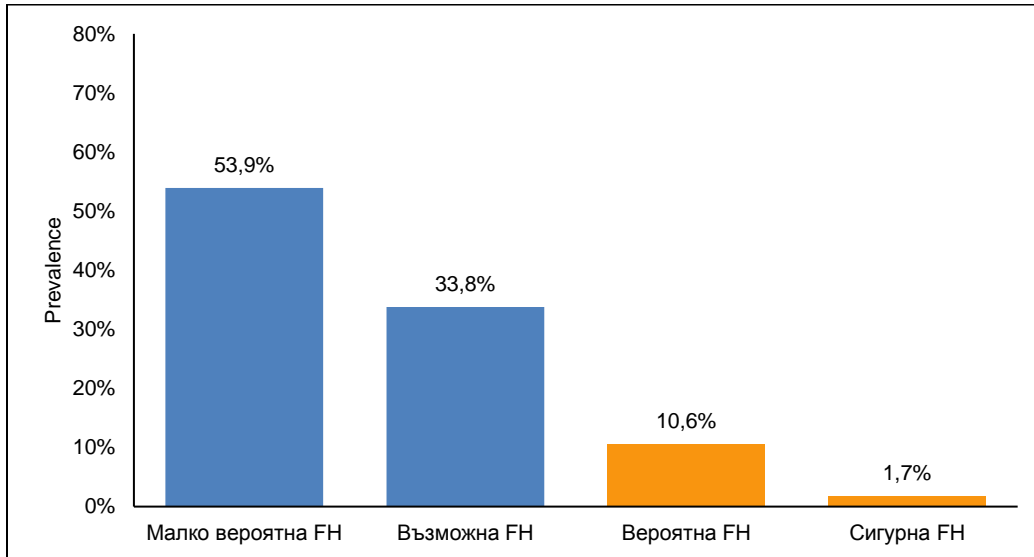
Тъй като фамилната хиперхолестеролемия не е дефинитивна диагноза, с изключение на случаите на доказана генна мутация, за пациенти с фамилна хиперхолестеролемия в Euroaspire IV се приемат тези със сигурна и вероятна диагноза, съгласно Dutch Lipid Clinical Network Criteria. Според разпредението, се установява, че в рамките на различните части на Европа, пациентите с фамилна хиперхолестеролемия са сравнително константна част от пациентите с коронарно заболяване. Най-нисък е този процент в Северна Европа, а най- висок в Южна и Източна, но разликите не са статистически значими.



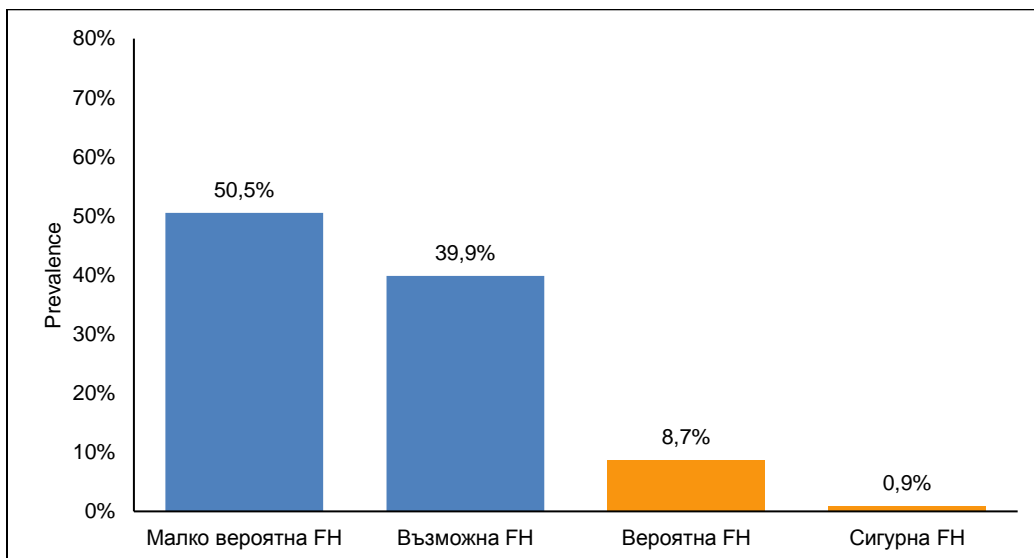
Фигура 15 Честота на фамилна хиперхолестеролемиа сред популация с коронарна патология, Източна Европа, Адаптирано от: De Backer G, Besseling J, Chapman J, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):169-175. (64)



Фигура 16 Честота на фамилна хиперхолестеролемиа сред популация с коронарна патология, Северна Европа, Адаптирано от: De Backer G, Besseling J, Chapman J, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):169-175. (64)



*Фигура 17 Честота на фамилна хиперхолестеролемия сред популация с коронарна патология, Южна Европа, Адаптирано от: De Backer G, Besseling J, Chapman J, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. Atherosclerosis. 2015;241(1):169-175. (64)*



*Фигура 18 Честота на фамилна хиперхолестеролемия сред популация с коронарна патология, Западна Европа, Адаптирано от: De Backer G, Besseling J, Chapman J, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. Atherosclerosis. 2015;241(1):169-175. (64)*

### **1.3.1.2      Диагностициране на FH**

Диагнозата FH се основава на клинични и лабораторни оценки, включително но не само, нива на липидите, възраст на пациента, както и фамилна анамнеза (напр. диагностични критерии за липидите на холандската клинична мрежа - Dutch Lipid Clinical Network Criteria). (65) Като се има предвид, че повишеното ниво на LDL-C през целия живот е основният нерешен проблем за пациентите с FH, ранната диагностика и лечение могат да подобрят продължителността на живота. (66) Въпреки това, около 80% до 90% от популацията с FH в световен мащаб остават недиагностицирани. (51)(49)(67) Много пациенти с FH се диагностицират и впоследствие лекуват само, след като са получили първото си събитие, свързано с ИБС. (68)

При FH, повишените нива на LDL-C водят до образуване на атеросклеротични плаки в коронарните артерии и проксималната аорта в най-ранна възраст и с течение на времето тази продължителна експозиция на повишени LDL-C нива прави засегнатите лица изключително уязвими към последиците от тежката атеросклероза, като МИ и инсулт. (69)(70)(71)(72) Нивата на LDL-C при пациенти с HeFH са обикновено 2 до 3 пъти по-високи от нормалното (приблизително 5 до 10 mmol/l). (73) Изчислено е, че 1 на всеки 3-ма пациенти с FH има ИБС.(74)(75) При пациенти с HoFH, нивата на LDL-C са 6 до 10 пъти по-високи от нормалното, обикновено в диапазона от 16,8 до 25,9 mmol/l, а честотата на ранна поява на ССЗ и преждевременни събития, свързани с ИБС е изключително висока – до 20 пъти. (48) Повечето лица с HoFH получават тежка ИБС до средата на 20-те си години, а честотата на смърт или коронарна байпас хирургия до навършване на юношеска възраст е висока. Тежката аортна стеноза е честа при тази рядка популация. (50)

При пациенти с нелекувана FH, рискът от преждевременна ИБС е повишен около 20 пъти. (48) Нелекуваните мъже са с 50% риск от коронарно събитие до 50-годишна възраст; нелекуваните жени са с 30% риск от коронарно събитие до 60-годишна възраст. (67)(76)(77)(44) В резултат на това, пациентите с FH се нуждаят от най-интензивното липидомодифициращо лечение, което могат да толерират в разумни граници.

Тъй като определящо за пациентите с фамилна хиперхолестеромия е високия сърдечно-съдов риск в много ранна възраст в сравнение с общата популация, ранната диагноза е важна с оглед на профилактиката на СС инциденти. Влиянието върху модифицируемите рискови фактори, както и ранното и агресивно лечение са ключови. Независимо от това дали диагнозата FH е сигурна или вероятна, то лечението се основава на съществуващия риск и таргетните стойности при пациенти с висок риск за развитие на сърдечно-съдово заболяване. Ето защо и диференциалната диагноза тук не е от първостепенно значение, в случаите обаче когато говорим за унаследено състояние. Важно е да изключат причините за вторична хиперлипидемия – хипотиреоидизъм, билиарна обструкция, нефротичен синдром, чернодробни заболявания, хипопитуитаризъм. Всички тези заболявания биха могли да доведат до вторично повишение в нивата на LDL-C, но терапевтичното поведение би било съвсем различно и свързано с отстраняване на първичната причина.

Високият риск от смъртност от сърдечно-съдови заболявания, свързан с фамилната хиперхолестеролемия е оценен в официален документ на Световната здравна организация още през 1997 г. (78) В последствие, в своя втори доклад за фамилната хиперхолестеролемия, публикуван през 1999 г., СЗО описва и тежестта на заболяването, както и представя епидемиологични данни от 33 държави в света и препоръки за диагностицирането, лечението и проследяването му. В доклада, СЗО посочва, че пациентите следва да имат пълен, достъп до лечение на заболяването свързано с намаляване на нивата на холестерола без или с минимално доплащане. (65)

Фамилната хиперхолестеролемия е типичен пример за животозастрашаващо заболяване, със сериозни непосредствени нужди по отношение на диагностика и лечение. В опит да се разреши този проблем, през 2015 г. в Европейския парламент в Брюксел беше проведена първата в историята Кръгла маса посветена на хроничните сърдечно-съдови заболявания и фамилната хиперхолестеролемия. Основната цел беше поставена върху идентифицирането и имплементирането на конкретни мерки на европейско и национално ниво, фокусирани върху подобряване на изхода за пациенти с фамилна хиперхолестеролемия. Беше отбелязана необходимостта от поставяне на фамилната хиперхолестеролемия като сериозен приоритет в здравните стратегии на европейските държави. (79)

На 24 септември 2015 г., в Народното събрание на Република България, под патронажа на Комисията по здравеопазването се състоя кръгла маса на тема „Дислипидемии - значение, първична профилактика и контрол“ с участието на народни представители, представители на Министерството на здравеопазването, водещи медицински специалисти и експерти,

неправителствени организации. В резултат беше приет „Меморандум за ограничаване и ефективно лечение на дислипидемиите в България“. (80) Основно внимание беше обърнато на фамилната хиперхолестеролемия и ефекта и върху сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. Бяха подчертани следните факти:

- Дислипидемиите и хиперхолестеролемииите са основен рисков фактор за развитие на сърдечно-съдово заболяване.
- Установена е пряка връзка между стойностите на LDL-C и риска от сърдечно-съдови инциденти, включително смъртност от сърдечно-съдови заболявания.
- Всяко намаление с 1 mmol/L на нивото на LDL-C, понижава риска от развитие на сърдечно-съдови събития с 20-25%.
- Първичната профилактика, достъпа и своевременното начало на лечение при пациенти с тежка дислипидемия, като тези с фамилна (наследствена) хиперхолестеролемия е животоспасяващо.
- Късното начало на лечение при пациенти с фамилна (наследствена) хиперхолестеролемия, изключително силно увеличава вероятността за фатален изход в много млада трудоспособна възраст.

FH е автозомно доминантно заболяване, което представлява генни мутации в основни екзони контролиращи производството на протеини от ключово значение за изграждане на LDL рецептора, както вътреклетъчно, така и при рециклирането му на повърхността на хепатоцита. В резултат на това се намалява експресията на LDL-рецептора върху хепатоцита и клирънс на холестерол от плазмата. Заболяването FH се манифестира с повишен LDL-C и сърдечно-съдови, мозъчно-съдови и периферно-съдови заболявания. (81)

Досега са описани:

1. Повече от 1700 последователни варианти в гена на LDL рецептора, които могат да причинят дефекти в няколко различни домейни на протеина.
2. Генът на PCSK9 има приблизително 160 идентифицирани варианти на последователност.
3. Има 3 последователни варианта свързани с FH съществуващи в ApoB, които водят до дефекти на LDLR-свързващия регион на протеина.
4. Не на последно място са броя екзони в които са идентифицирани и описани мутации.
5. Всяка мутация може да има 2 варианта с различни клинични изяви: загуба на функция и усилване на функция.

Всичко това доказва, че генетичния полиморфизъм е огромен и поставя генетиците пред невъзможност да опишат всички съществуващи мутации. Свързващото между мутациите е еднаквата клинична картина – увеличен LDL-C и повишен сърдечно-съдов риск, като основно значение се отдава на време/години изложение на висок LDL-C, които обуславят развитието на атеросклерозата и развитието на сърдечно-съдови инциденти с животозастрашаващ ефект. (82)

Изявата на разгърнатата клинична картина се проявява рано преди пубертета при хомозиготната форма, при двойните хетерозиготи и около 30-40 годишна възраст при хетерозиготната форма на FH.

Таблица 2 Особености при генетична диагноза на фамилна хиперхолестеролемия

Генетичната диагноза представлява:	
1.	<i>”Загуба на функция” мутации, най-често върху LDL рецептора – описани са повече от 1700, които включват увреда на функционалния домейн на LDL рецептора, насичащи мутации на LDL гена, единични мутации на нуклеотида на кодиращата ДНК;</i>
2.	<i>Хетерозиготната форма на APOB засяга свързващия рецептор домейн на ApoB Arg3500 мутации на аминокиселината глицин</i>
3.	<i>Хетерозиготна форма на PCSK9 най-често е с усилване на функцията – описани са повече от 160 варианта и около 20 мутации в различните екзони;</i>
4.	<i>Хетерозиготи по LDLR, APOB и PCSK9 са намерени в 90%, 5% и 1% различни комбинации с клинична изява на FH;</i>
5.	<i>Доказано е групиране на мутациите по раси;</i>
6.	<i>Някои индивиди са двойни хетерозиготи – носят по две и повече от описаните генни мутации по основните гени LDLR, APOB, и PCSK9 – фенотипната изява е малко по-лека от хомозиготната форма, но клинично по-тежка от хетерозиготната FH.</i>

### 1.3.1.3 Клинична спрямо генетична диагноза

В исторически план хетерозиготната форма на FH се диагностицира клинично, като се е правела разлика само при много тежките случаи по

фенотип – това са пациенти с екстремно високи стойности на LDL-C и преждевременно развитие на ССЗ, МСБ и сухожилни ксантоми.

С развитие на генетиката и подобряване на тестовете и методите на ДНК секвениране, директна детекция на LDLR, APOB, PCSK9 и LDLRAP мутации и тяхното описание става възможно. Това води до доказване, че при между 10 до 40% от пациентите не може да се открие мутация дори и при съвременното диагностициране. Проучвания върху повече от 69 000 пациенти в Дания, Холандия и др. доказват, че въпреки наличието на изявена клинична картина, развита коронарна болест и МСБ, мутация не може да се докаже. (83)

Ето защо генетичните дефекти водещи до FH са класифицират като класически и неклассически или такива, които не са описани още. Пациентите, при които не се открива генетичната причина се причисляват към нововъведената полигенна FH диагноза.

От друга страна роднините при каскадния скрининг, които са открити и имат повишен LDL-C при генетично тестване, въпреки че са носители на същата мутация, не проявяват клиничната картина – т.е. те имат генетична диагноза, но нямат манифестирано заболяване. Счита се, че такива пациенти имат компенсаторни гени, които не са идентифицирани все още и/или водят здравословен начин на живот, който значително възпрепятства клиничната изява, или я забавя за в по-късна възраст.

Няколко големи генетични проучвания изучават връзката между генетичната мутация и ССЗ, като се опитват да намерят маркер/група маркери, подходящи за клиничната практика. В резултат на доказвания генетичен полиморфизъм при FH не се достига до консенсус за кореспондиращ ДНК полиморфизъм и ССЗ, което да изведе генетична оценка, предвиждаща риска от развитие на ССЗ на база доказани генетични мутации.

В момента на пазара се предлагат много тестове за комплексна оценка на генома, като развитието е в посока на развитие на предиктивната им стойност, която да отдели индивида с определена мутации и да позволи да се лекува преди да развие заболяване. До момента не е определен нито генетичен маркер, нито тест като рутинен метод за диагностициране на FH. Следователно въвеждането в ежедневната клинична практика на генетичното тестване при пациенти с FH не се препоръчва.

Ето защо Европейското дружество на кардиолозите и Европейската Асоциация по атеросклероза в общи насоки издадени 2016 г. препоръчват да не се въвежда генетичното изследване като условие за поставяне на диагнозата ФЛ. Препоръките са:

- Оценка на СС риск и диагностициране на нивото на развитие на атеросклерозата
- Оценка и диагностициране на ФХ чрез каскаден скрининг - Dutch Lipid Criteria

Каскадният, фамилен скрининг на роднините по първа линия е задължителен и показва как се предава заболяването и мутацията в поколението. Първият идентифициран пациент се нарича индексен пациент.

Кой да се скринира и как да се идентифицира индексен пациент?

Роднините (пробанди) се идентифицират по следните критерии:

- (i) Общ ХЛ  $\geq 8$  mmol/L ( $\geq 310$  mg/dL) при възрастни
- (ii) преждевременна ССЗ при членова на семейството и роднини
- (iii) сухожилни ксантоми в семейството
- (iv) внезапна сърдечна смърт за член на семейството.

Деца (пробанди)

- (i) Общ ХЛ  $\geq 6$  mmol/L

Децата трябва да се изследват веднага след внезапна сърдечна смърт на родител:

*Таблица 3 Модел за национален скрининг на фамилна хиперхолестеролемия*

Предложен национален скрининг за фамилна хиперхолестеролемия (FH) в опитите за първична превенция
<b>УНИВЕРСАЛЕН НАЦИОНАЛЕН СКРИНИНГ</b>
Рутинно изследване по национална програма на 5-годишни деца от основните педиатри
<b>Дали детето има:</b>
Нива на общия серумен холестерол (ТС) над 6 mmol/l (231,7 mg/dl) <u>без</u> фамилна история за сърдечно-съдови (CV) усложнения
или

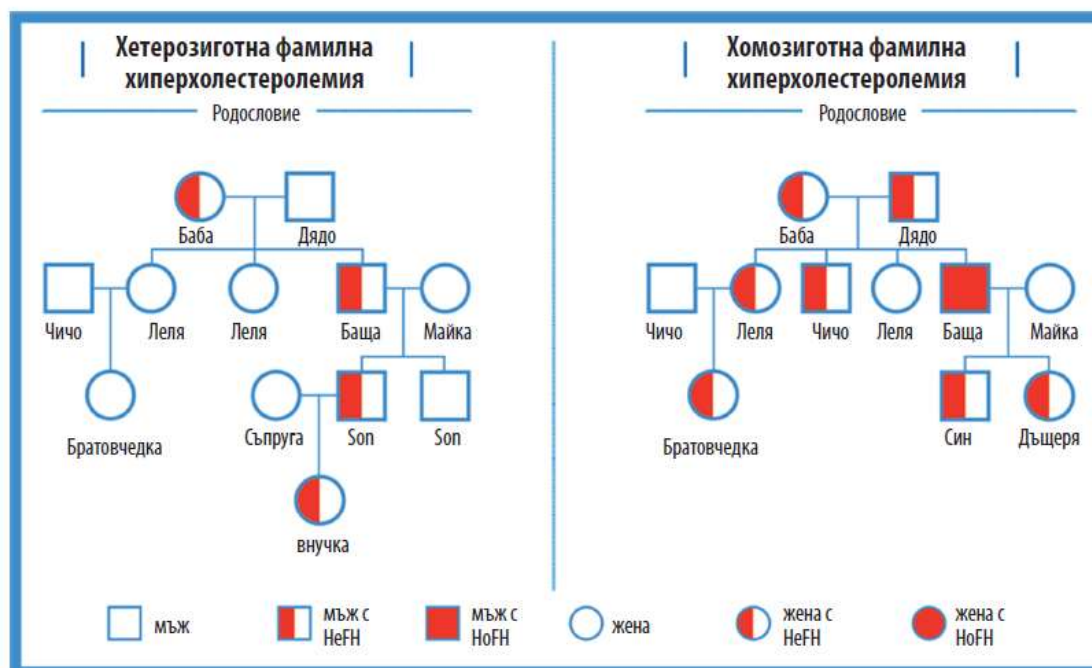
Нива на серумния ТС над 5 mmol/l (193,1 mg/dl) <u>с</u> фамилна история за CV усложнения			
НЕ		ДА	
Без следващи изследвания		Геномно ДНК-секвениране и анализ от целокупна кръвна проба за определяне на варианти на 4 гена, свързани с фамилна хиперхолестеролемия (FH)  (кодиращата и промоторната област на гените <i>LDLR</i> , <i>PCSK9</i> , <i>APOE</i> и част от APOB екзон 26)	
	<p><b>Потвърдена фамилна хиперхолестеролемия</b></p> <p>Идентифициран генетичен вариант, причиняващ болестта, при тези, насочени от универсалния скрининг</p> <p><i>(Между 2009 – 2013 57% от децата, насочени за секвениране на следващото поколение, са диагностицирани с FH. От тези деца само 40,6% са имали фамилна история за CV усложнения, което доказва, че фамилната история сама по себе си може и да не бъде достатъчна за надеждно идентифициране на пациентите.)</i></p>	<p><b>Потвърдена мултифакторна хиперхолестеролемия</b></p> <p>Идентифициран генетичен вариант, свързан с болестта, при тези, насочени от универсалния скрининг</p>	<p><b>Отрицателен за генетични варианти</b></p> <p>Без идентифициран причиняващ болестта или свързан с болестта генетичен вариант при тези, насочени от универсалния скрининг</p>
	Използване на ранната диагностика за овладяване и намаляване на риска от развитие		Обмисляне на допълнителен

	на атеросклероза и сърдечно-съдово заболяване в ранна зряла възраст	генетичен анализ
Адаптирано от: Klančar, G. et al. J Am Coll Cardiol. 2015; 66(11):1250-7. (84)		

Пробандите са:

Първа линия: родители, деца

Втора линия: баба и дядо, внук, чичо, леля, братовчеди



Фигура 19: Каскаден скрининг при фамилна хиперхолестеролемия

От значение е възрастта за настъпване на сърдечно съдов или мозъчно съдов инцидент: за мъже под 55, жени под 60 години, първа линия роднини при възраст 5-55 години.

Диагноза FH се поставя най-често на базата на Dutch Lipid Clinical Network Criteria или критериите на Simone Brooms – препоръчвани в Ръководството на Европейското дружество на кардиолозите и Европейската Асоциация по атеросклероза – общи насоки издадени през 2016 г. (69)

Основава се на 5 основни критерия:

- фамилна анамнеза и клинична история за преждевременно развитие на ССЗ:
- физикален преглед – сухожилни ксантоми и корнеален аркус
- лабораторни изследвания, липиден профил
- изключване на вторични причини за хиперхоестеролемия като:
- генетична диагноза

**Клинични критерии на Dutch Lipid Network за диагностика на хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HeFH)**

Критерии	Точки
1. Семейна анамнеза: роднина от първа степен (родител, потомство или брат/сестра на родителя) с известна преждевременна* коронарна или съдова болест <b>или</b> роднина от първа степен с плазмена концентрация на LDL-C > 95-тия перцентил според възраст и пол	1
Семейна анамнеза: роднина от първа степен (родител, потомство или брат/сестра на родителя) с известна сухожилна ксантома или аркус корнеалис	2
2. Клинична анамнеза: пациентът има преждевременна*	
а) коронарна артериална болест	2
б) церебрална или периферна съдова болест	1
3. Физикален преглед на пациента	
а) сухожилна ксантома	6
б) аркус корнеалис при пациент < 45-годишна възраст	4
4. Нива на LDL-C в кръвта на пациента, mmol/L	
а) $\geq 8,5$	8
б) 6,5 – 8,4	5
в) 5,0 - 6,4	3
г) 4,0 – 4,9	1
5. ДНК анализ, показващ функционална мутация в LDLR или друг HeFH-свързан ген	8
<b>Диагноза</b>	<b>Общо точки</b>
Определена HeFH	> 8
Вероятна HeFH	6-8
Възможна HeFH	3-5
Забележка: LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност	
*Ако е от мъжки пол, < 55-годишна възраст; ако е от женски пол на възраст < 60 години.	

Един от най-важните въпроси, свързани с тежките дислипидемии и в частност с фамилната хиперхолестеролемия е възможността за ранна профилактика. Поради наследствения характер на заболяването, основна цел би трябвало да е намаляване на модифицируемите рискови фактори от една страна и от друга страна – ранна диагностика.

Ранната диагноза на фамилната хиперхолестеролемия би могла да бъде осъществена в много ранна възраст, в случаите на имплементиране на каскаден скрининг при фамилии с установено заболяване. Провеждането на каскаден скрининг само по себе си не изисква значителен финансов ресурс и сложна организация, но е необходимо проактивност в тази посока на специалистите занимаващи се с дислипидемии, но най-вече на общопрактикуващите лекари. Важна също така е информираността на обществото за този тип заболявания и нуждата от регулярни профилактични прегледи. Тъй като типичните патогномонични белези за фамилна хиперхолестеролемия, като сухожилни ксантоми и аркус корнеалис се наблюдават рядко и сравнително късно в развитието на заболяването, изключително важна е фамилната история и преждевременните сърдечно-съдови инциденти. От особено значение е регулярното изследване на нивата на холестерол и най-вече на LDL-C. Нивото на LDL-C е най-важният фактор за диагнозата фамилна хиперхолестеролемия, както и за риска от евентуално развитие на сърдечно-съдов инцидент. От 2017 г., НЗОК включи изследването на LDL-C, в пакета от заплащани изследвания. (85) Веднъж установени високи стойности на LDL-C, трябва да се определи сърдечно-съдовия риск и необходимостта от последващи мерки – диета, ограничаване на рискови фактори като тютюнопушене, контрол на съпътстващи заболявания и евентуална лекарствена терапия. През последните години с модернизиранието на съвременните диагностични средства, изследването на нивата на холестерол е лесно осъществимо и извън лабораторни условия чрез вземане на капилярна кръв от пациента и последващо използване на специално *in vitro* диагностично медицинско изделие. Освен в лекарските кабинети, подобен тип изследване би било лесно осъществимо и в аптечната мрежа. При направено проучване в България между 16.04.2012 г. и 01.05.2012 г., се установява, че 99% от индивидите са склонни да заплатят подобен тип изследване в аптеката, като 92% считат, че това е изключително важно за тяхното здраве. (86) Редовното изследване на нивата на холестерол/ LDL-C са първата стъпка към ранно идентифициране на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия, и последващо адекватно лечение. Основна цел, разбира се, остава намаляване на сърдечно-съдовия риск и предотвратяване настъпването на първи или последващ инцидент. В случай на открит индексен пациент е важно изследването на всички роднини

от първа степен. Тъй като диагнозата фамилна хиперхолестеролемия се поставя на базата на Dutch Lipid Clinical Network Criteria, каскадният скрининг е лесно осъществим и неинвазивен. В редица държави, с цел повишаване на информираността на населението се осъществяват държавно финансирани кампании за риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания и възможностите за ранна профилактика и превенция.

### **1.3.2 Пациенти с Вторична превенция**

Пациентите с анамнеза за ССЗ представляват втората важна високорискова група. Данните от многонационалния регистър за Намаляване на атеротромбозата за продължително здраве (REACH) показват, че пациентите с анамнеза за исхемично събитие на изходно ниво са с по-висок риск от исхемични събития (включително съставна крайна точка от смърт, свързана със CV събитие, МИ и инсулт) по време на проучването, в сравнение с пациентите без анамнеза за исхемични събития (коефициент на риск [HR] 1,71; 95% доверителен интервал [CI] 1,57, 1,85;  $p < 0,001$ ). (87) Честотата на събитията е най-висока при тези, които са имали исхемично събитие в рамките на 1 година след включване в проучването. Така че един от най-силните показатели за бъдещ исхемичен риск е скорошна анамнеза за исхемични събития. (87) Друг анализ въз основа на данни от регистъра на REACH показва, че значимите показатели за риск от рецидивиращи CV събития и CV смърт при пациенти с установено ССЗ включват брой на засегнатите съдове, поява на CV събитие през предходната година, сърдечна недостатъчност (CH) и предсърдно мъждене. (88) Нещо повече, анализ на 7 998 пациенти с ИБС от 24 европейски страни в проучването EUROASPIRE IV показва, че 8,3% от пациентите с вторична профилактика могат потенциално да имат FH, съгласно критериите на Dutch Lipid Clinical Network. (64)

#### **1.3.2.1 Пациенти с диабет**

Пациентите със захарен диабет представляват друга важна рискова група. Клиничните проучвания показват, че захарният диабет е независим рисков фактор за ССЗ, особено при жени. (89) ССЗ са основната причина за заболяемост и смъртност при пациенти с диабет. Сред пациентите с ИБС с известен гликемичен статус ( $n = 6,187$ ), 54% имат анамнеза за диабет или са наскоро диагностицирани с диабет, което ги поставя дори в по-голям риск за последващо CV събитие. Приблизително 72% от пациентите с анамнеза за диабет и 82% от пациентите с новодиагностициран диабет, имат нива на

LDL-C над препоръчителните целеви стойности (т.е.,  $\geq 1,8$  mmol/l). (90) Освен това, в отделен анализ на данните от EUROASPIRE IV при пациенти без диагностициран диабет, за 29% от тях се установява, наличие на неоткрит диабет, което като се добави към броя на диагностицираните със заболяването, показва че >50% от пациентите с ИБС са с нарушен глюкозен метаболизъм, като при част от тях това все още не е установено. (91) Допълнително, анализ на данните от регистъра REACH показва, че при пациенти с установено ССЗ, захарният диабет значително повишава риска от бъдещи CV събития и CV смърт. (88)

### **1.3.2.2 Пациенти с висок риск с непоносимост към статини**

Клиничните ръководства препоръчват липидопонижаваща терапия със статини за постигане на контрол на LDL-C при пациенти с висок риск. В допълнение, рандомизирани клинични изпитвания с добър дизайн показват, че статините като цяло са безопасни и добре поносими при по-голямата част от пациентите. (92) Въпреки това, в клиничната практика е признато, че някои пациенти имат симптоми, свързани с употребата на статини, които водят до частична или пълна непоносимост. Така че непоносимостта е най-честата причина за преустановяване на лечението сред пациентите, приемали статини. (93)

Свързани със статините мускулни симптоми (SAMS), включително, но не само мускулна слабост, болки или крампи, със или без повишаване на серумните нива на СК, са основните нежелани реакции, водещи до непридържане към лечението и/или преустановяването му. (94)(95)(96) Освен това, статините могат да взаимодействат с други лекарства, водещи до увеличение на експозицията им, което повишава риска от миопатия и други нежелани реакции. (97)(98)(99)(100)(101) Консенсусният панел на EAS е предложил конкретни дефиниции на SAMS и метод за оценка на това дали наличието на SAMS се дължи на статин. Този метод отчита вида на мускулните симптоми, степента на повишение на нивата на креатин киназата (СК) и временната им връзка с началото, преустановяването и повторното започване на лечението със статин. (93)(102)

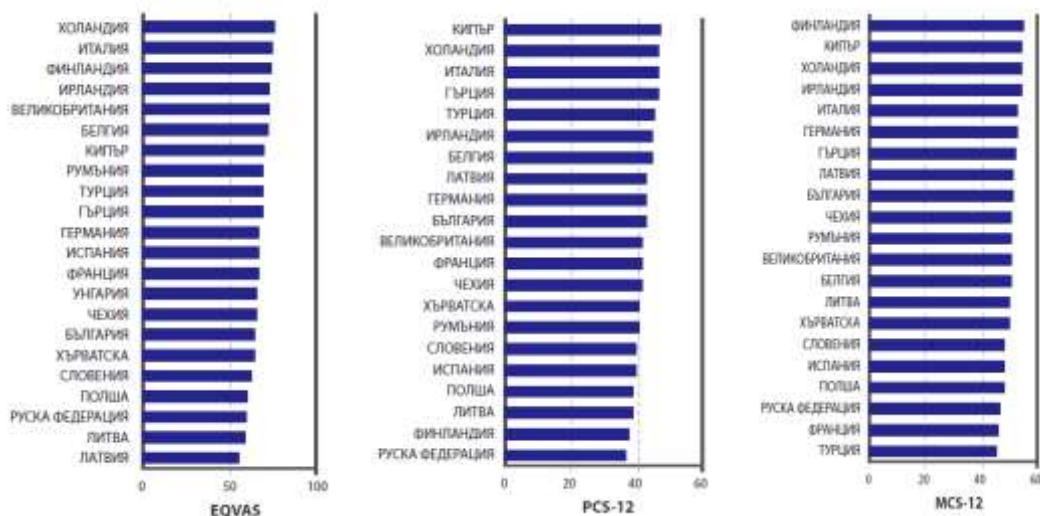
Ретроспективен анализ при 1 605 пациенти, насочени към клиника по кардиология поради непоносимост към статини установява, че пациентите, които са прекъснали лечението със статини, са имали значително по-ниски намаления на LDL-C, в сравнение с тези с ежедневна или интермитентна (напр. прилагане през ден или веднъж седмично) употреба на статини (съответно -8,3% спрямо -27,7% спрямо -21,3%,  $p < 0,05$  за всяко сравнение). Наблюдава се също тенденция към по-висока 8-годишна оценка на

смъртността по всякаква причина (обща смъртност) при пациентите, които са преустановили употребата на статини, в сравнение с тези с ежедневна или периодична употреба ( $p = 0,08$ ). (103)

## 1.4 Тежест на сърдечно-съдовите заболявания

### 1.4.1 Тежест за пациента

През 2010 г. ИБС е била водеща причина за нетрудоспособност в световен мащаб. (104) Последниците от CV събития включват смърт, хоспитализация, нетрудоспособност и повишен риск от последващи CV инциденти. Данните от EUROASPIRE III показват, че показателят HRQOL при пациенти с ИБС е по-нисък от този в общата популация, като пациентите с анамнеза за CV събития или диабет, имат най-голямо понижаване на HRQOL. Наличието на анамнеза за инсулт или рецидивиращо CV събитие са съществени прогностични фактори за намалено HRQOL. (105)



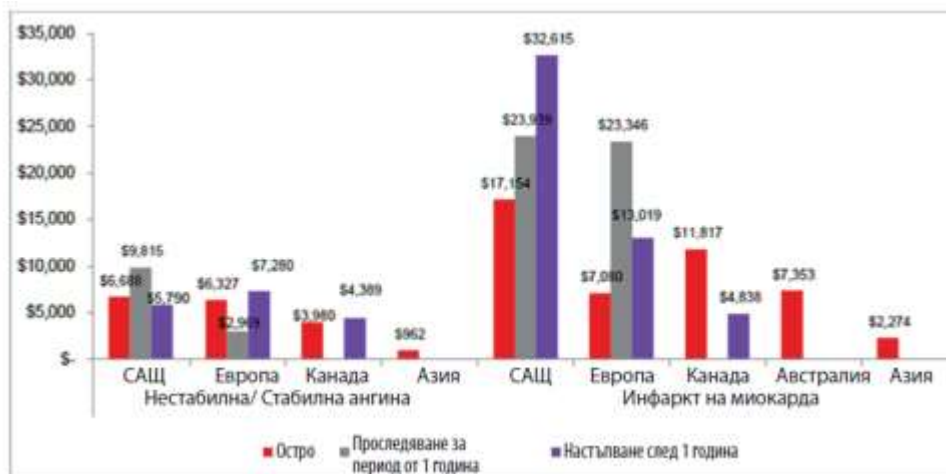
Фигура 20 HRQOL при пациенти с коронарен инцидент: Адаптирано от: *Health related quality of life in coronary patients and its association with their cardiovascular risk profile: Results from the EUROASPIRE III survey; Delphine De Smed et al, International Journal of Cardiology 168 (2013) 898–903 (105)*

При систематичен преглед на литературата е установено, че стойностите на полезност са по-ниски при пациенти, които са имали CV събития, отколкото при тези, които не са имали, и тези оценки на полезност варират значително в зависимост от вида на CV събитие. (106) По същия начин, в ЕС и в България

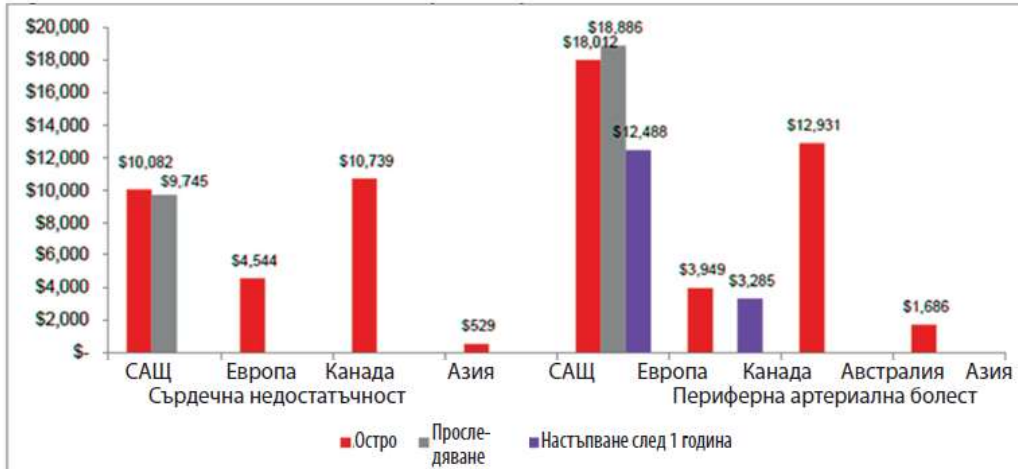
ИБС представлява значителна тежест за здравеопазването като водеща причина за смъртност. (107)(108)(109)(110)

#### 1.4.2 Икономическа тежест

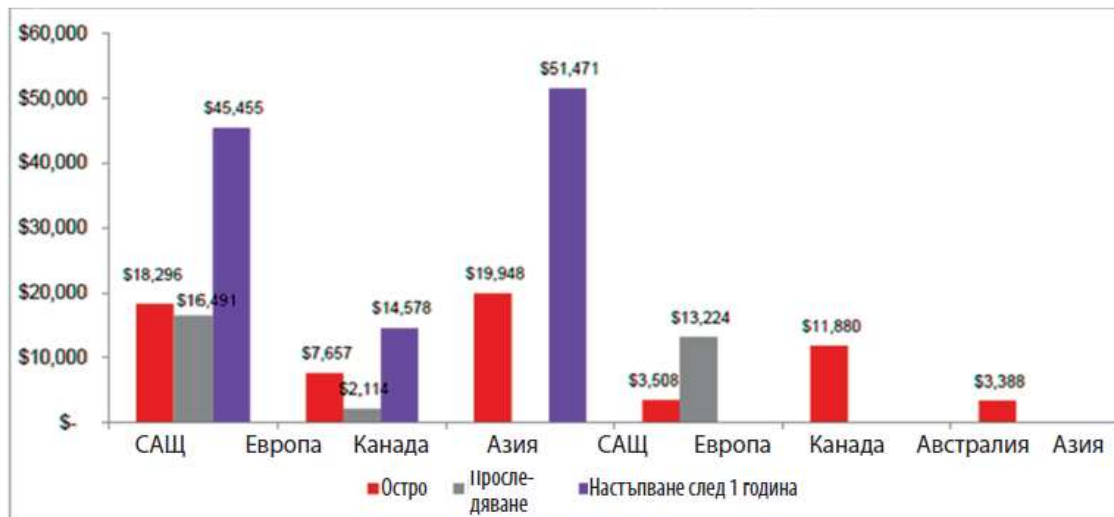
Атеросклеротичното ССЗ, включително ИБС, инсулт и PAD в момента е един от най-важните проблеми на общественото здраве в ЕС и представлява най-големия разход в повечето бюджети за здравеопазване. (111)(112)(113) Като цяло, разходите за ССЗ в ЕС възлизат на 196 милиарда € годишно, като приблизително 54% (106 милиарда €) се дължат на преки разходи за здравеопазване, а 46% на непреки разходи, включително 24% за загуби на производителност и 22% за неофициално лечение (напр. алтернативни разходи за безплатно лечение) на хора със ССЗ. Разходите, свързани със CV се очаква да нарастнат, тъй като честотата на разпространение на ССЗ се увеличава. (114)(115) Годишните разходи за ССЗ в България се оценяват на приблизително 1,5 милиарда лева, като около 54,4% от тази сума се дължи на непреки разходи – по-специално загуби за производителност и разходи за неофициално лечение. От всички хоспитализации в България, 13,8% (321,074) се дължат на ССЗ. Общият брой на сърдечно-съдовите операции в България през 2014 г. е 13 805 с леталитет от 2,3% - сред най-високия от всички страни. Най-честата причина за трайно намалена работоспособност/ нетрудоспособност се дължи отново на сърдечно-съдовите заболявания - 36,3% от общия брой на новооткритите случаи на нетрудоспособност през 2014 г. (116)



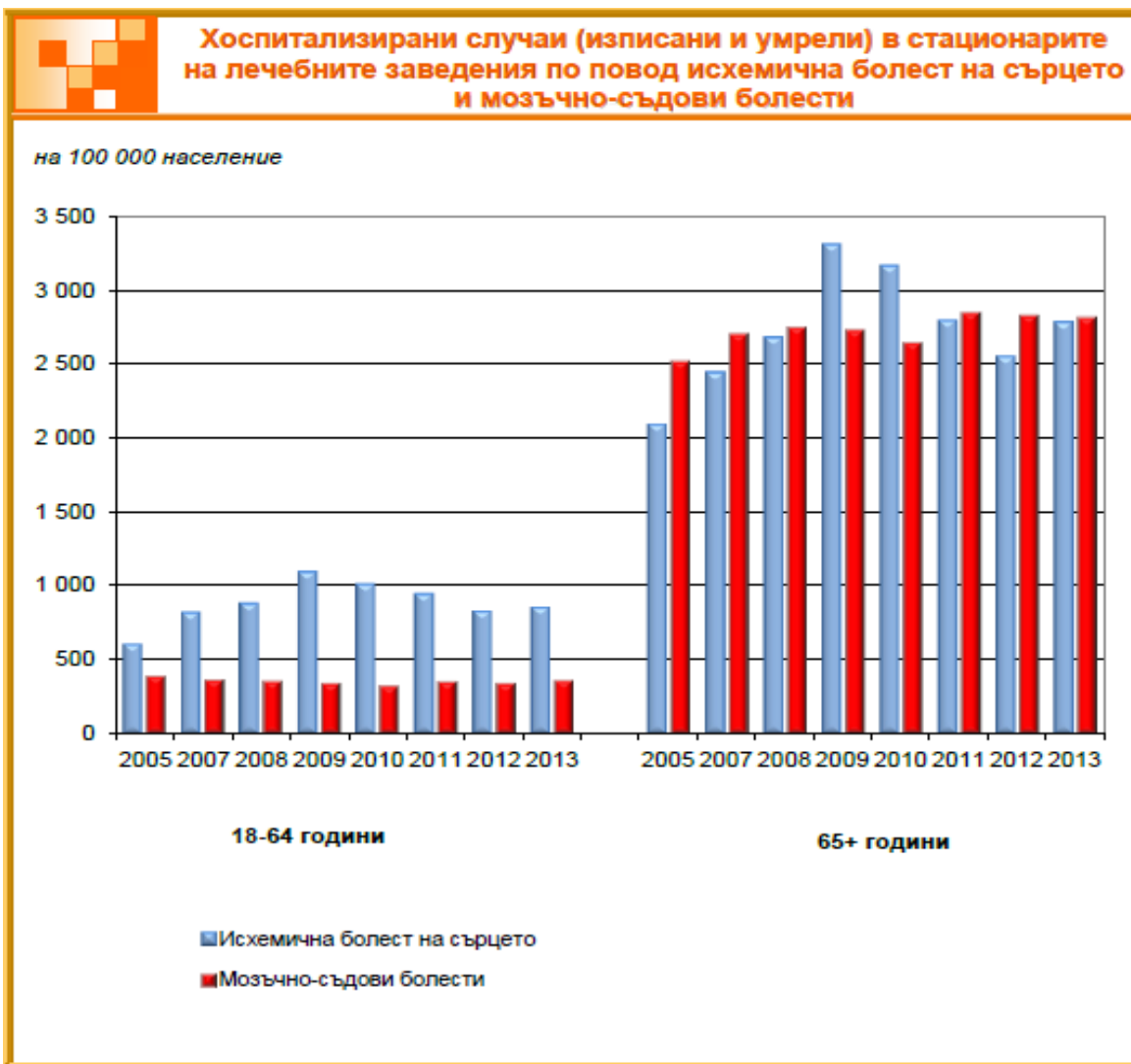
Фигура 21 Разходи при настъпване на сърдечно-съдово заболяване: Адаптирано от: Cardiovascular Event Costs Literature Review, Jan 2014



Фигура 22 Разходи при настъпване на сърдечно-съдово заболяване: Адаптирано от: Cardiovascular Event Costs Literature Review, Jan 2014



Фигура 23 Разходи при настъпване на сърдечно-съдово заболяване; Адаптирано от: Cardiovascular Event Costs Literature Review



Фигура 24 Хоспитализирани случаи в стационарите на лечебни заведения по повод исхемична болест на сърцето и мозъчно-съдови болести; Източник: НЦОЗА

## 2. **СЪВРЕМЕННО ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ХИПЕРЛИПИДЕМИЯ**

### 2.1 **Ползи от понижаването на LDL-C**

Няколко интервенционални и епидемиологични проучвания са показали неоспорима зависимост между понижаването на LDL-C и намаляване на прогресията на атеросклеротичните плаки и CV събития, включително смъртност. Тези проучвания неизменно показват, че пациенти с висок CV риск имат полза от понижаването на LDL-C независимо от изходното ниво на LDL-C. (92)(117)(118)(119)(120)(121)(122) Като цяло, всяко понижение на LDL-C с 1 mmol/l намалява годишния риск на пациента от големи CV събития с 28%. Постигането на много ниски нива на LDL-C (напр. <1,3 mmol/l) води до значително намаляване на CV събития. (92)

При пациенти с ИБС, относителният риск може да бъде намален с 1,7% за всеки 1% понижаване на LDL-C. (121) В последващ анализ на данни от изпитването Treating to New Targets (TNT) при пациенти със стабилна ИБС и LDL-C <3,4 mmol/l, е налице постоянно и значително намаляване на честотата на големи CV събития при понижаване на нивата на LDL-C ( $p < 0.0001$ ). Най-ниската честота на CV събития е наблюдавана при пациенти с нива на LDL-C <1,7 mmol/l. (123)

Данни от проучването върху сърдечната протекция (HPS) показват, че намаляването на нивата на LDL-C от изходното ниво допълнително намалява CV риск при пациенти с висок риск; по този начин, понижаването на LDL-C с повече от 2,5 mmol/l води до намален CV риск. (120) Понижаването на LDL-C до <1,8 mmol/l допълнително намалява риска от CV събития (92)(122)(124) и смъртност. (124)(125)(126) В мащабни клинични изпитвания, по-голямо намаляване на CV риск се наблюдава при пациенти с най-нисък LDL-C след лечението. (122)(124)(125)(127)

При мета-анализ от 8 клинични изпитвания на статини, включващи 38 153 пациенти е установено, че тези, които са постигнали ниски нива на LDL-C (напр. <1,3 mmol/l) имат значително по-нисък риск от големи CV събития, в сравнение с пациентите, които са постигнали по-високи нива на LDL-C. Клиничната полза от значително намаляване на риска от CV събития при стойности на LDL-C <1,29 mmol/l е очевидна при сравняване на пациентите, постигнали относително по-високи нива на LDL-C от 1,94 до <2,58 mmol/l. Този анализ показва също, че по-ниските нива на LDL-C могат да се постигнат без повишен риск от нежелани реакции. (128)

В проучване на 6 107 пациенти с ниско изходно ниво на LDL-C (<1,6 mmol/l), пациентите, които са постигнали нива на LDL-C <1 mmol/l, имат най-голяма полза от липидопонижаващата терапия по отношение на смъртността (HR = 0,51; 95% CI 0,33 – 0,79). (125) В последователни анализи на проучването JUPITER (Обосновка за Употребата на Статини в Профилактиката: Интервенционално Проучване за Оценка на Розувастатин), участниците с LDL-C <1,3 mmol/l след лечение с розувастатин са постигнали по-голямо намаление на първичната крайна точка (комбинирана от МИ, инсулт, артериална реваascularизация, нестабилна стенокардия или смърт в резултат на CV причини), в сравнение с тези с нива на LDL-C  $\geq$ 1,3 mmol/l (HR=0,35 спрямо 0,76; p<0,0001). При пациентите, които са постигнали LDL-C <1,3 mmol/l, основните CV събития са намалени с 65%; МИ, инсулт или CV смърт са намалени с 74%, а общата смъртност (по всякаква причина) е намалена с 46% (всички спрямо плацебо). (124)

Важно е да се отбележи, че данните от мета-анализ на СТТС, изпитването JUPITER и подизпитването PROVE IT-TIMI 22 (Оценка Правастатин или Аторвастатин и Терапия на Инфекция: Тромболиза при Миокарден инфаркт 22) не установяват минимален праг на LDL-C, под който да се губи ползата от намаляване на CV събития. (92)(122)(124) При екстраполиране на данните от мета-анализ на големи клинични изпитвания (169 138 пациенти в 26 RCTs) е установено, че при пациенти с вторична профилактика, честотата на CV събития може да се доближи до нула, ако се постигнат нива на LDL-C  $\sim$ < 0,8 mmol/l. (129) Действително, хора с мутации тип загуба на функция в PCSK9 гена имат нива на LDL-C близо до нула, а ИБС е почти непозната при тези лица. (57) Клиничните изпитвания със статини показват, че допълнителната полза, която се постига при ниски нива на LDL-C (напр. LDL-C <1,3 mmol/l) не е свързана с увеличаване на проблемите, свързани с безопасността. (123)(130)

Освен това, резултатите от голямо многонационално изпитване IMPROVE-IT показват, че при пациенти с анамнеза за остър коронарен синдром (ACS), езетимиб, добавен към симвастатин допълнително понижава LDL-C. (131) Пациентите, лекувани с езетимиб плюс статин постигат средни нива на LDL-C около 1,4 mmol/l след 1 година от лечението, в сравнение с 1,8 mmol/l при пациенти, лекувани само със статин. Допълнителното понижаване на LDL-C при лечение с езетимиб плюс статин се поддържа в продължение на 7 годишен период на проследяване. Освен това, комбинираната терапия с езетимиб и симвастатин значително намалява появата на комбинирана крайна точка от CV смърт, МИ, нестабилна стенокардия (UA) изискваща хоспитализация, коронарна реваascularизация или инсулт, в сравнение със самостоятелното лечение със статин (p = 0,016). (132) IMPROVE-IT

потвърждава връзката между понижението на LDL-C и намаляването на риска от CV събития и показва допълнителна полза от добавянето на агент, който не е статин, към лечението със статин. IMPROVE-IT също подкрепя хипотезата, че наличието на по-ниско ниво на LDL-C е по-благоприятно при пациенти с висок риск за CV събитие. Пациентите, които са постигнали по-ниско ниво на LDL-C ( $\leq 2$  mmol/l) имат по-нисък риск от събития на първичната крайна точка, в сравнение с пациентите с LDL-C  $> 2$  до 2,5 mmol/l. Конкретно, рискът от основно CV събитие е 10% при пациенти, които са постигнали LDL-C  $< 1,3$  mmol/l, в сравнение с пациентите със стойности на LDL-C  $\geq 1,3$  mmol/l (HR: 0,90; 95% CI, 0,85-0,96;  $p = 0,002$ ). Допълнителната полза по отношение на намаляването на CV събития, което се наблюдава при добавяне на езетимиб към терапията със статин е постигната при пациенти, които са лекувани с резултат доста под препоръчителния праг за LDL-C от 1,8 mmol/l. Установено е, че намаляването на нивата на LDL-C чрез липидопонижаваща терапия намалява риска от CV събития, независимо от вида на интервенцията. (131)(133)(134)(135)(136)

## **2.2 Настоящи терапевтични алтернативи**

### **2.2.1 Статини**

Статините са революция в лечението на хиперлипидемията, осигурявайки ефективна възможност за лечение от първа линия с цел понижаване на нивата на LDL-C посредством инхибиране на ензима HMG-CoA редуктаза, основен медиатор в производството на холестерол в черния дроб. Няколко мета-анализа на рандомизирани контролирани клинични изпитвания на статините са показали силна зависимост между абсолютното понижаване на LDL-C и намаляването на CV събития, включително на общата смъртност, сърдечно-съдова смъртност, нефатален МИ и инсулт. (118)(137)(138) Тази връзка е сходна както при мъжете, така и при жените. (139) Статините показват също ефикасност при специални подгрупи пациенти с висок риск, включително пациенти с диабет (140) или вторична превенция. (141)(142)(143)(144)

Скорошни проучвания показват, че интензивната терапия със статини (и, следователно, по-голямото намаляване на LDL-C, водещо до понижаване на нивата на LDL-C) е по-ефективна при намаляване на CV събития, отколкото по-малко интензивната терапия със статини. (130) Мета-анализ на 7 клинични изпитвания, включващи 29 395 пациенти с коронарна болест на сърцето (CAD), лекувани със статини с различна интензивност на дозата показва, че в сравнение с ниско интензивната терапия със статини, по-високо интензивната терапия със статини води до по-голямо намаляване на нивата

на LDL-C (0,72 mmol/l; 95% CI 0,60 – 0,84 mmol/l) и намалява риска от МИ и коронарна смърт (съотношение на шансовете [OR] = 0,83; 95% CI 0,77 – 0,91) и инсулт (OR = 0,82; 95% CI 0,71 – 0,95). (145)

Въпреки, че статините като цяло се понасят добре, има съобщения за SAMS, включително миопатия и рабдомиолиза, които се наблюдават при 7% до 29% от пациентите в регистри или наблюдателни проучвания. (96)(146) Дори при пациенти без мускулни симптоми, високите дози статини повишават нивата на СК, което е показател за леко мускулно увреждане. (147) Освен това, повишени чернодробни ензими се наблюдават при 0,5% до 2,0% от лекуваните със статин пациенти и са дозозависими. (44)

### **2.2.2 Езетимиб**

Езетимиб селективно блокира абсорбцията на холестерол в червата и е разрешен за употреба в комбинация със статини при пациенти, при които общият холестерол или LDL-C не се контролират достатъчно добре само със статини в максималната им поносима доза. Проучванията ENHANCE и IMPROVE-IT показват значително намаляване на нивата на LDL-C при комбинирана терапия със статин плюс езетимиб, в сравнение със статин самостоятелно. (134)(148) Все пак, тези допълнителни намаления са умерени (напр. 17% в проучването ENHANCE) (148) и са придружени от съответно умерено намаляване на CV събития, както е показано в проучването IMPROVE-IT, в което честотата на 7-годишното комбинирано CV събитие (първична крайна точка) за езетимиб/статин, спрямо монотерапия със статин е 0,94 ( $p = 0,016$ ). (134) Езетимиб също е разрешен за употреба като монотерапия при пациенти, при които статините не се понасят добре или са противопоказани, но води до подобно умерено намаляване на LDL-C (17% до 22%). (149) Нежеланите реакции често свързани с монотерапията с езетимиб включват коремна болка, диария, метеоризъм и умора, а в комбинация със статин се съобщават често повишени нива на аланин трансаминаза (ALT) и/или аспартат аминотрансфераза (AST), главоболие и миалгия. (150)

### **2.3 Клинични ръководства за лечение на хиперлипидемия**

Клиничните ръководства предоставят препоръки за лечението на хиперлипидемия. Тези препоръки като цяло са сходни, като дават приоритет на LDL-C като основен модифицируем рисков фактор за намаляване на CV риск след диета, физическо натоварване и промени в начина на живот. (92)(151)(152) С наличието на все повече доказателства от клиничните

изпитвания, според които по-интензивното намаляване на липидите (т.е., LDL-C < 2,6 mmol/l или LDL-C < 1,8 mmol/l) е по-ефективно за редуциране броя на CV събития (122)(124)(125)(153), съвременните ръководства продължават да понижават прицелните стойности на LDL-C, установени при пациенти с най-висок CV риск.

Според Международното дружество по атеросклероза (IAS), данни от RCTs подкрепят оптимално ниво на LDL-C < 1,8 mmol/l за вторична профилактика на атеросклеротични CV събития. (135) В рамките на безопасността и поносимостта, ръководствата на ESC/EAS също препоръчват прицелни стойности на LDL-C < 2,5 mmol/l при високорискови пациенти и < 1,8 mmol/l при пациенти с много висок риск. (135)(44)

*Таблица 4 Прицелни стойности на LDL-C за липидопонижаваща терапия в зависимост от нивото на сърдечно-съдовия риск*

Страна/Ръководство	Сърдечно-съдов риск			
	Нисък	Умерен	Висок	Много висок
Европа <sup>a</sup>	-	< 3 mmol/l	< 2,5 mmol/l	< 1,8 mmol/l и/или 50% намаление
Международно дружество по атеросклероза <sup>b</sup>	-	-	< 2,6 mmol/l	< 1,8 mmol/l и/или 50% намаление

<sup>a</sup> Европейска асоциация за Сърдечно-съдова Превенция и Рехабилитация, 2011

<sup>b</sup> Grundy 2013

Тези клинични ръководства, които са от значение и за България, са описани по-долу.

### **2.3.1 Ръководства на Европейското дружество по кардиология и Европейското дружество по атеросклероза**

През 2011 г. ESC/EAS публикуват съвместни ръководства за лечение на дислипидемии. Тези ръководства предоставят следните препоръки в 4 стъпки:

1. Оценка на общия риск за ССЗ и стратифициране на пациентите в 4 рискови групи (нисък, умерен, висок и много висок), на базата на клиничните характеристики.
2. Изчисляване на процентното намаление на LDL-C, което е необходимо, за да се постигне прицелната стойност на LDL-C според рисковата група на пациента.
3. Избор на лечение със статин, което ще осигури необходимото ниво на намаляване на LDL-C и постепенно повишаване, ако е необходимо, за постигане на прицелното ниво на LDL-C.
4. Обмисляне на алтернативна липидопонижаваща терапия, ако е необходимо, или комбинирана терапия (напр. при пациенти, които имат непоносимост към статини, или които не постигат прицелното намаляване на LDL-C посредством терапия със статини).

ESC/EAS препоръчват сърдечно-съдовия риск да се изчислява с помощта на системна оценка на коронарния риск (SCORE). (154) Пациентите, класифицирани като такива с много висок риск, са идентифицирани въз основа на наличието на специфични фактори, като:

- съществуващо ССЗ
- захарен диабет (всички пациенти с тип 2 и тип 1, с прицелно органно увреждане)
- умерено до тежко СКД
- 10-годишен риск от фатални сърдечно-съдови събития (SCORE риск)  $\geq 10\%$ .

Пациенти с подчертано увеличени индивидуални рискови фактори, като например фамилна дислипидемия или SCORE  $\geq 5\%$  и  $< 10\%$ , се считат за такива с висок риск. Умереният риск и ниският риск се определят на базата на SCORE съответно  $\geq 1\%$  до  $< 5\%$  и  $< 1\%$ .

Ръководствата препоръчват пациентите да получават интервенции за намаляване на LDL-C, за да се постигнат следните прицелни стойности.

- Много висок риск: LDL-C  $< 1,8$  mmol/l и/или 50% относително намаление
- Висок риск: LDL-C  $< 2,5$  mmol/l
- Умерен риск: LDL-C  $< 3$  mmol/l

Препоръчва се следният подход за постигане на тези прицелни стойности:

- Предписване на статин до максималната препоръчителна доза или до максимално поносимата доза за постигане на прицелната стойност на LDL-C.
- В случай на непоносимост към статини, трябва да се обмисли прилагане на секвестранти на жлъчната киселина или никотинова киселина. Също така, в случай на непоносимост към статини, може да се обмисли и прилагане на инхибитор на холестероловата абсорбция самостоятелно или в комбинация със секвестранти на жлъчната киселина или никотинова киселина; ако прицелната стойност не се постига със самостоятелното приложение на статин, може да се обмисли комбинация на статин с инхибитор на холестероловата абсорбция или секвестрант на жлъчната киселина, или никотинова киселина.

Таблица 5 Рискови категории на ESC/EAS

Ниво на риска според ESC/EAS	Особености
Много висок риск	<p>Документирано ССЗ чрез инвазивно или неинвазивно изследване (като коронарна ангиография, ядрено изображение (PET), стрес ехокардиография, каротидна плака при ултразвуково изследване), прекаран МИ, ACS, коронарна реваскуларизация (PCI или CABG) и други артериални реваскуларизационни процедури, IS, PAD</p> <p>Пациенти със захарен диабет тип 2 и пациенти със захарен диабет тип 1, с увреждане на прицелни органи (като микроалбуминурия)</p> <p>Пациенти с умерено до тежко СКД (eGFR &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</p> <p>Изчислен 10-годишен риск SCORE ≥ 10% за фатално ССЗ</p>
Висок риск	<p>Подчертано повишени единични рискови фактори, като фамилни дислипидемии и тежка хипертония</p> <p>Изчислен SCORE ≥ 5% и &lt; 10% за 10-годишен риск от фатално ССЗ</p>
Умерен риск	<p>SCORE ≥ 1% и &lt; 5% за 10-годишен период</p> <p>Много пациенти в средна възраст принадлежат към тази рискова категория.</p>

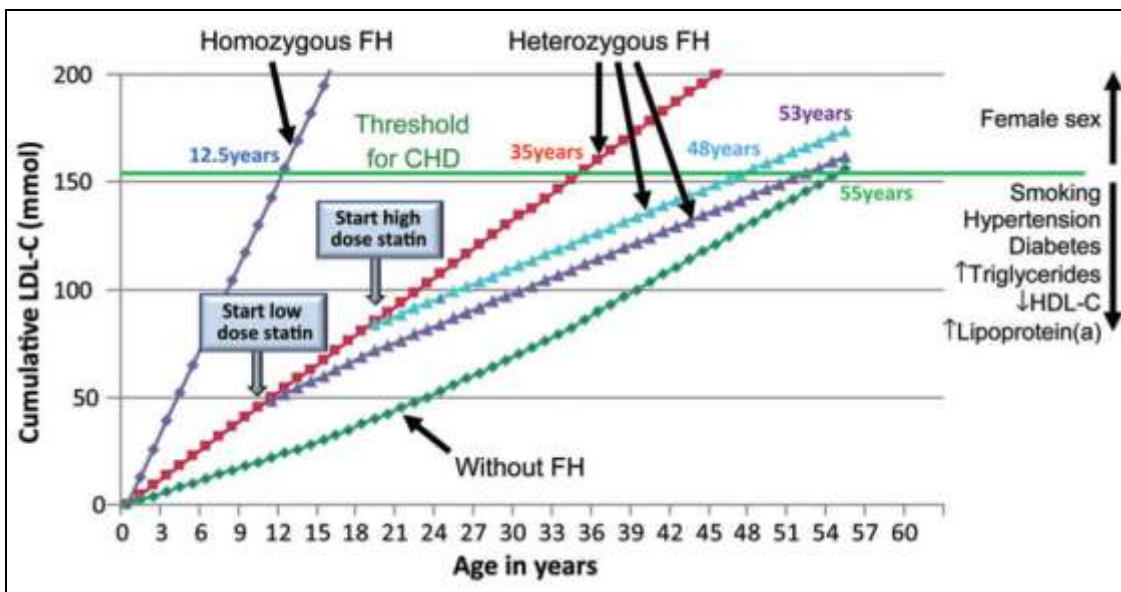
Ниво на риска според ESC/EAS	Особености
	Този риск е модулиран допълнително от фамилна анамнеза за преждевременна ИБС, абдоминално затлъстяване, модел на физическа активност, HDL-C, TG, hsCRP, Lp(a), фибриноген, хомоцистеин, ApoB и социална класа
Нисък риск	SCORE < 1%

*ACS – остър коронарен синдром; ApoB - аполипопротеин B; CABG –аорто-коронарен байпас; – CAD - коронарна болест на сърцето; CKD – хронично бъбречно заболяване (ХБЗ);CC3 – сърдечно-съдово заболяване (ССЗ); EAS – Европейско дружество по атеросклероза; eGFR – степен на гломерулна филтрация; ESC – Европейско дружество по кардиология; HDL-C – холестерол в липопротеини с висока плътност; hsCRP – високо-чувствителен С-реактивен протеин; IS – исхемичен инсулт; Lp(a) - липопротеин (a); МИ – миокарден инфаркт; PAD – периферна артериална болест; PCI – перкутанна коронарна интервенция; SCORE – Систематична оценка на Коронарния Риск; TG - триглицериди*

*Справка: Ръководства на ESC/EAS за лечение на дислипидемиите*

### **2.3.2 Препоръки за лечение на Фамилна Хиперхолестеролемия**

Консенсусното становище на EAS, публикувано през 2013 г. дава графично представяне на степента на тежест на LDL-C при пациенти със или без FH, като функция от възрастта на започване на лечението със статин. По-конкретно, ранното лечение на повишените нива на LDL-C при пациенти с HeFH може да забави началото на ИБС до възраст, близка до тази, наблюдавана в общата популация (т.е., приблизително 55 години). (51)

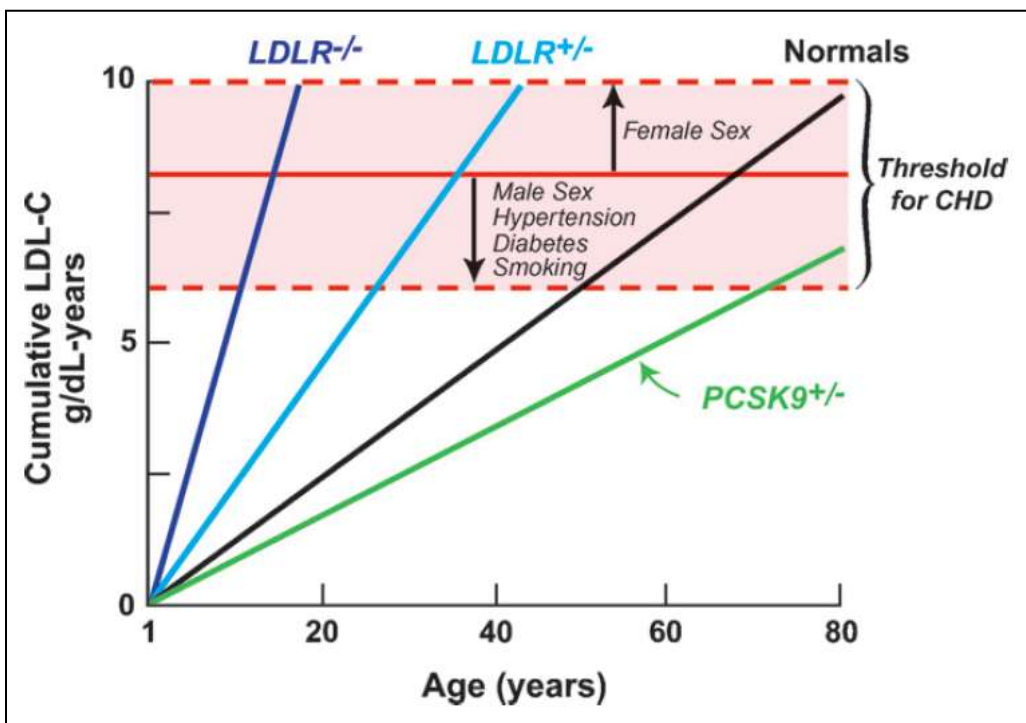


Фигура 25 Влияние на ранното лечение върху нивата на LDL-C при лица със и без хетерозиготна или хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия; CHD – коронарна болест на сърцето (ИБС); FH – фамилна хиперхолестеролемия; HDL-C – холестерол в липопротеини с висока плътност; LDL-C – холестерол в липопротеини с ниска плътност. Източник: Nordestgaard 2013 (51)

Тази фигура сравнява кумулативната експозиция на LDL-C през целия живот при индивиди с HoFH, HeFH или без FH. Горизонталната зелена линия показва прага на нивото на LDL-C, над който се очаква да настъпи ИБС. Тези без FH се очаква да достигнат прага на LDL-C за ИБС около 55-годишна възраст. При пациенти с HoFH, този праг за ИБС се достига много рано, около 12,5-годишна възраст. При нелекувани пациенти с HeFH, този праг за ИБС се достига около 35-годишна възраст. При пациенти с HeFH, които са започнали лечение с ниска доза статини около 12-годишна възраст, достигането на прага на LDL-C за ИБС се забавя до около 53-годишна възраст (вж. лилавата линия). Ако е започнато високо интензивно лечение със статини около 20-годишна възраст, достигането на прага на LDL-C за ИБС се забавя до около 48-годишна възраст (вж. светлосинята линия). Допълнителните CV рискови фактори намаляват прага на LDL-C за ИБС за всички индивиди.

Въз основа на системата SCORE за оценка на риска, ESC/EAS препоръчват прицелни стойности на LDL-C < 2,5 mmol/l при възрастни с FH („пациенти с висок риск“). При тези, които имат ИБС или диабет („пациенти с много висок риск“), прицелните стойности на LDL-C допълнително се понижават до < 1,8 mmol/l. (51)(44) Тези рискови категории обаче и съответстващите прицелни стойности на LDL-C може да не са надеждни, тъй като системата

SCORE не успява да улови експозицията през целия живот на повишени нива на LDL-C в популацията с FH. Според консенсусното становище на EAS, нелекуваните пациенти с FH над 40-годишна възраст трябва да се считат като такива с много висок сърдечно-съдов риск, поради продължителната експозиция на повишени нива на LDL-C от раждането. (57) Пациентите с HeFH и HoFH достигат кумулативния праг на LDL-C за развитието на ИБС в много по-ранна възраст, в сравнение с индивидите без FH. Горизонталната червена линия показва теоретичния праг на кумулативната експозиция на LDL-C, необходима за появата на ИБС. Нормалните индивиди достигат този праг на LDL-C около 70-годишна възраст (синя линия). Пациентите с HoFH достигат този праг на LDL-C в детството (<20-годишна възраст), а тези с HeFH достигат прага за ИБС в началото на средна възраст (<40-годишна възраст). Хората с генетични мутации, които намаляват функцията на PCSK9, имат значително забавяне на времето за достигане на прага на LDL-C за ИБС (зелена линия). (57)



Фигура 26 Връзка между кумулативната експозиция на LDL-C и възрастта за поява на исхемична болест на сърцето при пациенти със и без фамилна хиперхолестеролемия; CHD – исхемична болест на сърцето (ИБС); LDL-C – холестерол в липопротеини с ниска плътност; LDLR -/-, показва HoFH; LDLR +/- показва HeFH; HeFH – хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия; HoFH – хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия; PCSK9 – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9; Източник: Horton et al, 2009 (57)

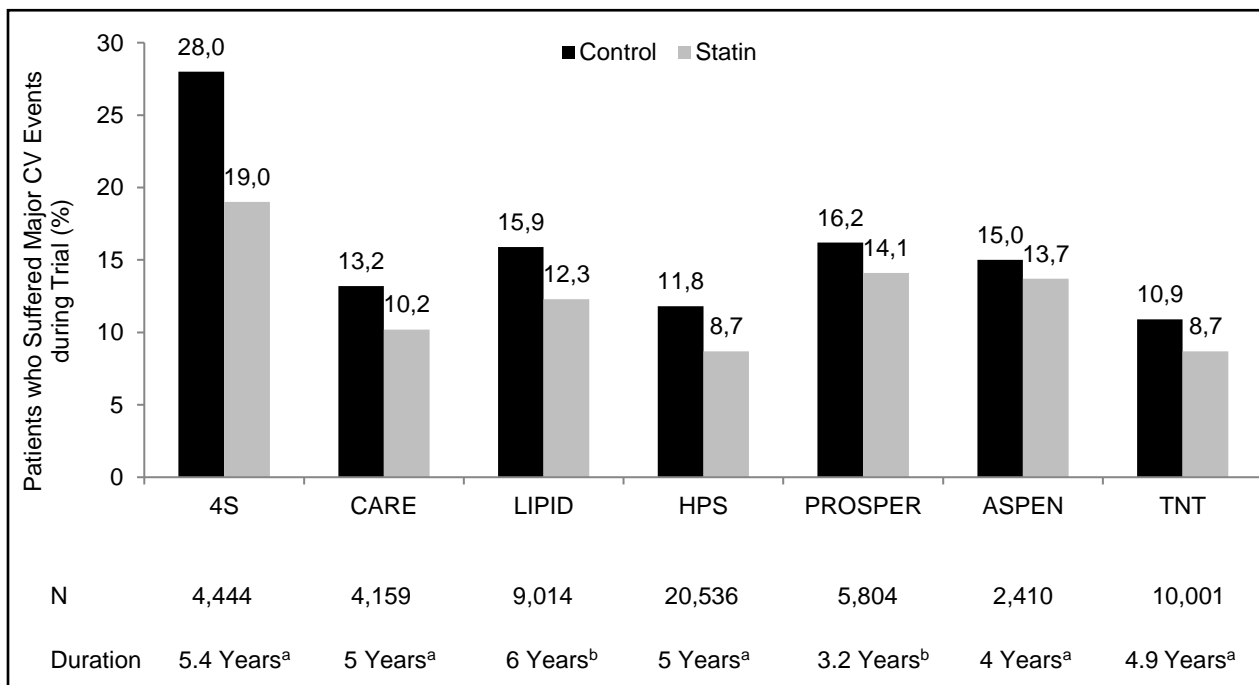
Ръководствата препоръчват предписване на високо-интензивен статин (т.е. такъв, който се увеличава до максимално разрешената или поносима доза), за да се постигне >50% намаляване на изходната стойност на LDL-C при пациенти с FH. Въпреки това, по-малко от 5% (<1/20) от пациентите с FH постигат терапевтичните цели с най-високите дози мощни статини, или имат непоносимост към статини. В резултат на това, в момента има неудовлетворени потребности при рефрактерната на лечение популация с FH за ефективни терапии за намаляване на нивата на LDL-C.

### **2.3.3 Препоръки за лечение на други групи с много висок риск**

Ръководствата на ESC/EAS за лечение на дислипидемии препоръчват, при пациенти с много висок CV риск, включително тези с диагностицирано ССЗ (вторична превенция), или тези с диабет тип 2, терапевтичната цел за LDL-C е < 1,8 mmol/l и/или 50% намаление от изходното ниво на LDL-C, когато не може да се постигне терапевтичната цел за LDL-C. В момента, само 3,7% от българските пациенти с HeFH постигат терапевтичната цел от 50% намаление в нивата на LDL-C. (64)(155)

### 3. НЕУДОВЛЕТВОРЕНИ МЕДИЦИНСКИ ПОТРЕБНОСТИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ВИСОК РИСК

За да се сведе до минимум риска от големи CV събития е важно да се намалят нивата на LDL-C до под 2,5 mmol/l при пациенти с висок риск от големи CV събития, или под 1,8 mmol/l за тези с много висок риск. Липидопонижаващите терапии могат да намалят риска от CV събития, но много пациенти продължават да получават допълнителни CV събития – това е известно като остатъчен риск. (156)(157)(158)(159) Остатъчният риск остава въпреки максималната интензивност на терапията със статини или други липидопонижаващи лечения (напр. езетимиб, фибрати, никотинова киселина, секвестранти на жлъчната киселина). (117)(160) Международно проучване в 9 страни установява, че при приблизително 20% до 45% от пациентите с висок риск за ССЗ не се постига достатъчно понижение на нивата на LDL-C. (161) От тези с умерен до висок риск във Франция, Испания и Холандия, 25% до 40% не са постигнали прицелните стойности на LDL-C и тези пациенти остават изложени на риск от големи CV събития.



Фигура 27 Остатъчен сърдечно-съдов риск при пациенти, лекувани със статини за вторична превенция: 4S—Scandinavian Simvastatin Survival Study (Скандинавско проучване на преживяемостта при симвастатин); ASPEN, Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-dependent Diabetes Mellitus (Проучване на аторвавстатин за превенция на

*крайни точки Ишемична болест на сърцето при Неинсулинозависим захарен диабет); CARE, Cholesterol and Recurrent Events (Холестерол и рецидивиращи събития); CV – сърдечно-съдов; HPS, Heart Protection Study (Проучване върху сърдечната протекция); LIPID, Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (Дългосрочна интервенция с правастатин при ишемична болест); PROSPER, Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (Проспективно проучване на правастатин при пациенти в старческа възраст в риск); TNT, Treating to New Targets study (Проучване за лечение до нови прицелни стойности)*

*a Median follow-up - медиана на проследяване*

*b Mean follow-up – средно проследяване*

*Източник: Адаптирано от Sampson и сътр.*

### **3.1 Неудовлетворени потребности от статини**

#### **3.1.1 Недостатъчна ефективност за понижаване на LDL-C**

Въпреки изобилието от подкрепящи данни и тяхното широко разпространение, статините имат важни ограничения, включително ограничена терапевтична ефикасност и риск от нежелани реакции. Монотерапията със статини често е недостатъчна, за да се намали риска от големи CV събития, особено при пациенти с допълнителни рискови фактори, като FH, диабет, анамнеза за ССЗ, хипертония или умерено до тежко СКД. (159)(162)(163) Като цяло, максималната доза от най-мощния статин постига намаляване на LDL-C с 58% (164), което може да не е достатъчно за пациенти с висок риск да постигнат адекватен контрол на LDL-C. Освен това, по-голямата част от намаляването на LDL-C настъпва при първоначално избраната доза статин (165)(166), удвояването на дозата статин води само до допълнително намаление на нивата на LDL-C средно с 6% (164)(167)(168)(169) и увеличаване на риска от нежелани реакции. По този начин, за пациенти с анамнеза за прекаран МИ или инсулт при LDL-C > 2,6 mmol/l, които вече приемат умерено интензивна или интензивна доза статин, удвояването на дозата е малко вероятно да постигне препоръчителната стойност на LDL-C <1,8 mmol/l. Анализ, базиран на мета-анализ на СТТС изчислява, че потенциалната полза от повишаване на дозата на аторвастатин от 40 mg до 80 mg дневно, ще доведе в най-добрия случай, до допълнително понижаване с 2% на прогнозираната честота на клинични CV събития. Увеличаването на дозата може да бъде свързано с повишени нежелани реакции и намален комплайънс. (166)

Непоносимостта към статини води до прекратяване на лечението или намаляване на дозата, което излага пациентите с повишени нива на LDL-C на риск от CV събития. При ретроспективен анализ на 1 605 пациенти, насочени към клиника по кардиология заради непоносимост към статини е

установено, че само 44% от пациентите, които са прекъснали лечението със статини, са постигнали терапевтичните цели за LDL-C, което е значително по-ниско от нивото, наблюдавано при пациенти, които са приемали статини интермитентно (напр. прилагане през ден или веднъж седмично) (61%,  $p < 0,05$ ). (103) От всички страни, клиницистите съобщават, че само 21% до 41% от пациентите с непоносимост към статини постигат терапевтичните цели за LDL-C, а само 26% до 43% от пациентите са лекувани задоволително според мнението на лекаря. (170)

Данните от проучването EUROASPIRE IV показват, че само 22,5% от пациентите с ИБС, които са с непоносимост към статини, имат нива на LDL-C  $< 2,5$  mmol/l по време на интервюто, което е 6 месеца до 3 години след показателно CV събитие. От тези, които са преустановили лечението със статини, само 26,9% са постигнали прицелни стойности на LDL-C. Само 3,6% от пациентите, които използват ниска доза статини или намаляват интензивността на лечението си със статини по време на проследяването, са постигнали LDL-C  $< 2,5$  mmol/l по време на интервюто. (171) Само 1,8% от пациентите с ИБС, които са с непоносимост към статини, 1,9% от тези, които са прекъснали лечението със статини и 9% от тези, които са използвали ниска доза статини, или са намалили интензивността на лечението си със статини, са постигнали намаляване на LDL-C с 50% по време на периода на проследяване. По този начин, остават значителни неудовлетворени потребности за ефективни алтернативи или допълнително лечение към статини при пациенти с висок риск, особено при тези с анамнеза за ИБС, които са с непоносимост към статини, или отказват лечение със статини с цел избягване на характерните нежелани реакции.

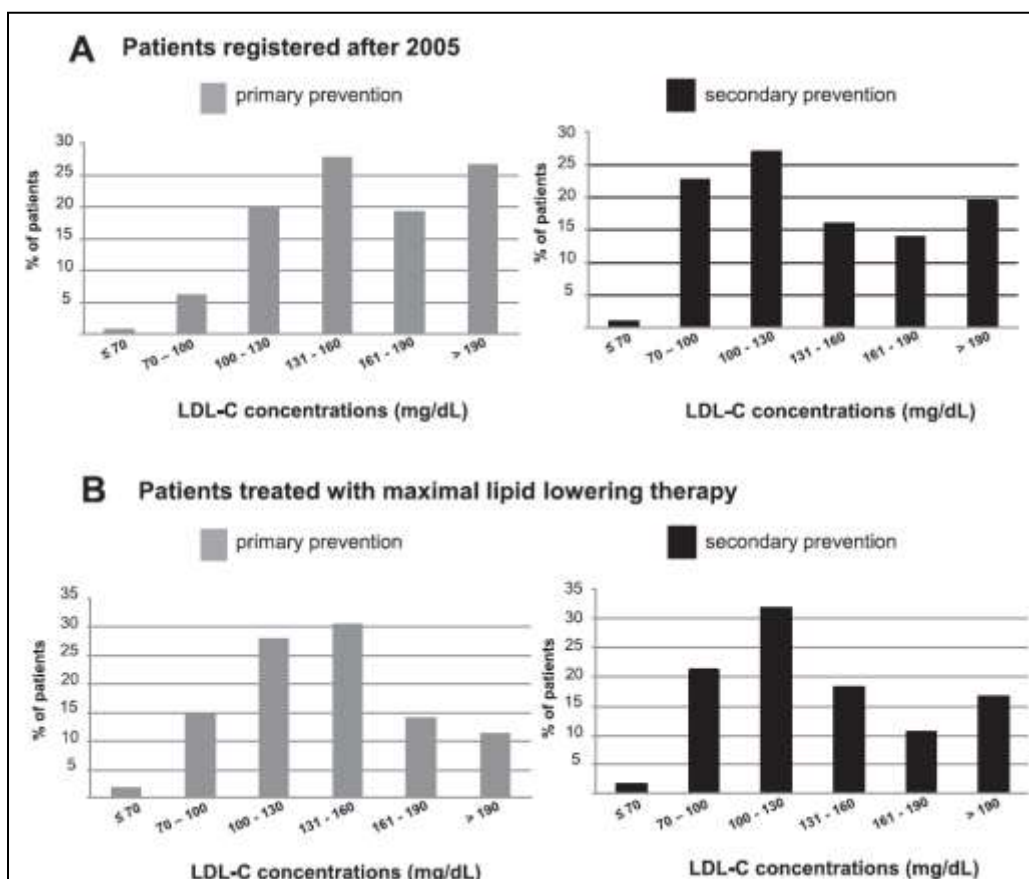
### **3.2 Субоптимално лечение на LDL-C при фамилна хиперхолестеролемия**

При пациенти с FH съществуват значителни неудовлетворени потребности. Използва се терапия с висока доза статини (понякога с използване на два пъти максималната препоръчителна доза статин), за да се намали както LDL-C (в диапазона от 13% до 49%) така и степента на CV събития сред пациентите с HeFH и HoFH. (172)(173)(174)

Въпреки употребата на висока доза статини обаче, по-малко от 1 на 20 пациенти с FH постигат препоръчителните прицелни стойности на LDL-C. Vishwanath and Hemphill (175) изчисляват, че статините самостоятелно и в комбинация с други липидопонижаващи лечения могат да намалят нивата на LDL-C само средно с 25% при HoFH и 45% до 60% при HeFH

(148)(176)(177)(178), което не е достатъчно за постигане на прицелните нива на LDL-C от <2,5 mmol/l.

Само 7% от пациентите с първична превенция и 24% от пациентите с вторична превенция са постигнали LDL-C <2,5 mmol/l. Приблизително 46% от пациентите с първична превенция и 33% от пациентите с вторична превенция имат нива на LDL-C >4,1 mmol/l. От пациентите с HeFH, регистрирани след 2005 г., които получават максимална липидопонижаваща терапия (т.е. интензивна терапия със статин плюс друг липидопонижаващ агент), 63% са били с първична превенция, а 37% са били с вторична превенция. Само 17% от пациентите с първична превенция и 23% от пациентите с вторична превенция са постигнали LDL-C <2,5 mmol/l като 25% от тези с първична превенция и 27% от тези с вторична превенция поддържат нива на LDL-C >4,1 mmol/l (въпреки високо интензивната терапия със статин плюс друг липидопонижаващ агент). (179)



Фигура 28 Разпределение на пациентите с първична и вторична профилактика на хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия в зависимост от нивото на LDL-C; LDL-C – холестерол в липопротеини с ниска плътност; първична

*превенция, включва индивиди на липидопонижаваща терапия за предотвратяване на начално CV събитие; вторична превенция, включва индивиди с анамнеза за CV събитие по време на липидопонижаваща терапия за предотвратяване на последващо CV събитие.*

*A: Пациенти, регистрирани след 2005 г. (n = 733), и класифицирани според концентрацията на LDL-C и риска от ССЗ: първична превенция (n = 640) или вторична превенция (n = 93)*

*B: Пациенти, регистрирани след 2005 г. и лекувани с максимална липидопонижаваща терапия (статин S4 плюс друг липидопонижаващ агент) (n = 181). Пациентите са класифицирани според концентрацията на LDL-C и техния CV статус: първична превенция (n = 115) или вторична превенция (n = 66).*

*Източник: Beliard и сътр., 2014*

Проучването CEPHEUS (CEntralized Pan-European survey on tHE Under-treatment of hypercholeSterolaemia) оценява 14 478 възрастни, получаващи липидопонижаваща терапия, 357 (2,6%) от които имат FH. Мултивариантен анализ показва, че FH е отрицателен прогностичен фактор за постигане на целите на LDL-C (OR = 0,71; 95% CI 0,55 – 0,92). (180) Повечето (56%) пациенти с FH не са постигнали нива на LDL-C < 2,5 mmol/l съгласно указанията на Third Joint European Task Force (JETF) при пациенти с FH, което е в съответствие с настоящите ръководства на ESC. (44)(180) В напречно срезово проучване на 1 249 пациенти с HeFH, до 79% не постигат своите терапевтични цели, докато са на лечение със статини. Сред тези, които не са постигнали или са под целта, 27% са използвали максимална комбинирана терапия. (181)

В напречно срезово проучване при възрастни с HeFH в Холандия е установено, че само 29,5% са получавали липидопонижаваща терапия като само 8,0% са получавали високо интензивен статин, а 2,7% са получавали комбинация от високо интензивен статин плюс езетимиб. От пациентите с HeFH с терапевтична цел от < 1,8 mmol/l с използване на липидопонижаваща терапия, само 3,9% са постигнали тази прицелна стойност по време на скрининга. От пациентите с терапевтична цел < 2,5 mmol/l, само 7,7% са запазили тази прицелна стойност с липидопонижаваща терапия. Тъй като много пациенти с HeFH започват липидопонижаваща терапия с изключително високи нива на LDL-C (напр. > 4 или 5 mmol/l) (182), очаква се, че много малко ще могат да постигнат целите за LDL-C дори и с високоинтензивна терапия със статин (Besseling и Hovingh, ръкопис в подготовка).

Съвременните липидопонижаващи лечения не осигуряват достатъчно намаляване на LDL-C при пациенти с HoFH. Клиничната диагноза на HoFH

включва нелекувано ниво на LDL-C, което може да е по-голямо от 13 mmol/l. (183) В тези случаи, дори 50% намаление от изходното ниво с комбинирана лекарствена терапия ще бъде недостатъчно за адекватно намаляване на LDL-C и свързания CV риск. Макар да е описано, че някои налични лечения намаляват LDL-C с до 40%, отговорът към тези лечения не е хомогенен. (173)(184)(185)

### **3.3           Обобщение на неудовлетворените медицински потребности**

В обобщение, атеросклеротичното CV заболяване продължава да бъде значителен проблем за общественото здраве, особено при пациенти с FH и други високо рискови групи (напр. с анамнеза за ССЗ и/или захарен диабет). Все пак, въпреки наличието на статини и други липидопонижаващи лечения, голям брой от пациентите с висок риск остават уязвими към големите CV събития, тъй като те са трудни за ефективно лечение в клиничната практика. Много пациенти или не успяват да постигнат желаните нива на LDL-C с умерени или високо интензивни дози статини, или не могат да понесат лечението със статини при достатъчно висок интензитет за ефективен контрол на LDL-C. Без достъп до безопасни и по-ефективни липидопонижаващи терапии, които могат да бъдат използвани в комбинация със статини (или самостоятелно в случай на непоносимост към статини), пациентите ще останат с висок риск за ССЗ и ще продължат да имат прекомерна CV заболеваемост и смъртност. Тези сериозни здравни последици оказват значителна тежест върху системата на здравеопазване в България, както и на обществото като цяло.

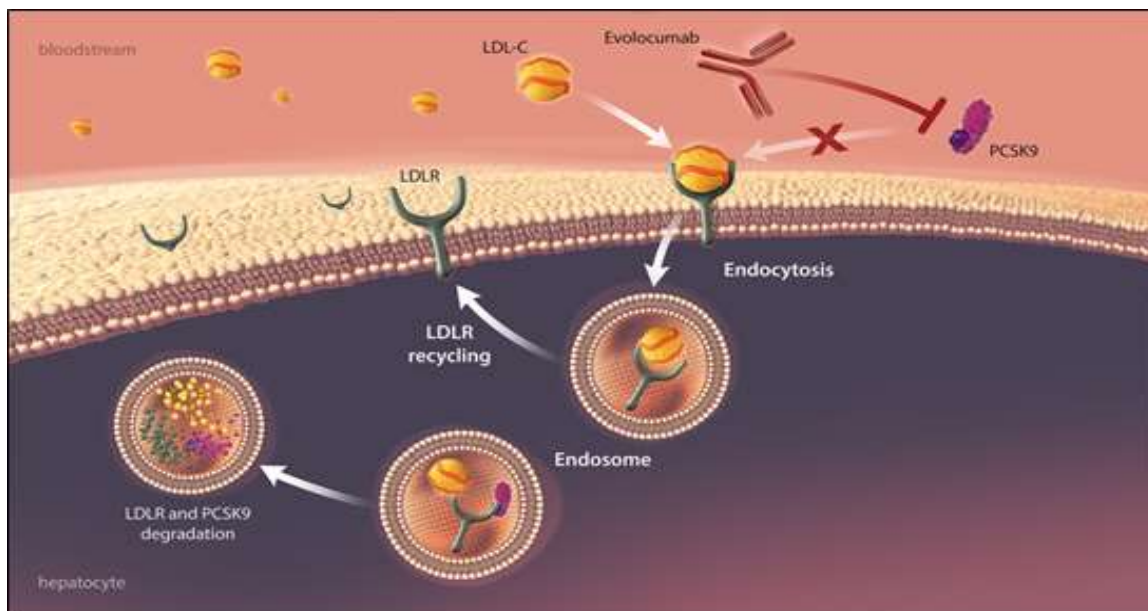
Следователно, съществува значителна неудовлетворена медицинска необходимост от мощно, ефективно лекарство, което може да бъде добавено към терапията със статини, давайки възможност на уязвимите популации (в частност FH) да постигнат достатъчен контрол на LDL-C, като по този начин ще предостави алтернатива за пациентите с непоносимост към статини, или при които статините не са подходящи от клинична гледна точка.

#### 4. PCSK9 ИНХИБИТОРИ

PCSK9 инхибиторите са нов клас лекарствени продукти, насочени към неудовлетворената медицинска потребност при пациенти с FH и при други пациенти с много висок риск от CV събития. Намалението на LDL-C е постоянно, независимо от популацията пациенти и основните характеристики на пациентите.

PCSK9 инхибиторите са инхибитори на човешкия PCSK9, протеин, който играе съществена роля в липидния метаболизъм. Рецепторите за липопротеини с ниска плътност (LDLRs) регулират нивото на плазмения LDL-C. След секреция, PCSK9 директно се свързва с LDLRs и ги пренасочва за разграждане. Това от своя страна намалява способността на черния дроб да премахва LDL-C от кръвообращението и води до повишени нива на циркулиращ LDL-C.

Помощта за насочване на PCSK9 идва от мутации с придобиване на функция (gain-of-function), идентифицирани като източник на наследствена първична хиперхолестеролемия и преждевременна ИБС, и мутации със загуба на функция (loss-of-function), които са открити у семейства с известна хипохолестеролемия. (186) Генетични, епидемиологични проучвания, базирани на популацията потвърждават, че мутациите в PCSK9 със загуба на функция водят до по-ниски средни нива на LDL-C и защитават от събития на ИБС. (186) PCSK9 инхибиторите се свързват с висок афинитет и специфичност към PCSK9, като по този начин инхибира свързването на циркулиращия PCSK9 с LDLR върху повърхността на чернодробните клетки. Това предотвратява медираното от PCSK9 разграждане на LDLR и води до повишена експресия на LDLR върху клетъчната повърхност. По този начин PCSK9 инхибиторите намаляват LDL-C чрез повишаване нивата на LDLR върху повърхността на чернодробните клетки като това се постига чрез инхибиране на низходящата деструкция на LDLR от PCSK9. (Статините също повишават нивата на LDLR върху повърхността на чернодробните клетки, но това се постига чрез инхибиране на вътреклетъчната синтеза на холестерол).



Фигура 29 Механизъм на действие на Еволокумаб

Четири рандомизирани, контролирани фаза 3 проучвания (RUTHERFORD-2; LAPLACE-2; GAUSS-2; DESCARTES) са проведени при пациенти с първична хиперлипидемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) и смесена дислипидемия. Еволокумаб е оценен при пациенти с FH в комбинация със статини, при пациенти, които не могат да понасят статини и са на продължително лечение.

Проведени са две текущи, дългосрочни, рандомизирани разширени проучвания при пациенти, които са завършили рандомизирани контролирани изпитвания фаза 2 или фаза 3 (OSLER, OSLER-2). (187)

Проведено е едно рандомизирано, контролирано, фаза 3 проучване при пациенти с HoFH (TESLA). (187)

Преглед на седемте подходящи клинични изпитвания, разгледани подробно в тази дисертация са представени по-долу:

Четири от многоцентровите рандомизирани, двойно-слепи, контролирани проучвания фаза 3 са проведени при пациенти с първична хиперлипидемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) и смесена дислипидемия. Evolocumab е оценен като допълнително лечение при пациенти с FH в комбинация със статини с висока и умерена интензивност и като алтернатива на лечението със статини при пациенти, които имат непоносимост към тях.

- RUTHERFORD-2 е 12-седмично плацебо контролирано проучване на еволокумаб (плюс стабилна основна липидопонижаваща терапия [статин

- ± друга липидопонижаваща терапия]) спрямо плацебо (плюс стабилна основна липидопонижаваща терапия [статин ± друга липидопонижаваща терапия]) при пациенти с HeFH. Тази популация съответства на специфична подгрупа пациенти с висок CV риск. (187)
- LAPLACE-2 е 12 седмично плацебо контролирано и активно контролирано проучване, което сравнява еволокумаб (плюс основна терапия със статин) спрямо плацебо (плюс основна терапия със статин) или спрямо езетимиб (плюс основна терапия със статин) при пациенти с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия. Дизайнът на проучването позволява оценка на ефикасността и безопасността на еволокумаб (когато е добавен към статини) сред всички статини, дози и интензитет на статина. Проучването включва пациенти със или без съществуваща ИБС, с или без диапазон от CV рискови фактори, и може да включва пациенти с FH. (187)
  - GAUSS-2 е 12-седмично активно контролирано проучване, което сравнява монотерапията с еволокумаб спрямо монотерапия с езетимиб при пациенти с непоносимост към статин с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия. Подобно на LAPLACE-2, това проучване включва широка популация от пациенти, включително пациенти със или без съществуваща ИБС, със или без различни CV рискови фактори и може да включва пациенти с FH. (187)
  - DESCARTES е 52-седмично плацебо контролирано проучване на еволокумаб (плюс основна липидопонижаваща терапия) спрямо плацебо (плюс основна липидопонижаваща терапия) при пациенти с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, и е предназначено да оцени дългосрочната ефикасност и безопасност на еволокумаб . Преди рандомизацията на лечение с еволокумаб или плацебо, пациентите са разпределени да получават диета самостоятелно, диета плюс статин, или диета плюс статин плюс езетимиб по време на периода на стабилизиране на липидите. (187)
  - OSLER е текущо, фаза 2, многоцентрово, рандомизирано, контролирано, открито, 5-годишно разширено изпитване с участието на пациенти, които са завършили рандомизираните контролирани проучвания фаза 2 и представлява най-дългото PCSK9 проучване досега с данни, приближаващи 3-годишна експозиция. (187)
  - OSLER-2 е текущо, фаза 3, многоцентрово, рандомизирано, контролирано, открито, 2-годишно разширено проучване, включващо пациенти, които са завършили рандомизираните контролирани проучвания фаза 3. (187)

- TESLA е 12-седмично плацебо контролирано проучване, предназначено за оценка на безопасността и ефикасността на еволокумаб, в сравнение с плацебо при пациенти с HoFH със стойности на LDL-C на гладно  $\geq 3,4$  mmol/l след  $\geq 4$  седмици стабилна липидопонижаваща терапия. (187)

Оценката на ефикасността при всяко проучване се базира на промени в LDL-C и други липидни показатели в избрани моменти от време. Доказателства, подкрепящи LDL-C като терапевтична цел и сурогатна крайна точка за CV резултати, идват от епидемиологични проучвания, генетични варианти (както с придобиване на функция, така и със загуба на функция), и интервенционални проучвания с понижаващи LDL-C терапии.

Програмата от клинични изпитвания на еволокумаб за лечение на възрастни с първична хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) или смесена дислипидемия, включва едно плацебо контролирано RCT с високо качество (нисък риск от систематична грешка) при пациенти с HeFH (RUTHERFORD-2) при много висок риск от CV събитие. Проучването включва 329 пациенти с HeFH, получаващи стабилна основна липидопонижаваща терапия (статици  $\pm$  други понижаващи липидите терапии). Еволокумаб намалява LDL-C допълнително с 61,3% до 66,2% спрямо плацебо в средата на седмица 10/12. (187)

Хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия – други проучвания:

- Допълнително, три проучвания с високо качество при възрастни с първична хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) или смесена дислипидемия включват лечение на приблизително 3 100 пациенти, при които не може адекватно да се контролира нивото на LDL-C с оптимална липидопонижаваща терапия и които са с висок риск от CV събития.
- Еволокумаб намалява LDL-C допълнително с 69,1% до 71,8% спрямо плацебо в средата на седмица 10/12 в проучването LAPLACE-2 (пациенти с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, получаващи основна умерена до високо ефективна терапия със статини). (187)
- Еволокумаб намалява LDL-C допълнително с 38,1% до 39,2% спрямо езетимиб в средата на седмица 10/12 в проучването GAUSS-2 (пациенти с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия с непоносимост към статини). (187)
- Еволокумаб намалява LDL-C допълнително с 59,3% спрямо плацебо през седмица 52 в проучването DESCARTES (пациенти с първична

хиперхолестеролемиа или смесена дислипидемиа, получаващи стабилна основна липидопонижаваща терапия). (187)

Последователност на LDL-C и друг липидопонижаващ терапевтичен ефект при пациенти с хиперхолестеролемиа и смесена дислипидемиа:

- Резултатите за ефикасност на съответните RCTs последователно демонстрират превъзходство на еволокумаб при намаляване на LDL-C в сравнение с плацебо или езетимиб, независимо от популацията на изпитването и схемата на прилагане на еволокумаб (140 mg Q2W или 420 mg QM)
- Еволокумаб осигурява клинично еквивалентно, последователно и интензивно намаляване до около 75% в сравнение с плацебо, в допълнение към всяка основна липидопонижаваща терапия, която пациентите получават (напр. статини).
- Еволокумаб е последователно ефективен в сравнение с плацебо и езетимиб при понижаване на LDL-C във всички подгрупи (напр. възраст, пол, раса, доза на основната терапия със статин или сърдечно-съдов риск)
- Абсолютното намаление на LDL-C и процентът на пациентите, които постигат стойности на LDL-C < 1,8 mmol/l при тези проучвания също показва, че еволокумаб осигурява клинична и статистически значима полза спрямо плацебо и езетимиб.
- Приблизително 80% до 85% от всички, лекувани с еволокумаб пациенти, показват намаляване на LDL-C с  $\geq 50\%$  в средата на седмици 10/12.
- Еволокумаб води до подобрения в другите липидни показатели, включително не-LDL-C, ApoB, и Lp(a).

Анализите на данните за безопасност и поносимост от проучванията с еволокумаб показват, че еволокумаб има благоприятен профил на безопасност и поносимост. В интегриран анализ на безопасността (от 6 026 пациенти, което представлява 5 246 пациентогодини експозиция), както и сред популации и терапевтични условия в отделните проучвания, нежеланите реакции като цяло са балансирани между групите на лечение. Повечето нежелани реакции са леки до умерени по тежест, като сериозните нежелани събития и нежеланите реакции, водещи до преустановяване на лечението се съобщават рядко и като цяло са сходни сред групите на лечение. Не бяха открити проблеми с безопасността за нежелани реакции, свързани с други липидопонижаващи лечения (напр. събития на диабет, чернодробни събития, мускулни събития), и тези, които теоретично биха

могли да бъдат свързани с инхибиране на PCSK9/ възходяща регулация на LDLR (напр. събития на хепатит С).

Видът и честотата на наблюдаваните нежелани реакции при пациенти с концентрации на LDL-C < 0,6 mmol/l и < 1,0 mmol/l като цяло са подобни на тези, наблюдавани при пациенти с концентрации на LDL-C  $\geq$  1,0 mmol/l.

Антитела спрямо еволокумаб се наблюдават рядко, те не са неутрализиращи и не са свързани с клинично значими нежелани реакции.

Честотата на реакциите на свръхчувствителност и реакции на мястото на приложение е ниска и повечето събития са били леки или умерени по тежест.

Експлораторен анализ на безопасността на последни данни от интегрирани дългосрочни, разширени проучвания предполага, че добавянето на еволокумаб е свързано с намаляване на CV събития с приблизително 50%, в сравнение с това при липсата на еволокумаб. Въпреки, че се приема, че тези данни са предварителни и изпитванията нямат достатъчно сила, за да открият разлика в основните CV събития, предоставените оценки са в очакваната посока и величина, като се има предвид степента на намаляване на LDL-C, свързано с еволокумаб.

Доказателства за значимия ефект на еволокумаб върху намаляването на LDL-C при пациенти с първична хиперлипидемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) и смесена дислипидемия са получени от големи, интернационални (с много пациенти от Европа), проспективни, двойно слепи, рандомизирани, контролирани фаза 3 проучвания, данни с най-високо качество за оценка на клиничната ефикасност. По този начин, данните от клиничната програма на еволокумаб може да се очаква да бъдат обобщени към клиничната практика в България. Проучванията са с добър дизайн, с нисък риск от систематична грешка. Те отразяват съвременните терапии, различните популации с висок риск, включително пациенти с FH, пациенти с вторична превенция и пациенти с диабет; и предопределят мястото на еволокумаб сред начините за лечение. Еволокумаб е изпитван в комбинация с умерени до високо интензивни статини, като допълнение към лечението при пациенти с HeFH или HoFH, и като алтернатива на статините при пациенти с непоносимост към тях, или при които лечението със статини не е подходящо. Ефикасността на еволокумаб е постоянна, независимо от демографските характеристики на пациентите, съпътстващите заболявания, основните терапии и изходните нива на LDL-C, което предполага, че може да се наблюдава подобна ефикасност при пациенти в клиничната практика в България, включително такива с FH.

## **Обобщение на ефикасността на Еволокумаб**

### **Хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия: проучване при HeFH**

- Програмата от клинични изпитвания на еволокумаб за лечение на възрастни с първична хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) или смесена дислипидемия, включва едно плацебо контролирано RCT с високо качество (нисък риск от систематична грешка) при пациенти с HeFH (RUTHERFORD-2) при много висок риск от CV събитие. Проучването включва 329 пациенти с HeFH, получаващи стабилна основна липидопонижаваща терапия (статици ± други понижаващи липидите терапии). Еволокумаб намалява LDL-C допълнително с 61,3% до 66,2% спрямо плацебо в средата на седмица 10/12.

### **Хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия: други проучвания**

- Допълнително, три проучвания с високо качество при възрастни с първична хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) или смесена дислипидемия включват лечение на приблизително 3 100 пациенти, при които не може адекватно да се контролира нивото на LDL-C с оптимална липидопонижаваща терапия и които са с висок риск от CV събития.
  - Еволокумаб намалява LDL-C допълнително с 69,1% до 71,8% спрямо плацебо в средата на седмица 10/12 в проучването LAPLACE-2 (пациенти с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, получаващи основна умерена до високо ефективна терапия със статини).
  - Еволокумаб намалява LDL-C допълнително с 38,1% до 39,2% спрямо езетимиб в средата на седмица 10/12 в проучването GAUSS-2 (пациенти с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия с непоносимост към статини).
  - Еволокумаб намалява LDL-C допълнително с 59,3% спрямо плацебо през седмица 52 в проучването DESCARTES (пациенти с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, получаващи стабилна основна липидопонижаваща терапия).

### **Последователност на LDL-C и друг липидопонижаващ терапевтичен ефект при пациенти с хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия**

- Резултатите за ефикасност на съответните RCTs последователно демонстрират превъзходство на еволокумаб при намаляване на LDL-C в сравнение с плацебо или езетимиб, независимо от популацията на

изпитването и схемата на прилагане на еволокумаб (140 mg Q2W или 420 mg QM)

- Еволокумаб осигурява клинично еквивалентно, последователно и интензивно намаляване до около 75% в сравнение с плацебо, в допълнение към всяка основна липидопонижаваща терапия, която пациентите получават (напр. статини).
- Еволокумаб е последователно ефективен в сравнение с плацебо и езетимиб при понижаване на LDL-C във всички подгрупи (напр. възраст, пол, раса, доза на основната терапия със статин или сърдечно-съдов риск)
- Абсолютното намаление на LDL-C и процентът на пациентите, които постигат стойности на LDL-C < 1,8 mmol/l при тези проучвания също показва, че еволокумаб осигурява клинична и статистически значима полза спрямо плацебо и езетимиб.
- Приблизително 80% до 85% от всички, лекувани с еволокумаб пациенти, показват намаляване на LDL-C с  $\geq 50\%$  в средата на седмици 10/12.
- Еволокумаб води до подобрения в другите липидни показатели, включително не-LDL-C, ApoB, и Lp(a).

#### **Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия**

- Данните за ефикасност на еволокумаб при пациенти с HoFH произтичат от едно плацебо контролирано RCT (TESLA), в което участват 49 пациенти. Резултатите от това проучване показват, че еволокумаб е ефективен за понижаване на LDL-C с 32% в сравнение с плацебо на седмица 12. Еволокумаб също значително намалява не-HDL-C, ApoB, и Lp(a) в сравнение с плацебо.

В допълнение, дългосрочното, открито проучване TAUSSIG включва 100 пациенти с HoFH (в допълнение към 143 пациенти с HeFH). Лечението с еволокумаб за период до 36 седмици в това проучване показва траен ефект от лечението с намаляване на LDL-C от 23% до 30% при пациенти с HoFH, които не са на афереза и 9% до 19% при пациенти с HoFH, които са на афереза. (188)

## **Обобщение на безопасността на Еволокумаб**

- Данните за безопасност на еволокумаб при пациенти с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия са на разположение за пациентите, включени в проучванията, описани в раздела за ефикасност, заедно с данните от още осем проучвания.
- Анализите на данните за безопасност и поносимост от проучванията с еволокумаб показват, че еволокумаб има благоприятен профил на безопасност и поносимост. В интегриран анализ на безопасността (от 6 026 пациенти, което представлява 5 246 пациентогодини експозиция), както и сред популации и терапевтични условия в отделните проучвания, нежеланите реакции като цяло са балансирани между групите на лечение. Повечето нежелани реакции са леки до умерени по тежест, като сериозните нежелани събития и нежеланите реакции, водещи до преустановяване на лечението се съобщават рядко и като цяло са сходни сред групите на лечение. Не бяха открити проблеми с безопасността за нежелани реакции, свързани с други липидопонижаващи лечения (напр. събития на диабет, чернодробни събития, мускулни събития), и тези, които теоретично биха могли да бъдат свързани с инхибиране на PCSK9/ възходяща регулация на LDLR (напр. събития на хепатит С).
- Видът и честотата на наблюдаваните нежелани реакции при пациенти с концентрации на LDL-C < 0,6 mmol/l и < 1,0 mmol/l като цяло са подобни на тези, наблюдавани при пациенти с концентрации на LDL-C ≥ 1,0 mmol/l.
- Антитела спрямо еволокумаб се наблюдават рядко, те не са неутрализиращи и не са свързани с клинично значими нежелани реакции.
- Честотата на реакциите на свръхчувствителност и реакции на мястото на приложение е ниска и повечето събития са били леки или умерени по тежест.

Експлораторен анализ на безопасността на последни данни от интегрирани дългосрочни, разширени проучвания предполага, че добавянето на еволокумаб е свързано с намаляване на CV събития с приблизително 50%, в сравнение с това при липсата на еволокумаб. Въпреки, че се приема, че тези данни са предварителни и изпитванията нямат достатъчно сила, за да открият разлика в основните CV събития, предоставените оценки са в очакваната посока и величина, като се има предвид степента на намаляване на LDL-C, свързано с еволокумаб.

Друг регистриран представител от групата на PCSK9 инхибиторите е алирокумаб. Алирокумаб е човешко IgG1 моноклонално антитяло,

произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология. Подобно на еволокумаб, алирокумаб е показан при възрастни с първична хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) или смесена дислипидемия, като допълнение към диетата:

- в комбинация със статин или статин с други липидопонижаващи лекарства при пациенти, при които не могат да се постигнат целевите стойности на LDL-C с максималната поносима доза статин

или,

- самостоятелно или в комбинация с други липидопонижаващи лекарства при пациенти, които имат непоносимост към статини или при които приложението на статини е противопоказано.

### **Обобщение на ефикасността на Алирокумаб**

В многоцентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано 14-седмично изпитване, 13 пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HeFH), дължаща се на мутации за увеличаване на функция в PCSK9 гена, са били рандомизирани да получават алирокумаб 150 mg два пъти седмично (Q2W) или плацебо. Средната изходна стойност на LDL-C е била 151,5 mg (3,90 mmol/l). На 2-та седмица, средното намаление на LDL-C спрямо изходните стойности е било 62,5% при лекуваните с алирокумаб пациенти, в сравнение с 8,8% при пациентите на плацебо. На 8-та седмица, средното намаление на LDL-C от изходното ниво при всички пациенти, лекувани с алирокумаб е било 72,4%.

Ефикасността на алирокумаб е изследвана в десет изпитвания фаза 3 (пет плацебо-контролирани и пет контролирани с езетимиб изпитвания), включващи 5 296 рандомизирани пациенти с хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) или смесена дислипидемия, като 3 188 пациенти са рандомизирани на алирокумаб. В изпитванията фаза 3, 31% от пациентите са имали захарен диабет тип 2 и 64% от пациентите са имали анамнеза за исхемична болест на сърцето.

Три от десетте изпитвания са проведени само при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HeFH). По-голямата част от пациентите в програмата фаза 3 са приемали основна липидопонижаваща терапия, състояща се от максимално поносима доза статин, със или без други липидопонижаващи лекарства и са имали висок или много висок сърдечносъдов риск. Две изпитвания са проведени при пациенти, които не са били лекувани едновременно със статин, включително едно изпитване при пациенти с доказана непоносимост към статин.

Две изпитвания (LONG TERM и HIGH FH), включващи общо 2 416 пациенти са били проведени само с доза 150 mg на всеки 2 седмици (Q2W). Проведени са осем изпитвания с доза 75 mg Q2W и базирано на критерии възходящо титриране до 150 mg Q2W на 12-та седмица при пациенти, които не са постигнали своята предварително определена целева стойност на LDL-C, основана на сърдечносъдовия риск на 8-та седмица. Първичната крайна точка за ефикасност при всички изпитвания фаза 3 е средното процентно намаление от изходното ниво на LDL-C на 24-та седмица, в сравнение с плацебо или езетимиб. Всички изпитвания са достигнали първичната си крайна точка. Като цяло, приложението на алирокумаб също води до статистически значимо по-голямо процентно намаление на общия холестерол (Total-C), холестерол в липопротеини с ниска плътност (non-HDL-C), аполипопротеин В (Apo B) и липопротеин (a) [Lp (a)] в сравнение с плацебо/езетимиб, независимо дали пациентите са лекувани едновременно със статин. Алирокумаб намалява и нивата на триглицеридите (TG) и увеличава холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL-C) и аполипопротеин А-1 (Apo A-1), в сравнение с плацебо. Намалването на LDL-C се наблюдава независимо от възрастта, пола, индекса на телесна маса (BMI), расата, изходните нива на LDL-C, пациенти с HeFH и не-HeFH, пациенти със смесена дислипидемия и пациенти с диабет. Въпреки че се наблюдава подобна ефикасност при пациенти над 75 години, данните в тази възрастова група са ограничени. Намалението на LDL-C не се променя, независимо от едновременното приложение на статини и дозите. Значително по-голям процент от пациентите са постигнали LDL-C по-малко от 70 mg/dL (по-малко от 1,81 mmol/L) при групата на алирокумаб, в сравнение с плацебо или езетимиб на седмица 12 и седмица 24. При изпитвания, използващи схема с базирано на критерии възходящо титриране на дозата, по-голямата част от пациентите постигат предварително определената целева стойност на LDL-C (въз основа на тяхното ниво на сърдечносъдов риск) при доза 75 mg Q2W и по-голямата част от пациентите са на поддържащо лечение с доза 75 mg Q2W.

Липидопонижаващият ефект на алирокумаб се наблюдава в рамките на 15 дни след първата доза, достигайки максимален ефект за около 4 седмици. При дългосрочно лечение, ефикасността се запазва за целия срок на изпитванията (до 78 седмица в изпитването LONG TERM). След преустановяване на алирокумаб, не се наблюдава ребаунд на LDL-C и нивата на LDL-C постепенно се възвръщат към изходните стойности. При предварително определения анализ преди възможно възходящо титриране на дозата на 12-та седмица в осемте изпитвания, при които пациентите са започнали със схема на прилагане 75 mg на всеки 2 седмици, е постигнато

средно намаляване на LDL-C, вариращо от 44,5% до 49,2%. В 2-те изпитвания, при които пациентите са започнали и са на поддържаща доза 150 mg на всеки 2 седмици, постигнатото средно намаляване на LDL-C на 12-та седмица е 62,6%. При анализи на сборни изпитвания фаза 3, които допускат възходящо титриране на дозата, при подгрупата пациенти с възходящо титриране на дозата, повишаването от 75 mg Q2W на 150 mg Q2W алирокумаб на 12-та седмица е довело до допълнително средно намаляване на LDL-C с 14% при пациенти, които получават основна терапия със статин. При пациенти, които не получават основна терапия със статин, възходящото титриране на дозата на алирокумаб е довело до допълнително средно намаление на LDL-C с 3%, като по-голямата част от ефекта се наблюдава при приблизително 25% от пациентите, които са постигнали поне допълнително 10% намаляване на LDL-C след възходящо титриране на дозата.

По отношение на фамилна хиперхолестеролемия, могат да се посочат следните клинични изпитвания – Изпитвания FH I и FH II. Две многоцентрови, плацебо-контролирани, двойнослепи, 18-месечни изпитвания включват 732 пациенти с HeFH, получаващи максимално поносима доза статин, със или без други липидопонижаващи лекарства. Пациентите са получавали алирокумаб 75 mg Q2W или плацебо в допълнение към съществуващата липидопонижаваща терапия. Извършено е възходящо титриране на дозата до 150 mg алирокумаб Q2W на 12-та седмица при пациенти с LDL-C  $\geq$  70 mg/dl ( $\geq$ 1,81 mmol/l). На 24-та седмица, средната разлика в лечението спрямо плацебо за процентната промяна на LDL-C от изходното ниво е -55,8%.

На 12-та седмица (преди възходящото титриране на дозата), 50,2% от пациентите са достигнали стойност на LDL-C по-малко от 70 mg/dl (по-малко от 1,81 mmol/l), в сравнение с 0,6% при плацебо групата. При подгрупата от пациенти с възходящо титриране на дозата на 12-та седмица, е постигнато допълнително средно намаление на LDL-C с 15,7% на 24-та седмица. Разликата спрямо плацебо е статистически значима на 24-та седмица за всички липиди/липопротеини.

Изпитване HIGH FH – Трето многоцентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано, 18-месечно изпитване включва 106 пациенти с HeFH на максималната поносима доза статин, със или без други липидопонижаващи лекарства и изходно ниво на LDL-C ( $\geq$ 4,14 mmol/l). Пациентите са получавали алирокумаб с доза 150 mg Q2W или плацебо в допълнение към съществуващата липидопонижаваща терапия. На 24-та седмица, средната разлика в лечението спрямо плацебо за процентната промяна на LDL-C от изходното ниво е била -39,1%. Средните промени за всички други

липиди/липопротеини са подобни на тези в изпитванията FH I и II FH, но не е постигната статистическа значимост за TG, HDL C и Apo A-1. (189)

### **Обобщение на безопасността на Алирокумаб**

Следните нежелани реакции са съобщени при пациенти, лекувани с алирокумаб в сборни контролирани изпитвания:

*Таблица 6 Нежелани реакции, съобщени при пациенти, лекувани с алирокумаб в сборни контролирани изпитвания*

Системо-органен клас	Чести	Редки
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност, хиперсензитивен васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Симптоми от страна на горните дихателни пътища*	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж	Уртикария, дисковидна екзема
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Инфекция на мястото на инжектиране**	

\* включително предимно орофарингеална болка, ринорея, кихане

\*\* включително еритема/зачервяване, сърбеж, подуване, болка/чувствителност

## **5. БЪДЕЩИ НАСОКИ**

Значимостта на дислипидемиите и фамилната хиперхолестеролемия по отношение на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност става все по-актуален проблем, включително и в България. От съществено значение са два основни фактора:

- Навременна диагностика и превенция – стандартното приложение на Dutch Lipid Clinical Network Criteria при суспектни пациенти, би могъл да доведе до ранно откриване и лечение на високо рискови пациенти. Имплементирането на каскаден скрининг за фамилиите с идентифициран индексен пациент и рутинното използване в клиничната практика най-вероятно ще е обект на бъдещи дискусии.
- Лечение – въвеждането на нови лекарствени подходи при пациенти с дислипидемии и висок сърдечно-съдов риск е съществено за намаление на риска от инциденти. PCSK9 инхибиторите са подходяща опция при

наличните резултати от рандозимирани клинични изпитвания. В тази посока се развиват и насоките за лечение на дислипидемии на ESC и EAS. Предстои да бъде оценена ефективността в реални клинични условия, както и да се дефинират най-точните таргетни пациентски популации и критериите за начало на лечение, както и успех от провежданата терапия.

## **6. ЦЕЛ**

Целта на настоящия дисертационен труд е да се проучи и анализира определящата роля на тежките форми на дислипидемии върху сърдечно-съдовите заболявания и да се разкрият и систематизират основните проблеми и тенденции свързани с фамилната хиперхолестеролемия, както и да се дефинират научно-практически подходи, с цел подобряване на диагностиката, профилактиката, лечението и проследяването на високо рисковите пациенти.

## **7. ХИПОТЕЗА**

Изследователският екип формулира научната хипотеза в две направления:

- Тежките форми на дислипидемии и хиперхолестеролемии, в частност фамилната хиперхолестеролемия са определящ фактор за развитието на сърдечно-съдовите заболявания в Европа и България.
- Ранното диагностициране, профилактика, лечение и проследяване на тези състояния, биха имали съществено значение за подобряване на прогнозата при високорисковата популация – клинична, икономическа и социална.

## **8. ЗАДАЧИ**

За осъществяване на целта на дисертационния труд си поставихме за решаване следните задачи:

- Извършване на изчерпателен обзор и анализ на наличната научна информация в световен мащаб по отношение на развитието на фамилната хиперхолестеролемия и значението ѝ за сърдечно-съдовите заболявания.
- Събиране на данни и анализ за икономическите аспекти при лечение на фамилната хиперхолестеролемия в България и намиране на подходящ показател, измерващ резултата от лечението в реални условия.
- Изработване на цялостна концепция за създаване на регистър на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия в България, както и критерии за проследяване на заболяването.
- Адаптиране и проучване на възможностите за въвеждане на световно признати препоръки за алгоритъм на диагностика и лечение при фамилна хиперхолестеролемия.

- Създаване на практически подход за овладяване на тежките и наследствени форми на дислипидемиите и проследяване на пациентите.

## **9. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

### **Място на провеждане на проучването:**

Лечебни заведения в 4 областни града в Р. България.

### **Период на провеждане на проучването:**

От месец Януари 2017 г. до месец Юни 2018 г.

### **Перспектива на проучването:**

Проучването е изготвено и проведено от гледната точка на пациентите (здравноосигурените лица) и здравноосигурителната система в страната.

### **Материали:**

- База данни за пациенти, диагностицирани с фамилна хиперхолестеролемия, съгласно критерии за оценка по Dutch Lipid Clinical Network Criteria.

### **Методи:**

Проведените проучвания се основават и са отразяват моментното състояние на пациентите и здравноосигурителната система в периода 2017 - 2018 г.

### **Общи:**

- Исторически метод
- Метод анализ на съдържанието (content analysis)
- Теоретичен анализ
- Документен анализ
- Статистически анализ
- Графично и таблично представяне на резултатите

## **Специфични**

- Фармакоикономическа оценка на стойностна ефективност чрез използване на ЕТРУ (Effectively treated patient years).

Оценката на здравните технологии (НТА) в България базира решенията за покритие на редица критерии, които отразяват социалните предпочитания, включително, наред с други съображения, тежестта и честотата на заболяването, стойността, вече реимбурсираните лекарства, наличието на средства и качеството на здравните грижи. (190) По презумпция от Наредба 9/2015, която регулира условията и реда за изпълнение на НТА, традиционните доказателства за разходи за QALY не са задължителни за вземане на решения. Ние създадохме специфичен за заболяването критерий за ефективност, който се основава на качеството на здравните грижи: пациенто-години с ефективно лечение (ЕТРУ). „Ефективно третиране“ се отнася до препоръките за най-добри практики от европейски (ESC/EAS) и американски (ACC/AHA) гайдлайни за дислипидемия за предотвратяване на CVD. Те единодушно препоръчват на хора с висок или много висок риск от CVD да се подложат на лечение за намаляване на нивата на LDL-C с 50 или повече процента - цел, която в момента е постигната само от 3,7% от българските пациенти с HeFH. По този начин ЕТРУ се изчисляват чрез умножаване на дела на пациентите, които постигат намаляване на нивата на LDL-C от поне 50%, с прогнозната преживяемост във всеки цикъл. Тъй като ЕТРУ също произхождат от мярката за години живот, се очаква те да имат силна връзка с QALY. Инкременталното съотношение на разходите и ефективността (ICER) в този анализ се изчислява като допълнителен разход за единица ЕТРУ.

## **10. АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ**

### **10.1 Проучване на регистъра на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия в България**

В периода 2017-2018 г. е положено началото на регистър на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия в България – първи такъв по рода си за страната. Пациентите са оценявани, чрез използване на Dutch Lipid Clinical Network Criteria. Същевременно, отчитайки актуалните тенденции, свързани

с определяне на сърдечно-съдовия риск, са събрани данни, с отношение към риска от възникване на сърдечно-съдов инцидент. Основните наблюдавани параметри са следните:

- Възраст, пол, височина, тегло, BMI
- Анамнеза за хиперхолестеролемия
- Клинични критерии на Dutch Lipid Network
- Рискови фактори за развитие на сърдечно-съдово заболяване – диабет, миокарден инфаркт инсулт, периферна съдова болест, тютюнопушене
- Лабораторни показатели – общ холестерол, LDL, HDL, триглицериди
- Съпътстващо антилипемично лечение – вид и продължителност
- Прицелна стойност на LDL и постигането ѝ във времето
- Наличие на хипертония и евентуално лечение
- Противопоказания за прием на антилипемично лечение

Важно за проследяване на заболяването е датата на преглед - първи и всеки следващ. От гледна точка на съпътстващи заболявания, трябва да се документира не само конкретното заболяване, но и продължителността му, с оглед определяне на допълнителния риск и евентуалните последици от съществуването му. По същия начин стои въпроса и с анамнезата за хиперхолестеролемия и продължителността ѝ. Фамилната анамнеза за хиперхолестеролемия също е ключова с оглед на наследствения характер на фамилната хиперхолестеролемия. Разбира се, фамилната анамнеза за преждевременно настъпило сърдечно-съдово заболяване също може да насочи към тази насока на разсъждения.

Клиничните критерии на Dutch Lipid Network остават определящия критерий за диагностициране на фамилна хиперхолестеролемия. От една страна са лесни и бързи за провеждане, от друга страна включват различни аспекти от диагнозата – анамнеза, включително фамилна такава, симптоматика, лабораторни показатели, евентуална генетична диагноза. Прилагането на критериите и тълкуванието им лесно биха да изключат и други вторични причини за високи стойности на LDL-C в диференциално диагностичен аспект.

С оглед на целите на регистъра, както и приетата практика в EUROASPIRE IV, за пациенти диагностицирани с фамилна хиперхолестеролемия се приемат такива със сигурна и вероятна диагноза, тоест с 6 или повече точки, съгласно Dutch Lipid Clinical Network Criteria.

**Пилотен проект за ФХ**

Дата на прегледа			Придружаващи заболявания		продължителност
ДД	ММ	ГГГГ			

**Демография**

Възраст		години		
Пол				
Тегло	75	kg		
Височина	178	cm		
BMI	23,7			

CDC Definitions for BMI (Body Mass Index)	
BMI Range	Status
Below 18.5	Underweight
18.5 - 24.9	Normal
25 - 29.9	Overweight
30 & Above	Obese

**Анамнеза за хиперхолестеролемия**

Продължителност		год.	Членове на семейството болни от хиперхолестеролемия:

Клинични критерии на Dutch Lipid Network за диагностика на хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HeFH)

*Фигура 30 Наблюдавани параметри на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия- пилотен регистър за България: демографски характеристики, анамнеза*

Клинични критерии на Dutch Lipid Network за диагностика на хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HeFH)		
Критерии		Точки
1.	Семейна анамнеза: роднина от първа степен (родител, потомство или брат/сестра на родителя) с известна	
а	преждевременна* коронарна съдова болест	1
б	плазмена концентрация на LDL-C > 95-тия перцентил според възраст и пол	
І	При възрастен роднина	1
ІІ	При роднина < 18-годишна възраст	2
в	сухожилна ксантома или аркус корнеалис	2
2.	Клинична анамнеза: пациентът има преждевременна*	
а	коронарна артериална болест	2
б	церебрална или периферна съдова болест	1
3.	Физикален преглед на пациента	
а	сухожилна ксантома	6
б	аркус корнеалис при пациент < 45-годишна възраст	4
4.	Нива на LDL-C в кръвта на пациента, mmol/l	
а	≥ 8,5	8
б	6,5 - 8,4	5
в	5,0 - 6,4	3
г	4,0 - 4,9	1
5.	ДНК анализ, показващ функционална мутация в LDLR или друг HeFH - свързан ген	8
<i>Диагноза</i>		Общо точки
Сигурна HeFH		> 8
Вероятна HeFH		6 – 8
Възможна HeFH		3–5

*Фигура 31 Наблюдавани параметри на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия- пилотен регистър за България: оценка по отношение на Dutch Lipid Clinical Network Criteria*

От рисковите фактори се отчита наличието на преживян миокарден инфаркт или инсулт, периферна артериална болест и диабет, както и тютюнопушенето. Всеки един от тези фактори сам по себе си води до увеличение на сърдечно-съдовия риск. Комбинирането им обаче, значително засилва шанса от възникване на сърдечно съдов инцидент. Ето защо, изключително важно е елиминирането им или контролиране на съпътстващото заболяване, в случай на такова. Тютюнопушенето само по себе си увеличава 2,9 пъти сърдечно-съдовия риск, диабета 2,4 пъти, а артериалната хипертония 1,9 пъти. Комбинирането на трите рискови фактори увеличава този риск 13 пъти.

Рискови фактори				
Миокарден инфаркт				
Инсулт				
Периферна артериална болест				
Диабет				
Тютюнопушене				
Лаборатория				
Липидни стойности				
	Стойност	mmol/L	mg/dL	Няма данни
Общ холестерол	— / —			
LDL	— / —			
HDL	— / —			
Триглицериди	— / —			
Други изследвания				

Фигура 32 Наблюдавани параметри на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия- пилотен регистър за България: рискови фактори, лабораторни показатели

Съпътстващото антилипемично лечение е друг важен показател. Най-честите варианти за такъв вид терапия са: статин, фибрат, никотинова киселина, езетимиб или PCSK9 инхибитор. Тъй като към началото на стартиране на регистъра, PCSK9 инхибиторите са в начален стадий след реимбурсация, те не са предвидени като стандартна опция за предхождащо лечение. Освен конкретния вид на лечение, се дефинира и дозата, както и продължителността на терапията. Основна цел при антилипемичното лечение е определяне на таргетно ниво на LDL и дали тази прицелна стойност е достигната, както и за какъв период от време. Обикновено с наличните терапевтични алтернативи за лечение на фамилна хиперхолестеролемия, преди навлизане на PCSK9 инхибиторите, под 5% от пациентите достигат до прицелните стойности на LDL-C.

Приема ли лечение пациента?				
<input type="checkbox"/>	Не	<input type="checkbox"/>	Да	<input type="checkbox"/> Няма данни
Посочете терапията (INN) + дозата:				
<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	Статин	
<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	Фибрат	
<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	Езетимиб	
<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	Никотинова к-на	
<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	Друго	
От колко време пациента приема антилипидемична терапия?				
<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	мм/гггг	
Каква прицелна стойност за LDL холестерол сте определили за този пациент:				
		Стойност	mmol/L	mg/dL
LDL		— / —	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Достигнал ли е пациентът до прицелната стойност?				
<input type="checkbox"/>	Не	<input type="checkbox"/>	Да	

Фигура 33 Наблюдавани параметри на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия- пилотен регистър за България: лечение с антилипидемична терапия, продължителност на лечение, прицелни стойности на LDL-C

В случай на противопоказание за прием на статиново лечение, трябва да се конкретизира – мускулна симптоматика, доказана анамнестично или лабораторно, болки, чернодробни или бъбречни проблеми, алергични реакции и други. При липса на достатъчна ефикасност от терапията, се изключват фактори като непридържане към схемата на лечение, неспазване на препоръките за промяна в начина на живот и други.

Има ли пациента противопоказания за приемане на статин, моля конкретизирайте:			
<input type="text"/>			
Недостатъчно спазване на терапията за хиперхолестеролемия			<input type="text"/>
Недостатъчно спазване на препоръките за промяна на начина на живот			<input type="text"/>
Недостатъчна ефикасност на сегашната терапия за хиперхолестеролемия			<input type="text"/>
Боледува ли пациента от хипертония?			
<input type="text"/>	Не	<input type="text"/>	Да
Ако отговора е Да, лекуван ли е?			
<input type="text"/>	Не	<input type="text"/>	Да, моля посочете терапията и напишете INN на лекарствения продукт

*Фигура 34 Наблюдавани параметри на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия- пилотен регистър за България: противопоказания за антилипемична терапия, съпътстващи заболявания и лечение*

Основна цел на регистъра е проследяване на пациентите в динамика - оценка на рискови фактори, лабораторни параметри, липиден профил и лечение.

В базата данни за наблюдавания период попадат 143 пациента диагностицирани с фамилна хиперхолестеролемия. Данните на пациентите са анонимизирани и съобразени с изискванията на General Data Protection Regulation.

Таблица 7 Разпределение на диагностицираните пациенти с фамилна хиперхолестеролемия в участващите центрове на територията на България

		Център			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Варна	9	6,3	6,3	6,3
	Пловдив	46	32,2	32,2	38,5
	ИСУЛ	12	8,4	8,4	46,9
	Сити Клиник	12	8,4	8,4	55,2
	Света Анна	14	9,8	9,8	65,0
	Плевен	50	35,0	35,0	100,0
	Total	143	100,0	100,0	

Диагностицираните пациенти с фамилна хиперхолестеролемия са разпределени на територията на страната по следния начин – 50 от тях са идентифицирани и проследявани в центрове в Плевен, 46 в Пловдив, 38 в София и 9 във Варна.



Фигура 35 Брой диагностицирани пациенти разпределени по диагностични центрове за фамилна хиперхолестеролемия в България, съгласно пилотен регистър

По-високият процентен дял на пациентите в Плевенския регион се дължи на наличието на две малки населени места, поради изолирания характер на които и близкородствените бракове има много висока честота на разпространение на фамилна хиперхолестеролемия. Проведеният каскаден скрининг води до висока честота на диагностициране, както и дава възможност за обстоен анализ на рискови фактори и проследяване на заболяването.



Фигура 36 Процентно разпределение на диагностицираните пациенти по диагностични центрове за фамилна хиперхолестеролемия в България, съгласно пилотен регистър

Равномерно е разпределението по отношение на пола на пациентите. Това е в потвърждение на обширни епидемиологични изследвания в Холандия, показващи липсата на зависимост между разпространение на фамилна хиперхолестеролемия и пола на засегнатите индивиди.

Таблица 8 Разпределение на диагностицираните пациенти с фамилна хиперхолестеролемия по отношение на пол

		Пол_categ			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	мъж	71	49,7	49,7	49,7
	жена	72	50,3	50,3	100,0
Total		143	100,0	100,0	

Приблизително 5% от диагностицираните пациенти към момента на включване в базата данни са участници в клинично изпитване.

Таблица 9 Участие в клинични изпитвания на пациентите с фамилна хиперхолестеролемия

**Проучване**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Fourier	7	4,9	4,9	4,9
no	136	95,1	95,1	100,0
Total	143	100,0	100,0	

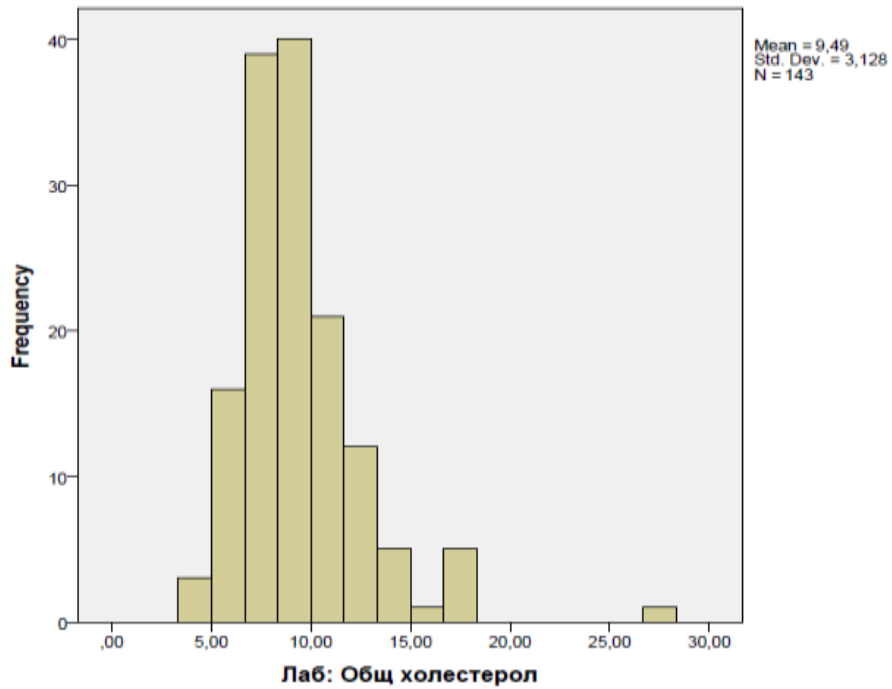
Средния брой точки по DLCN е 7.91, при максимална стойност от 19 точки. Средните стойности на LDL са 7.00 mmol/l, при максимална стойност от 21.80 mmol/l. Средните стойности на систолно артериално налягане са 127.17, а на диастолното- 78.31.

Таблица 10 Изходни характеристики на пациентите включени в регистъра

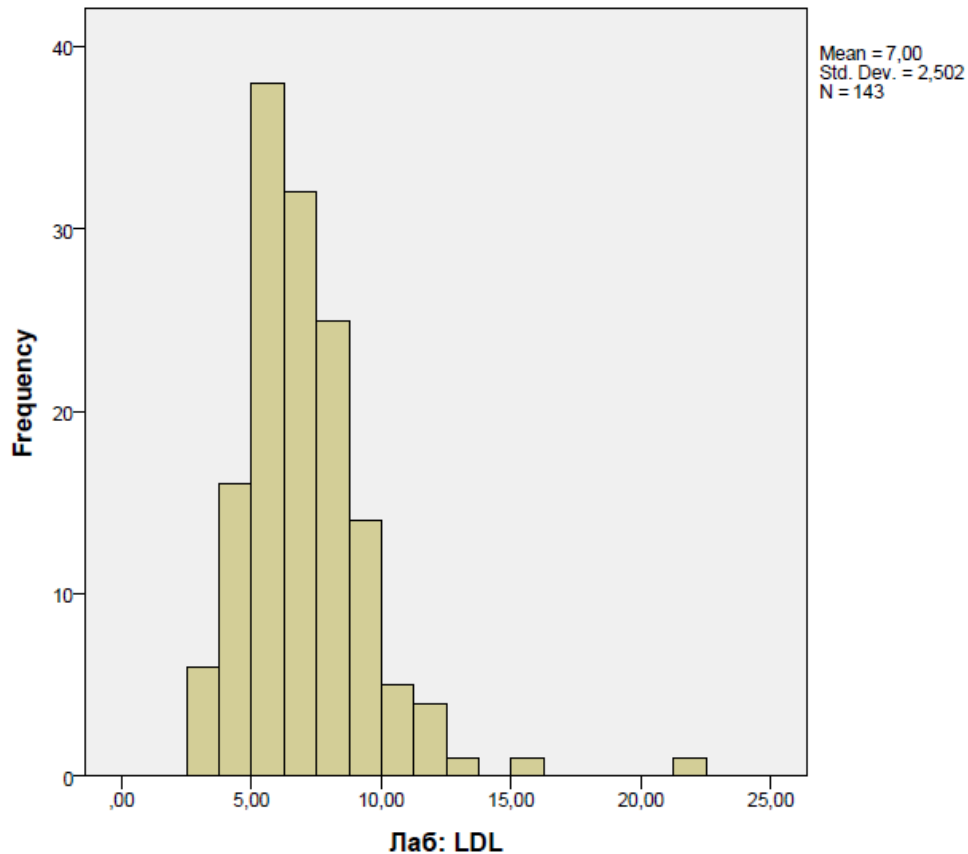
**Descriptive Statistics**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Възраст	143	8	84	55,38	13,654
BMI	143	16,23	42,94	27,1586	4,74378
Хиперхолестеролемия (год.)	143	0	26	7,70	5,323
Лаб: Общ холестерол	143	4,21	27,90	9,4890	3,12786
Лаб: LDL	143	3,20	21,80	7,0027	2,50247
Лаб: HDL	143	,50	3,36	1,2388	,41296
Лаб: Триглицериди	143	,15	42,78	2,7662	3,89928
Артериалното налягане - СН	143	90	170	127,17	11,642
Артериалното налягане - ДН	143	60	100	78,31	8,461
Valid N (listwise)	143				

На фигурите по-долу са изобразени пациентските популации разпределени в съответствие със стойностите на общ холестерол, LDL-C, HDL и триглицериди.

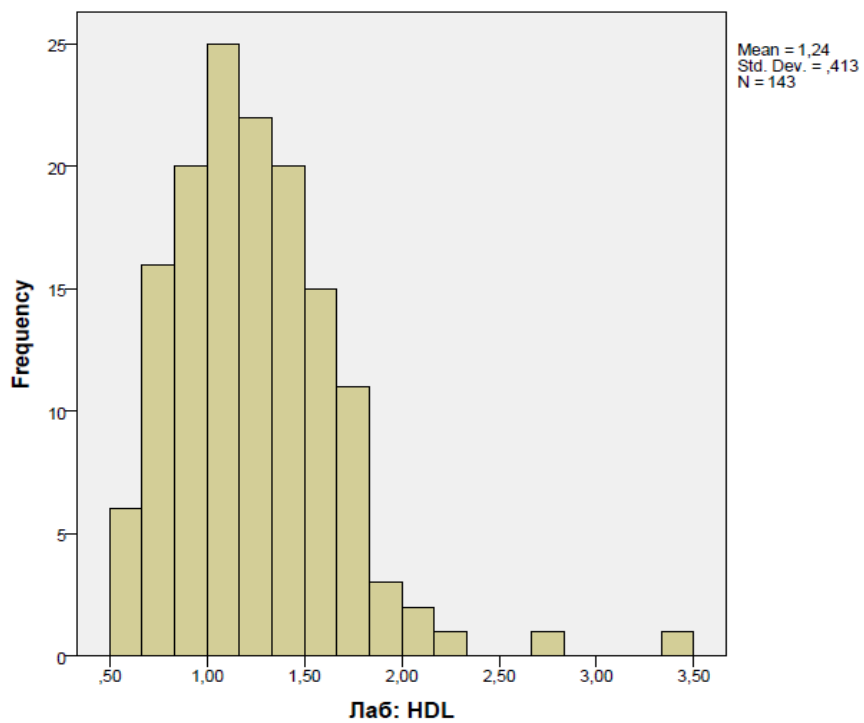


*Фигура 37* Разпределение на пациентската популация по отношение на стойностите на общ холестерол съгласно пилотен регистър

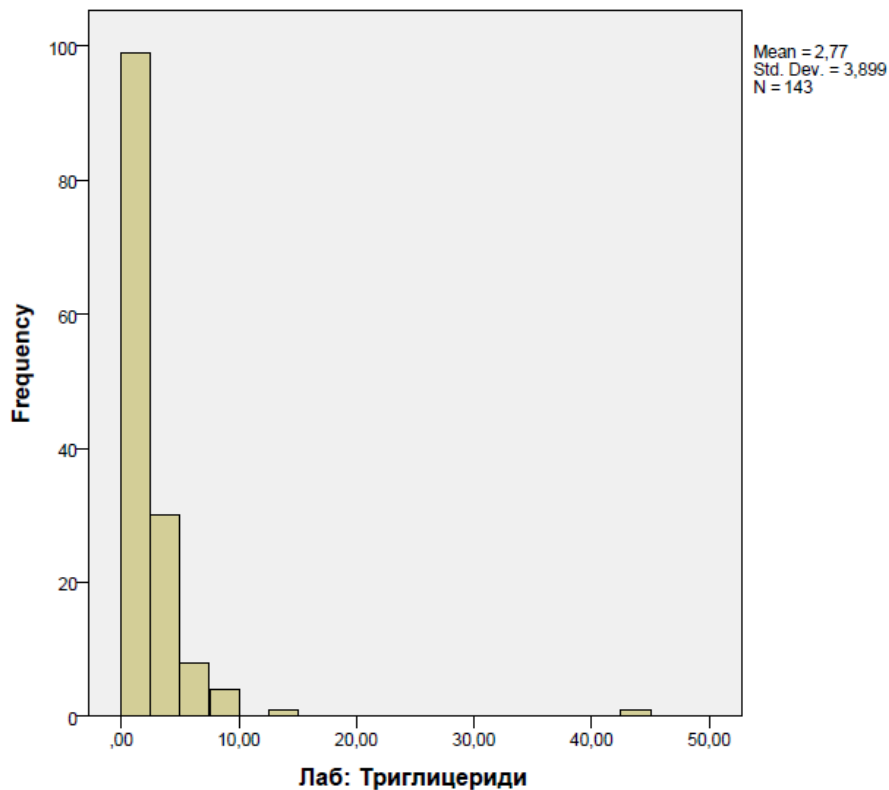


*Фигура 38 Разпределение на пациентската популация по отношение на стойностите на LDL-C съгласно пилотен регистър*

Преобладават пациентите със стойности на LDL-C между 5 и 10 mmol/l, което съгласно Dutch Lipid Clinical Network Criteria, добавя между 3 и 8 точки в крайната оценка за наличие на диагноза фамилна хиперхолестеролемия и затвърждава факта, че определящ показател за диагнозата е стойността на LDL-C, в комбинация с минимум още един фактор.



*Фигура 39* Разпределение на пациентската популация по отношение на стойностите на HDL съгласно пилотен регистър



*Фигура 40* Разпределение на пациентската популация по отношение на стойностите на триглицериди съгласно пилотен регистър

Стойностите на триглицериди не са съществен фактор за определяне на фамилна хиперхолестеролемия, но биха могли да са важен показател в диференциално диагностично отношение, насочващ към друг тип вторична причина за дислипидемия.

49% от диагностицираните пациенти са с миокарден инфаркт и само 4,2% са с инсулт.

Таблица 11 История на миокарден инфаркт и инсулт в наблюдаваната група пациенти

**РФ: Миокарден инфаркт**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	70	49,0	49,0	49,0
Не	73	51,0	51,0	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**РФ: Инсулт**

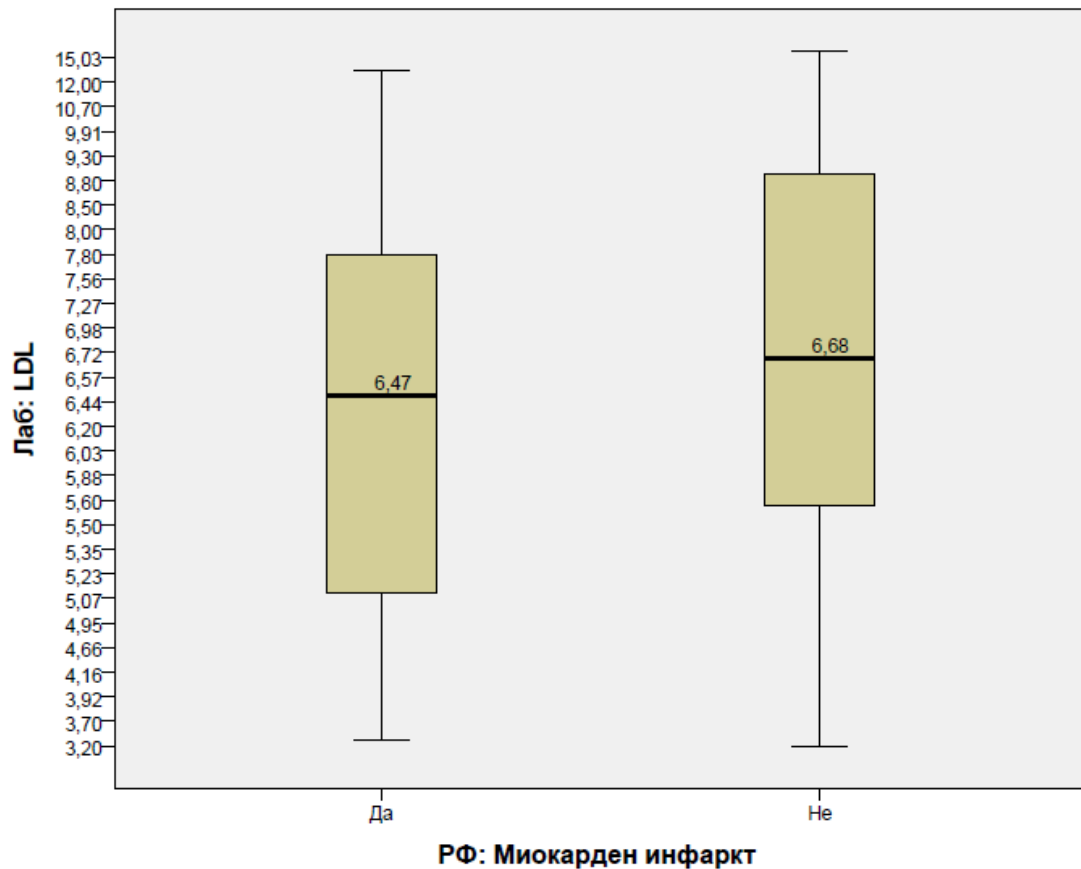
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	6	4,2	4,2	4,2
Не	137	95,8	95,8	100,0
Total	143	100,0	100,0	



Фигура 41 Съотношение между пациенти със и без миокарден инфаркт сред пациентите диагностицирани с фамилна хиперхолестеролемия

Зависимостта между стойностите на LDL-C и преживян миокарден инфаркт може да видите на следната графика. Тъй като всички пациенти включени в базата данни са с диагностицирана фамилна хиперхолестеролемия, те могат да бъдат класифицирани като такива с висок риск за развитие на сърдечно-

съдов инцидент. Това е и основната причина за липса на разлика между двете наблюдавани групи. От значение разбира се са и други рискови фактори, както и възрастта към момента на отчитане на стойностите на LDL-C и миокарден инфаркт.



Фигура 42 Зависимост между стойностите на LDL-C и наличието на миокарден инфаркт в популацията с фамилна хиперхолестеролемия

17,5% от пациентите с фамилна хиперхолестеролемия са с доказана периферна артериална болест и 21,7% са диабетици.

Таблица 12 Разпространение на периферна артериална болест, диабет и CAD сред пациентите с фамилна хиперхолестеролемия

**РФ: Периферна артериална болест**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	25	17,5	17,5	17,5
Не	118	82,5	82,5	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**РФ: Диабет**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	31	21,7	21,7	21,7
Не	112	78,3	78,3	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**Extreme\_CAD**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1,00	98	68,5	68,5	68,5
2,00	45	31,5	31,5	100,0
Total	143	100,0	100,0	

25,2% от пациентите са пушачи и 73,4% са с артериална хипертония.

Таблица 13 Тютюнопушене и придружаваща артериална хипертония сред пациентите с фамилна хиперхолестеролемия

**Тютюнопушене**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	36	25,2	25,2	25,2
Не	107	74,8	74,8	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**Придружаваща АХ**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	105	73,4	73,4	73,4
Не	38	26,6	26,6	100,0
Total	143	100,0	100,0	

По отношение на фамилна анамнеза – 63,6% от пациентите с фамилна хиперхолестеролемия са с роднина от първа степен с преждевременно сърдечно-съдово заболяване, 42,7% с роднина с хиперхолестеролемия, и само 2,1% с дете с повишени стойности на LDL. Имайки предвид фамилния характер на заболяването, високия процент на пациенти с доказана фамилна история, потвърждават вероятността за наличие на фамилна хиперхолестеролемия. Все пак, не трябва да изключваме и възможността за липса на диагностика при част от роднините, както и липсата на документация потвърждаваща преждевременната сърдечно-съдова патология.

Таблица 14 Фамилна анамнеза- LDL, преждевременно сърдечно- съдово заболяване

**Роднина\_преждевременно**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	91	63,6	63,6	63,6
He	52	36,4	36,4	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**Роднина\_LDL**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	61	42,7	42,7	42,7
He	82	57,3	57,3	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**Дете\_LDL**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	3	2,1	2,1	2,1
He	140	97,9	97,9	100,0
Total	143	100,0	100,0	

От гледна точка на фамилна анамнеза под 1% от пациентите имат роднини от първа степен с доказан аркус корнеалис. При 51% роднини от първа степен са с преждевременна коронарна болест, а при 19,6% с преждевременна мозъчно-съдова болест. Тези резултати потвърждават значимостта на сърдечно-съдовата патология за поставяне на диагнозата, в сравнение с мозъчно-съдовата патология. Регистри в Скандинавските държави са в съответствие с наблюдаваните резултати от регистъра в България.

Таблица 15 Фамилна анамнеза- аркус корнеалис, коронарна болест на сърцето

**Роднина\_arcus**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	1	,7	,7	,7
He	142	99,3	99,3	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**Преждевременна\_КБ\_2\_1**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	73	51,0	51,0	51,0
He	70	49,0	49,0	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**Преждевременна\_МСБ\_2\_2**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	28	19,6	19,6	19,6
He	115	80,4	80,4	100,0
Total	143	100,0	100,0	

По отношение на наблюдаваните сухожилни ксантоми и аркус корнеалис сред диагностицираните 143 пациента с фамилна хиперхолестеролемия, се оказва, че те присъстват в незначителен процент – 3 случая на сухожилни ксантоми и 2 на аркус корнеалис. Независимо от патогномичния им характер за диагнозата фамилна хиперхолестеролемия, то определено нивата на LDL-C, са от най-съществено значение за поставяне на диагнозата, а аркус корнеалис и особено наличието на сухожилни ксантоми са по-скоро казуистика.

Таблица 16 Изява на сухожилни ксантоми и аркус корнеалис

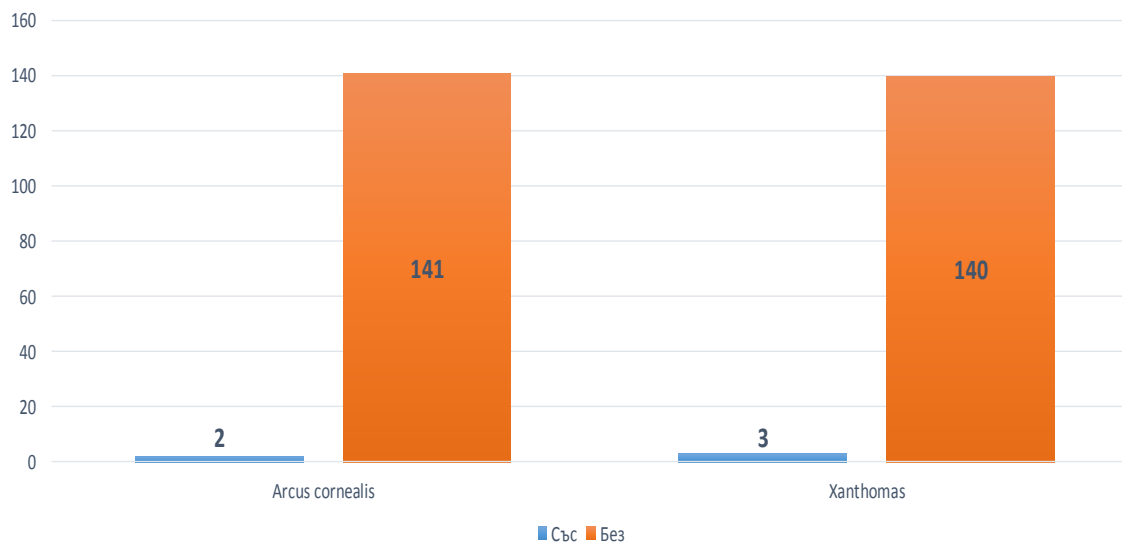
Ксантоми\_3\_1

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	3	2,1	2,1	2,1
Не	140	97,9	97,9	100,0
Total	143	100,0	100,0	

Аркус\_3\_2

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	2	1,4	1,4	1,4
Не	141	98,6	98,6	100,0
Total	143	100,0	100,0	

Физикален преглед



Фигура 43 Наличие на сухожилни ксантоми и аркус корнеалис сред пациентите с фамилна хиперхолестеролемия

Разпределението на пациентите в съответствие със стойностите им на LDL-C без лечение, съгласно дефиницията на Dutch Lipid Clinical Network Criteria е както следва:

- $\geq 8,5$  mmol/l – 4 пациента
- 6,8 – 8,4 mmol/l – 35 пациента
- 5,0 – 5,4 mmol/l – 53 пациента
- 4,0 – 4,9 mmol/l – 51 пациента

Таблица 17 Разпределение на пациентите с фамилна хиперхолестеролемия в зависимост от стойностите на LDL-C

**LDL\_1\_4\_1**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	50	35,0	35,0	35,0
He	93	65,0	65,0	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**LDL\_2\_4\_2**

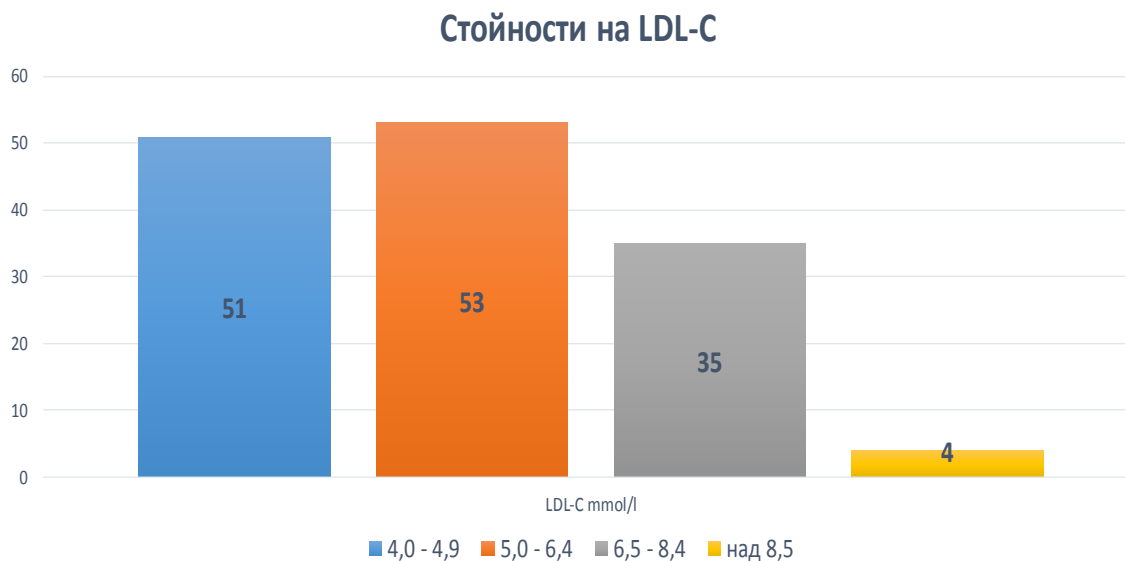
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	53	37,1	37,1	37,1
He	90	62,9	62,9	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**LDL\_3\_4\_3**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	35	24,5	24,5	24,5
He	108	75,5	75,5	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**LDL\_4\_4\_4**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	4	2,8	2,8	2,8
He	139	97,2	97,2	100,0
Total	143	100,0	100,0	



*Фигура 44* Разпределение на пациентите с фамилна хиперхолестеролемия в зависимост от стойностите на LDL-C

От диагностицираните пациенти, нито един не е с положителен генетичен тест.

*Таблица 18* Наличие на генетична диагноза фамилна хиперхолестеролемия

**DNA\_5**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid He	143	100,0	100,0	100,0

135 от 143 пациента с диагностицирана фамилна хиперхолестеролемия приемат липидопонижаваща терапия, или само под 6% са без лечение. Независимо от това, нито един от наблюдаваните пациенти, към момента на включване в базата данни не е с постигнати таргетни стойности на LDL-C.

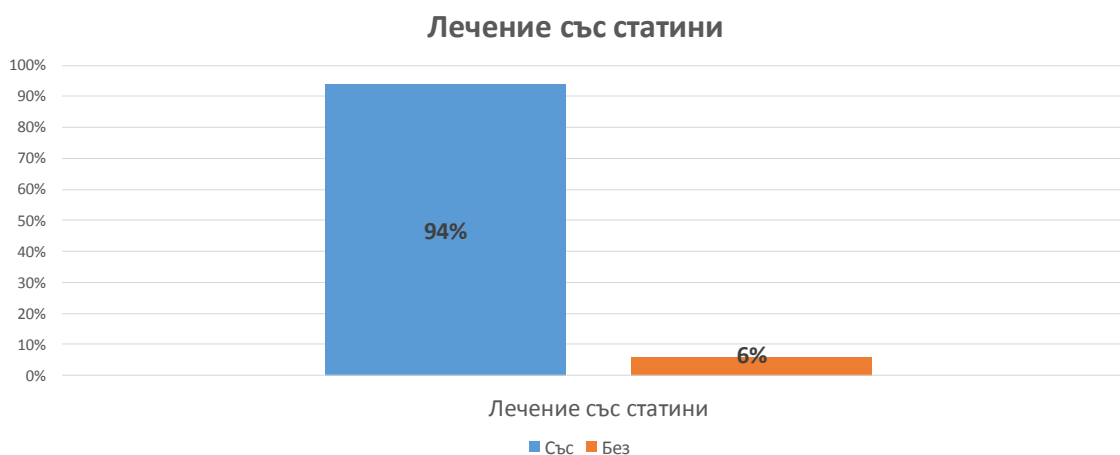
Таблица 19 Лечение на дислипидемията при наблюдаваните пациенти

### Лечение за дислипидемията

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	135	94,4	94,4	94,4
Не	8	5,6	5,6	100,0
Total	143	100,0	100,0	

Необходимо е да се отбележи, че независимо от факта, че на част от пациентите е бил предписан еволокумаб 140 мг, два пъти месечно, нито един от тях не е стартирал терапията си към момента на включването си в базата данни, тоест нямаме отчетен ефекта от лечение с PCSK9 инхибитор.

96% от пациентите са на статинова терапия и само 4% или 6 пациента са без приложение на статин.



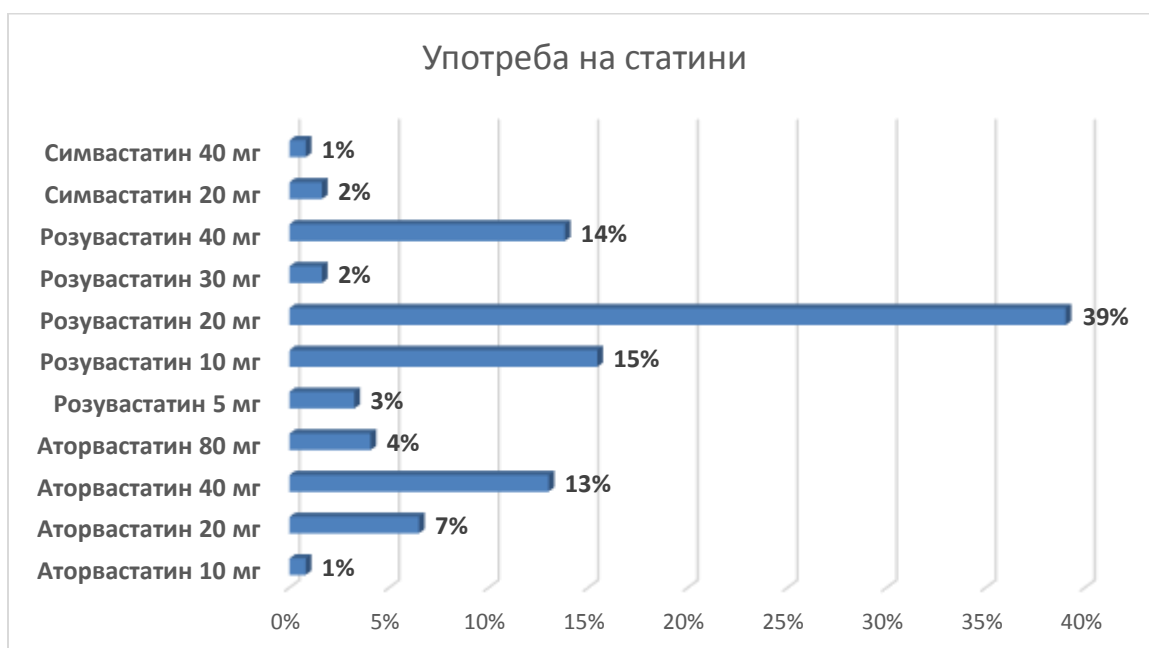
Фигура 45 Съпътстващо лечение със статини

Най-често употребявания статин е розувастатин, следван от аторвастатин и симвастатин.

Таблица 20 Вид на статиновата терапия

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Rosuvastati	92	64,3	68,7	68,7
	Atorvastatin	39	27,3	29,1	97,8
	Simvastatin	3	2,1	2,2	100,0
	Total	134	93,7	100,0	
Missing	System	9	6,3		
Total		143	100,0		

Приложението на различни дозови схеми и видове статини в групата пациенти е показано на следната фигура:



Фигура 46 Терапевтични схеми със статини при пациентите с фамилна хиперхолестеролемия

Средната доза на розувастатин, използван в проследяваната популация пациенти е 21 мг., при 35 мг. за аторвастатин и 27 мг. за симвастатин.

Таблица 21 Средна доза на статиново лечение

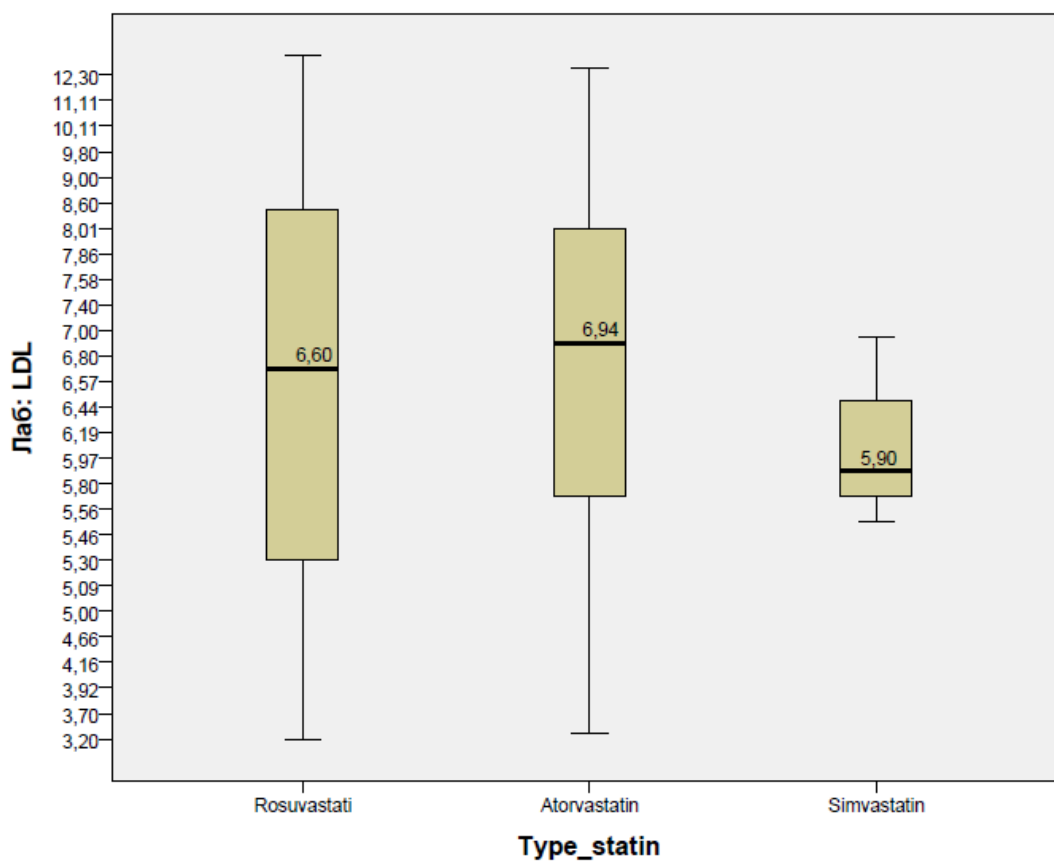
Group Statistics

Type_statin	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Dose_statin_miligrams Rosuvastati	92	21,3587	10,48555	1,09319
Atorvastatin	39	35,3846	20,88139	3,34370

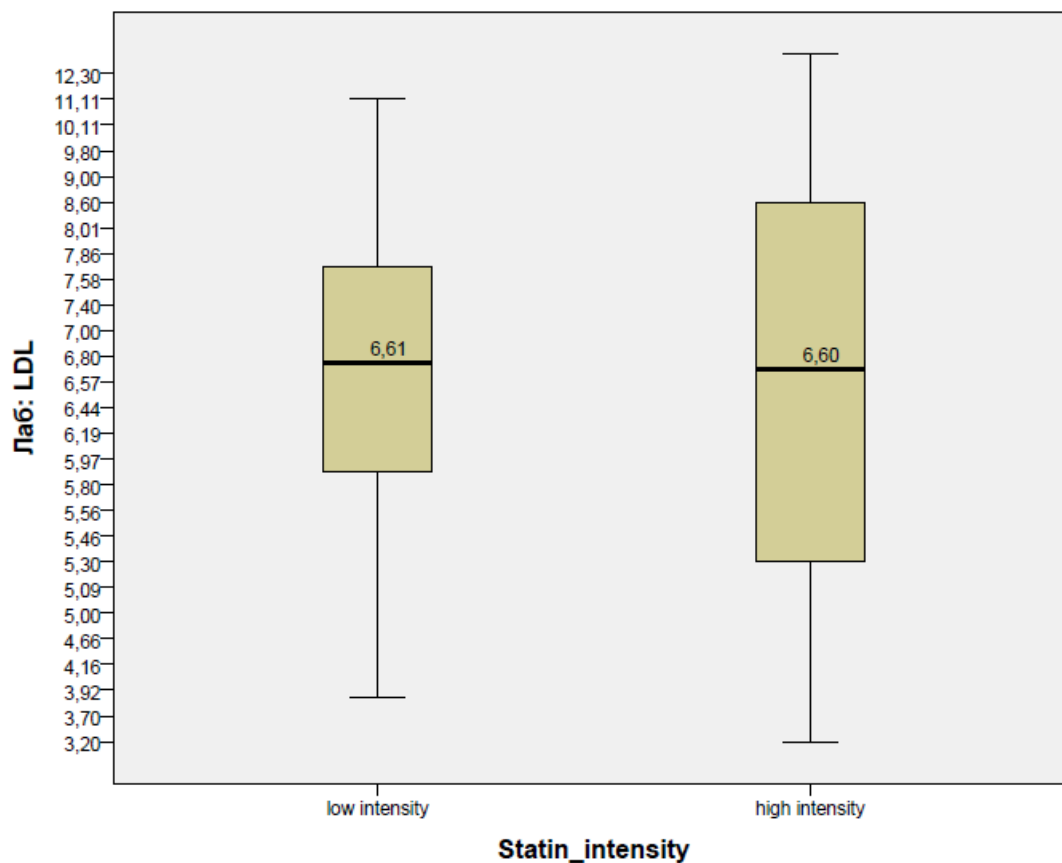
Group Statistics

Type_statin	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Dose_statin_miligrams Rosuvastati	92	21,3587	10,48555	1,09319
Simvastatin	3	26,6667	11,54701	6,66667

Използването на различен вид статин и стойностите на LDL-C в съответната група пациенти е изобразена на следната графика:



Фигура 47 Зависимост между употребата на конкретен статин и стойностите на LDL-C при фамилна хиперхолестеролемия



Фигура 48 Зависимост между интензивността на статиново лечение и стойностите на LDL-C при фамилна хиперхолестеролемия

Само 4 пациента са с непридържане към изписания терапевтичен режим на статин.

Таблица 22 Непридържане към предписаното лечение

		Непридържане			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	-	9	6,3	6,3	6,3
	Да	4	2,8	2,8	9,1
	Не	130	90,9	90,9	100,0
	Total	143	100,0	100,0	

35 пациента прекъсват статиново лечение поради възникване на нежелана лекарствена реакция.

Таблица 23 Прекъсване на антилипемичното лечение поради настъпване на нежелана лекарствена реакция

**Прекъсване\_лечение\_НЛР**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid -	9	6,3	6,3	6,3
Да	35	24,5	24,5	30,8
Не	99	69,2	69,2	100,0
Total	143	100,0	100,0	

60 пациента са с мускулна симптоматика в резултат на приложение на статини.

Таблица 24 Мускулна симптоматика в резултат на приложение на статини

**Мускулни\_симптоми**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid -	9	6,3	6,3	6,3
Да	60	42,0	42,0	48,3
Не	74	51,7	51,7	100,0
Total	143	100,0	100,0	

При част от пациентите се наблюдават и отклонение в чернодробни и бъбречни показатели.

Таблица 25 Отклонение в чернодробни и бъбречни показатели при наблюдаваните пациенти

### Чернодробни

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid -	9	6,3	6,3	6,3
Да	13	9,1	9,1	15,4
Не	121	84,6	84,6	100,0
Total	143	100,0	100,0	

### Бъбречни

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid -	9	6,3	6,3	6,3
Не	134	93,7	93,7	100,0
Total	143	100,0	100,0	

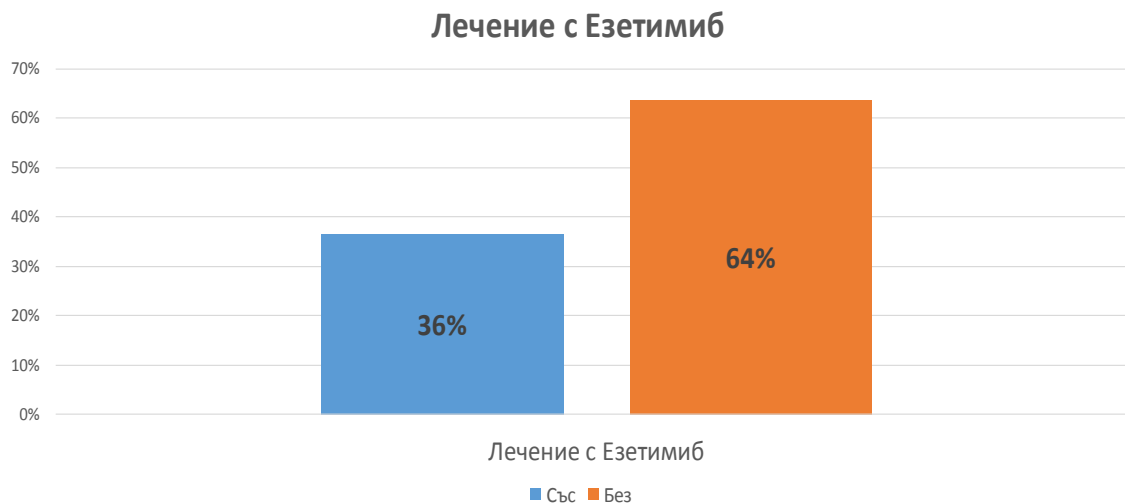
Други съобщавани нежелани лекарствени реакции са сравнително редки.

Таблица 26 Други нежелани лекарствени реакции

### Други

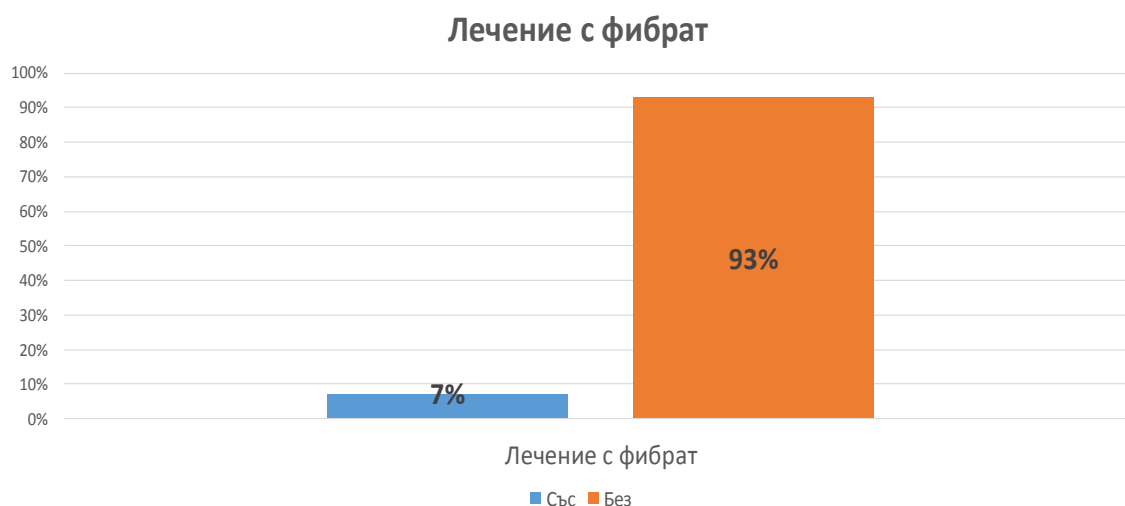
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	130	90,9	90,9	90,9
-	9	6,3	6,3	97,2
При опит за повишаване дозата на статина пациентът съобщава за обрив в областта на лицето	1	,7	,7	97,9
при повишаване на дозата - коремни болки	1	,7	,7	98,6
Противопоказания за статинова терапия в тази възраст	1	,7	,7	99,3
Съобщава за завишаване стойностите на АСАТ и АЛАТ и болки по мускулите на долни крайници	1	,7	,7	100,0
Total	143	100,0	100,0	

Приблизително 36% от пациентите са на лечение с езетимиб. В световен мащаб, приложението на езетимиб при популацията пациенти с фамилна хиперхолестеролемия е по-силно застъпено. Разликите биха могли да се обяснят с липсата на реимбурсация на езетимиб за фамилна хиперхолестеролемия в България от една страна, както и с липсата на значим допълнителен ефект от приложението на езетимиб при тези пациенти, изискващ в голям брой от случаите и добавяне на PCSK9 инхибитор.



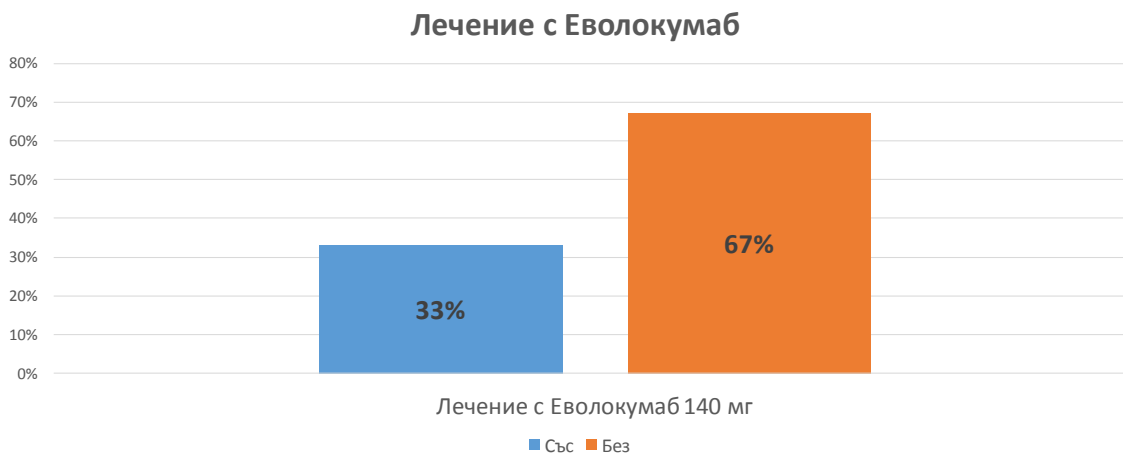
Фигура 49 Лечение с езетимиб при пациенти с фамилна хиперхолестеролемия

7% или 10 пациента са на лечение с фибрат.



Фигура 50 Лечение с фибрати при пациенти с фамилна хиперхолестеролемия

Общо 33% от пациентите са със започнало или предписано лечение с еволокумаб 140 мг. Дискутабилен въпрос в световен мащаб е мястото на PCSK9 инхибитори в терапевтичната схема за лечение на фамилна хиперхолестеролемия. С оглед на значимото намаление на стойностите на LDL-C в сравнение с езетимиб, директното добавяне на еволокумаб към статиново лечение изглежда най-оправдания вариант от клинична гледна точка. От значение тук е и фармакоикономическата страна и стойностната ефективност на прилаганите терапии.



*Фигура 51 Лечение с еволокумаб при пациенти с фамилна хиперхолестеролемия*

Основна цел на създадената база данни на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия в България е проследяване в динамика на заболяването, както и определяне на риска от развитие на сърдечно-съдово заболяване. Ключов момент в случая е дефиниране на връзката между основните рискови фактори, тежестта на заболяването и резултата за пациента. Важно е да се отбележи необходимостта от контрол на модифицируемите рискови фактори и определяне на това как динамиката им променя сърдечно-съдовия риск за пациента. За целта обаче е необходимо продължително проследяване на пациентите, увеличаване на броя на пациентите в базата данни, както и разширяване на обхвата на проследяваните рискови фактори.

## **10.2 Резултати от проучването на клиничната и икономическа стойност от понижаването на LDL-C**

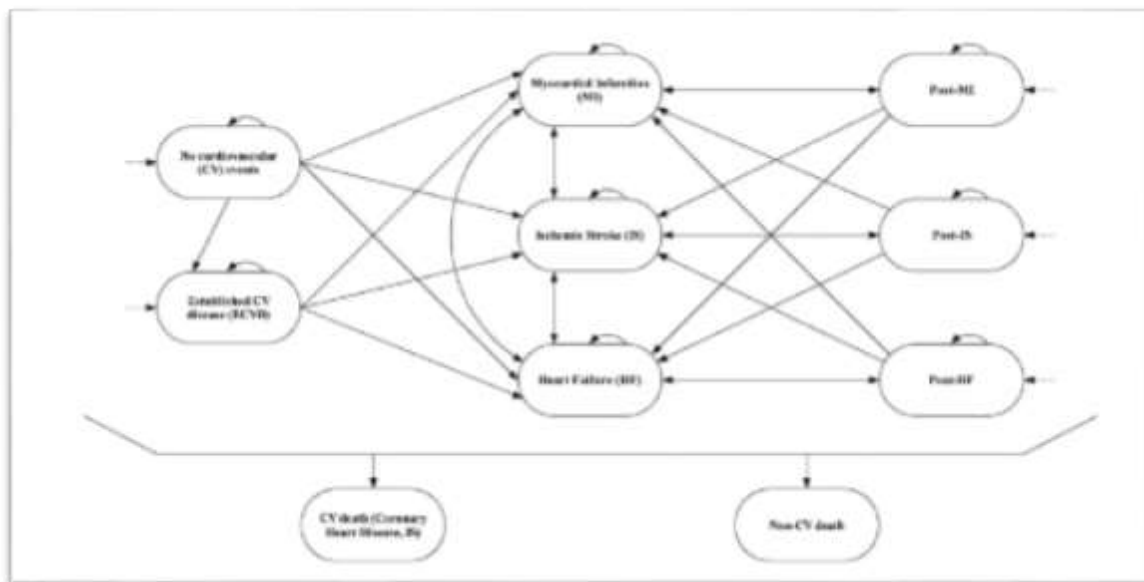
Пациентите с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са особено уязвими към CVD събития; при липса на лечение вероятността от преждевременна коронарно сърдечно заболяване (CHD) се повишава около 20 пъти. Повечето от тези пациенти не постигат адекватно намаляване на LDL-C въпреки липидо-понижаващата терапия при текущия стандарт за здравни грижи (SoC), което ги поставя в риск за CVD, който е 10 пъти по-висок в сравнение с риска за пациенти без FH при прием на сходни лекарства за понижаване на LDL-C. Инхибирането на пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) възникна като иновативно терапия за понижаване на LDL-C. Еволокумаб е първият PCSK9 инхибитор, който демонстрира значително намаляване на честотата на сериозните CVD събития и регресирани или стабилизираните атеросклеротичната плака. Резултатите от проучване при пациенти с HeFH показват, че добавянето на еволокумаб към SoC (т.е. високоинтензивна статинова терапия) води до намаляване на нивата на LDL-C с около 60%.

На базата на основани на доказателства насоки за превенция беше разработен специфичен за заболяването критерий за ефективност - пациенто-години с ефективно лечение (EPTY) - и впоследствие използван в икономически модел, който сравнява добавянето на еволокумаб към SoC срещу само SoC при пациенти с HeFH. Целта на този анализ е да се демонстрира клиничната и икономическа стойност на понижаването на LDL-C с еволокумаб от гледна точка на българското обществено здравеопазване.

### Моделиране в проучването

Беше адаптиран вече публикуван кохортен модел на Марков за преходи на състоянията, като се взе предвид гледната точка на потребителите в България и продължителността на лечението през целия живот. Моделът използва годишни цикли (с корекция на половин цикъл и е построен с помощта на Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., Redmond, WA). Дължината на цикъла от 1 година е в съответствие с други проучвания за икономическа оценка на CVD.

### Критерий за ефективност



Фигура 52 Структура на икономически модел за еволокумаб

Оценката на здравните технологии (НТА) в България базира решенията за покритие на редица критерии, които отразяват социалните предпочитания, включително, наред с други съображения, тежестта и честотата на заболяването, стойността, вече реимбурсираните лекарства, наличието на средства и качеството на здравните грижи. По презумпция от Наредба 9/2015, която регулира условията и реда за изпълнение на НТА, традиционните доказателства за разходи за QALY не са задължителни за вземане на решения. (191) Ние създадохме специфичен за заболяването критерий за ефективност, който се основава на качеството на здравните грижи: пациенто-години с ефективно лечение (ЕТРУ). „Ефективно третиране“ се отнася до препоръките за най-добри практики от европейски (ESC/EAS) и американски (ACC/AHA) гайдлайни за дислипидемия за предотвратяване на CVD. Те единодушно препоръчват на хора с висок или много висок риск от CVD да се подложат на лечение за намаляване на нивата на LDL-C с 50 или повече процента - цел, която в момента е постигната само от 3,7% от българските пациенти с HeFH. По този начин ЕТРУ се изчисляват чрез умножаване на дела на пациентите, които постигат намаляване на нивата на LDL-C от поне 50%, с прогнозната преживяемост във всеки цикъл. Тъй като ЕТРУ също произхождат от мярката за години живот, се очаква те да имат силна връзка с QALY. Инкременталното съотношение на разходите и ефективността (ICER) в този анализ се изчислява като допълнителен разход за единица ЕТРУ.

Освен това, моделът оценява годините живот (LY), смъртните случаи при CVD, честотата на острият CVD случаи без фатален изход при инфаркт на миокарда (MI), исхемичен инсулт (IS) и сърдечна недостатъчност (HF) и честотата на ревакуларизация.

### Структура на модела

Взаимно изключващите се здравни състояния, включени в модела, са CVD, установено CVD (ECVD), инфаркт на миокарда (MI), исхемичен инсулт (IS), сърдечна недостатъчност (HF), пост-MI, пост-IS, пост-HF, смърт поради коронарно сърдечно заболяване (CHD), смърт поради IS и смърт, несвързана със CVD. CVD събитията, включени в ECVD, са преходен исхемичен пристъп, периферно съдово заболяване, стабилна ангина, каротидна стеноза, ревакуларизация при отсъствие на MI и абдоминална аортна аневризма. В зависимост от анамнезата си за CVD пациентите биват включвани в модела на база здравословно състояние без CVD (61,7%), здравословно състояние след събитието (14,9%) или здравословно състояние с ECVD (23,4%). Ревакуларизацията е включена като процедура, а не като отделно здравословно състояние, а разходите за ревакуларизация са включени за част от пациентите със здравословно състояние с ECVD, MI и пост-MI съгласно публикуваните данни.

Освен това моделът включва тринадесет съставни здравословни състояния, създадени, за да запазят паметта за предходни CVD събития. Прилагат се следните допускания за вероятности за преход и разходи за съставните здравословни състояния: рискът от преход на съставно към конкретно събитие е равен на най-високия риск от отделните здравни състояния, които той съдържа. Най-високите от разходите за отделните здравни състояния се използва като разход за съставно здравно състояние.

### Данни за модела

Популацията от модела включва пациенти с HeFH и концентрации на LDL-C на гладно от 100 mg/dL или по-високи, с (38,3%) или без (61,7%) анамнеза за CVD. Пациентската популация е със средна възраст от 51 години, 42,3% жени и има средно ниво на LDL-C от 155 mg/dL. Тези данни са от проучването RUTHERFORD-2.

### Изходен риск

Публикувани уравнения на риска се използват за характеристики на пациентите с HeFH за оценка на изходния риск от CVD. Уравненията за риска на Framingham се използват за прогнозиране на общия 10-годишен риск от CVD събития при пациенти без анамнеза за CVD. За пациенти с предходни CVD събития уравнението на риска за „следващо сърдечно-съдово събитие“ от многонационалния регистър по REACH се използва за оценка на 20-месечния общ риск от рецидивиращи CV събития. Тъй като този анализ обхваща българското население, коефициентът за „Източна Европа или Близкия изток“ е включен в уравнението на риска. Методологията, описана от Lothgren et al, се използва за премахване на ефекта от възрастта върху прогнозите за риска.

*Таблица 27 Демографски данни и основни характеристики на пациентите.*

Характеристика	Пациенти с HeFH (N = 329)
Възраст, години (SD)	51,16 (12,60)
Женски пол, %	42,25
Пушачи, %	15,81
Захарен диабет тип 2, %	7,29
Хипертонична терапия, %	32,52
Употреба на ацетилсалицилова киселина, %	38,60
Систолично кръвно налягане, mmHg (SD)	125,73 (13,63)
Индекс на телесна маса < 20 kg/m <sup>2</sup> , %	1,82
Среден LDL-C, mg/dL (SD)	155,46 (44,93)
Среден Общ-C, mg/dL (SD)	231,56 (48,66)
Среден HDL-C, mg/dL (SD)	51,13 (15,60)
Брой на съдовите легла*	1,21
Предсърдно мъждене*, %	11,70
Предходно CVD събитие (т.е. SP), %	38,30
Първоначално SP здравословно състояние, %	
ECVD	61,11

Пост-MI	25,40
Пост-IS	2,38
Пост-HF	0,79
Съставни здравословни състояния	10,32
Прогнозен 10-годишен риск от CVD събития <sup>^</sup>	55%

Поради по-дългите експозиции на по-високи нива на LDL-C пациентите с HeFH имат повишен изходен риск от CVD в сравнение с оценките на база уравненията на Framingham и REACH, получени от общите хиперлипидемични популации. За да се определи нивото на изходен риск от CVD, се проведе търсене на публикации в литературата, съобщаващи за риск от CVD при фамилна хиперхолестеролемия (FH), при което общо 14 публикации покриха критериите за включване. Този преглед идентифицира датско, базирано на популации проучване, което включва пряко сравнение на хиперлипидемични популации с FH и вторична превенция, като съобщава за CVD събития с фатален и без фатален изход. При сравнение с пациенти без FH и с прекратена липидо-понижаваща терапия, проучването съобщава за съотношение на вероятностите (OR) (95% доверителен интервал [CI]) от 13,2 (10,0 - 17,4) при пациенти с FH с прекратена терапия и 10,3 (7,8 - 13,8) при пациенти с FH с продължаваща терапия, като същевременно се адаптират редица рискови фактори. Отчетените OR бяха използвани за изчисляване на честотата на CVD събитията при пациенти с FH в сравнение с други пациенти с хиперлипидемия. За максимално близко представяне на реалното положение рисковете на третираниите и нетретираниите групи бяха обединени, за да се отчете броят на пациентите с първична и вторична превенция. Най-накрая беше приложено съотношение на честотата от 7,1 (5,7 - 8,7) към честотата на събитията, първоначално предвидено, за да се отчете повишеният риск при популацията с HeFH в модела. Приблизителният 10-годишен риск от > 1 CVD е 55%.

#### Ефикасност и ефективност

Прогнозираната ефективност на еволокумаб за намаляване на честотата на CVD събитията се базира на относителното намаление на LDL-C, наблюдавано във фаза 3 проучването на еволокумаб при пациенти с HeFH, RUTHERFORD-2. Конкретно, моделът се основава на непубликуваната терапевтична разлика между еволокумаб (прилаган веднъж на всеки две седмици) и плацебо в средната процентна промяна в изчислените нива на

LDL-C от изходното ниво до средното за седмици 10 и 12 (61,31%; 95% CI:57,82 - 64,8%).

Ефектът от лечението се прилага при пациенти пост-MI и ECVD, които се нуждаят от реваскуларизация, но не и при пациенти с остър MI, тъй като скоростта на реваскуларизация се медира от намалената честота на остър MI. Освен това, за HF не се прилага терапевтичен ефект, тъй като в мета-анализите на СТТС не се съобщава за въздействие на понижаването на LDL-C върху честотата на HF събитията.

Делът на лекуваните със статин пациенти с HeFH, които постигат понижаване на нивата на LDL-C >50% при добавяне на плацебо или еволокумаб, е 1,96% (95% CI:0,05 - 10,45%) и 79,25% (95% CI:70,28 - 86,51%), съответно. Изчисленията са направени с помощта на непубликувани данни на ниво пациент при пациенти с нива на LDL-C >100 mg/dL от RUTHERFORD-2. Поради последователния ефект на еволокумаб не се наблюдава статистически значима разлика в дела на пациентите с ефективно лечение между предварително определените подгрупи от проучването. Следователно общият процент на ефективно лекуваните пациенти се използва за изчисляване на първоначалния критерий за ефективност за този анализ: пациенто-години с ефективно лечение (ЕТРУ).

Връзка между понижаването на LDL-C и намаляването на честотата на CVD събитията

Доказано е, че понижаването на нивото на LDL-C намалява риска от CVD събития в няколко интервенционални и епидемиологични проучвания; това важи както за статинови, така и за нестатинови терапии. Проучването на еволокумаб за CV резултати "Изследване на допълнителни сърдечно-съдови резултати с PCSK9 инхибиране при пациенти с повишен риск (FOURIER)", показва, че добавянето на еволокумаб към SoC е свързано с намалена честота на сериозни CVD събития.

Моделът използва връзката между генерираното от статините понижаване на LDL-C и намалената честота на CVD събитията от мета-анализите на СТТС.

Таблица 28 Честота на CVD събития при намаляване на LDL-C с 1 mmol/L (38,67 mg/dL)

Събитие	Съотношение на честотата (99% CI)
ECVD	0,71(0,58-0,87)
MI	0,71(0,58-0,87)
IS	0,69(0,50-0,95)
Смърт поради CHD	0,80(0,76-0,85)
Смърт поради IS	1,00
Реваскуларизация*	0,66 (0,60-0,73)^

Те осигуряват надеждни, специфични за събитията оценки на ефекта, които са широко използвани в предходни икономически оценки на липидопонижаващи терапии и се считат за златния стандарт за оценка на ефекта на лечението, свързан с намаляване на LDL-C.

В сравнение с данните на СТТС лечението с еволокумаб има много сходни ефекти върху риска от сериозни CVD събития. В светлината на настоящия набор от доказателства Европейското сдружение по атеросклероза (EAS) счита, че инхибиторите на PCSK9 са еквивалентни на статините, понеже ефектите им върху риска от CV събития на единица намалява при LDL-C.

Честотата на CVD събитията след лечението се представя от следната формула:

*Честота след лечение = честота на изходно ниво X съотношение на честотата по СТТС*

Въз основа на това е получен модифициран риск от CVD събития (т.е. последващото въздействие на лечението върху появата на CVD събития и преживяемостта).

Разпространение на събития

Въз основа на данните от повторените във времето изследвания на CPRD/HES бяха използвани модели на мултиноминална логистична регресия, за да се оцени делът на сърдечно-съдови събития (смърт поради MI, IS, HF, CV), обусловени от предходни събития. Освен това, за пациенти, починали поради CV заболяване, е използвана логистична регресия, за да се прогнозира дали събитието е цереброваскуларно или друго.

### Смъртност

Смъртността, свързана със CVD, се прогнозира като следствие от инцидентни CVD събития. Смята се, че смъртността по други причини, различни от CVD, е същата като тази на общото население, както е видно от таблиците по възраст и пол, публикувани от Националния статистически институт на България. Тя се получава отделно чрез изваждане на компонентите на исхемичните сърдечни заболявания (ICD I20-I25) и цереброваскуларните заболявания (ICD I60-I69) от общата смъртност.

### Разходи

Годишните разходи за еволокумаб съответстват на основната реимбурсна цена в България след прилагане на задължителното обратно плащане към Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) съгласно местното законодателство. Годишните разходи за текущо реимбурсираните високо интензивни статини в България (аторвастатин 40-80 mg; розувастатин 20-40 mg се изчисляват, като се използва средно претеглена стойност на базата на пазарния им дял. Пазарните дялове бяха извлечени от данни, собственост на IMS. За изравняване на силите се приема 100% реимбурсиране на статини за целевата популация. Медицинските разходи, свързани със CVD, са получени от Националната здравноосигурителна каса, НЗОК. Оценките за използване на ресурсите, свързани с практиката в България, са получени от експертна консултация с проф. д-р Иво Петров, дм – Национален консултант по кардиология. Разгледани бяха острите и краткосрочните разходи за първата година, както и разходите след събитията през последващите години. В този анализ не са включени непреките разходи, които не са от значение за заинтересованите лица в България.

Таблица 29 Разходи за CVD събития на пациент годишно.

Здравословно състояние от модела	Годишни преки разходи (в лева)	
	Остро (година 1)	След събитие (последващи години)
Без CVD	0,00	-
ECVD*	-	582,05
MI	7384,10	582,05
IS	4154,84	223,03
HF	2569,28	2564,61
Смърт поради CHD	5171,50	-
28,3% фатална UA	5270,00	
56,6% фатален MI	6380,00	
15% фатална HF	420,00	
Смърт поради IS	8095,00	-
Несвързана със CVD смърт	0,00	-
	5498,92	-
Реваскуларизация	4238,00	
78,5% PCI	10100,00	
21,5% CABG		

RUTHERFORD-2 не откри никакви забележими разлики в профилите на нежеланите събития между лекуваните с еволокумаб и лекуваните с плацебо пациенти. Следователно честотата и разходите, свързани с нежеланите събития, не са включени в икономическата оценка.

## Анализ на основния случай

Здравните резултати от този анализ на разходо-ефективността бяха обобщени под формата на пациенто-години с ефективно лечение (ЕТРУ), комбиниращи продължителността на живота с компонента за качество на здравните грижи. Представена беше също така честотата на LYG, CVD и реваскуларизация. Всички резултати и разходи бяха намалени със ставка от 5% съгласно българските насоки.

## Анализ на чувствителността

Използвани са както едномерни детерминистични, така и многовариантни вероятностни анализи на чувствителността, за да се оцени несигурността, свързана с натрупаните допълнителни разходи за ЕТРУ. За еднопосочните анализи на чувствителността корекцията на изходния риск от CVD, относителното намаляване на LDL-C, наблюдавано при пациентите, лекувани с еволокумаб, съотношението на честотата на CVD събитията на СТТС и делът на пациентите, постигащи намаляване на нивата на LDL-C с >50%, бяха променени до долната и горната граница на техните 95% CI. Стандартна грешка от 10% от средните стойности се прие за изчисляване на 95% CI за разходите за здравословно състояние. Продължителността на лечението в базовия сценарий и процентът на намаляване на разходите и резултатите (5%) бяха намалени съответно до 5 години и 0%.

Вероятностният анализ на чувствителността бе извършен допълнително, за да се разгледа изцяло комбинирания ефект на параметъра неопределеност върху резултата от базовия сценарий. Подходящи вероятностни разпределения по Briggs et al. (beta, относително намаляване на LDL-C и процент на ефективно лекувани пациенти; gamma, разходи за здравно състояние; lognormal, съотношение на честотата на СТТС и корекция на риска от CVD на изходно ниво) бяха приложени към параметрите на модела въз основа на техните съответни средства и стандартни грешки. След това на стойностите за параметрите беше извършен Монте Карло симулация с 1000 повторения във всеки цикъл.

## Резултати

Общите допълнителни разходи за еволокумаб, добавен към SoC (високоинтензивни статини), спрямо само SoC са 120 329 лева. В същото време пациентите, лекувани с еволокумаб, получават също 9,30 пациенто-години с ефективно лечение през живота си. Тези резултати предполагат допълнителни разходи за ЕТРУ в размер на 12 937 лв. (7 215 щ.д.; 6 604

евро). Употребата на еволокумаб е свързана с относително намаляване на честотата на CVD събитията с 38% (18% на 1 mmol/L); острите CVD събития без фатален изход намаляват с 44% и се изчислява намаление от 17% на смъртните случаи поради CVD. При първоначално напречно съотношение на честотата на HeFH при 7,1 пациенти с преход към HeFH се оказва, че има 5,1 пъти повече събития в рамките на живота в сравнение с пациенти без HeFH със сходен рисков профил.

#### Анализи на чувствителността

Резултатите показват, че ICER е чувствителен главно към промени в процента намаление на разходите и резултатите. Редуцирането на прилаганата към разходите ставка за намаляване до 0% води до най-голямо увеличение на ICER, докато еквивалентната промяна на прилаганата към ЕТРУ ставка за намаляване значително го намалява. За дела на пациентите, постигнали намаление на LDL-C от най-малко 50%, ICER не надвишава диапазона от 11 827 - 14 632 лева за ЕТРУ. Като цяло ICER са стабилни спрямо промените в ефикасността и параметрите на разходите.

Таблица 30 Прогнозирана честота на CVD събития, ЕТРУ и разходи.

	Еволокумаб + SoC	Само SoC	Нарастване
Общо Lys*	12,07	11,15	0,93
<b>Общо ЕТРУ*</b>	<b>9,52</b>	<b>0,22</b>	<b>9,30</b>
CVD събития	1,81	2,92	-1,11
MI	0,72	1,63	-0,92
IS	0,11	0,26	-0,16
HF	0,44	0,36	0,08
Фатално CVD	0,54	0,65	-0,11
Реваскуларизация	0,65	1,65	-1,00
<b>Разходи (лева)</b>			
<b>Общо разходи</b>	<b>139 741</b>	<b>19 142</b>	<b>120 329</b>
Лекарства	128 592	1432	127 160
Нефатални остри CVD събития	3239	7088	-3849
Фатални CVD събития	1201	1545	--344
Реваскуларизация	1866	4862	-2995

## Дискусия

Представената икономическа оценка в българския контекст показва, че при пациенти с HeFH употребата на еволокумаб, добавен към SoC, в сравнение със само SoC, води до ICER от 12 937 лева (\$ 7215; € 6604) за ETPY. Анализите на чувствителността потвърждават стабилността на резултатите от модела.

Пациенто-годините с ефективно лечение (ETPY) е интуитивен и клинично значим показател на ползата за пациента, съчетаващ продължителността на живота с вероятността от постигане на международно признати препоръки за най-добри практики за понижаване на LDL-C с цел намаляване на CVD събитията. Преживяемостта, съобразена с качеството на грижите, може да помогне на вземащите решения да оценят цялостния резултат и стойността на една нова технология в сравнение с добре определената текуща практика. Концепцията за ефективно лекувани пациенти е използвана при различни показания за подпомагане на вземането на решения и политиката в областта на здравеопазването. Въз основа на представените данни Комисията по оценка на здравните технологии препоръчва включване на еволокумаб в българския Позитивен лекарствен списък.

Предложеният критерий за ефективност е най-полезен при вземане на решения за НТА, не подлежи на парадигмата цена за QALY, която отчита и взема предвид ориентираните към процеса фактори на стойността, по-специално качеството на грижите. Данните за цена на QALY са незначителни в България по различни причини. Първо, решенията за финансиране в децентрализираната система на здравеопазването в страната обикновено се правят в рамките на дадена терапевтична област, а не чрез различни индикации, като по този начин се намалява сериозно значимостта на годината живот, съобразена с качеството (QALY), като общ критерий за полезност. Второ, специфичните за населението данни за качеството на живот са оскъдни, което на практика пречи на самото изчисляване на QALY. Трето, използването на метриката “цена на QALY” в България е малко вероятно да допринесе за неговата основна цел: насърчаване на ефективността на разпределението. Политиците обикновено сравняват допълнителните разходи за QALY за дадена технология с предварително определен праг, за да оценят стойността ѝ. В рамките на един фиксиран бюджет за здравеопазване този праг концептуално представлява алтернативните разходи за здравеопазване, т.е. алтернативните инвестиции в здравеопазването, които трябва да бъдат пожертвани като следствие от

допълнителните средства, необходими за заплащане на всяка нова технология, която увеличава разходите. Много по-често размерът на този праг е с малка или без никаква емпирична база; в България не съществува задължителен консенсусен стандарт за него. От друга страна, често прилаганият праг на WHO-CHOICE от 1 до 3 пъти БВП на глава от населението. Той е цитиран и от Националния съвет за ценообразуване и реимбурсиране, но има няколко добре известни недостатъка и следователно е спорен. Използването на прагове, които не отразяват алтернативните разходи за дадена здравна система, не е целесъобразно за подобряване на свързаното със здравето благосъстояние на населението, на което служат. Освен това, оценката на реалната стойност на прага, която представлява алтернативните разходи за здравеопазване, използвайки емпирично изследване, е предизвикателство, тъй като изискванията за данни могат да бъдат прекомерни. Доколкото ни е известно, такива опити все още не са правени, нито предстои да бъдат направени в България.

Над две трети от българското население смята цялостното качество на здравеопазването в държавата си за лошо, а 5,6% съобщават за неудовлетворени потребности от здравни услуги, отчасти поради недостатъчно финансиране. Въпреки че последната цифра остава по-висока от средната за Европа (3,6%), тя значително намалява през последните 4 години до 2014 г., последната година, за която съществуват данни. Употребата на еволокумаб при пациенти с HeFH с повишен риск от CVD и с невъзможност за контролиране на нивата на LDL-C с установена терапия със статини дава възможност да се допринесе за продължаване на тази положителна тенденция.

В този анализ има редица ограничения. Ефективността на еволокумаб за намаляване на честотата на CVD събития е прогнозирана при краткосрочно понижаване на LDL-C, като се предполага, че остава постоянна през цялата продължителност на лечението. Това се потвърждава от продължителното намаляване на LDL-C, наблюдавано в продължение на 4 години при лечение с еволокумаб в отвореното, рандомизирано разширително проучване OSLER-1, което включва и пациенти с HeFH. Освен това, ако нивата на персистиране и придържане към терапията с еволокумаб в реалната клинична практика се различават от тези в проучването RUTHERFORD-2, ще бъдат повлияни разходите и ефикасността на еволокумаб. И накрая, резултатите от този анализ не могат да се обобщават за популации, различни от HeFH, с подобен рисков профил, както е описано тук.

Заклучения

Когато се използва при пациенти с HeFH, които не могат да контролират нивата на LDL-C с високоинтензивна терапия със статини и поради това остават с висок риск от CVD, добавянето на еволокумаб може да се счита за разходо-ефективно предвид допълнителните разходи от 12 846 лева (6559 евро) за придобитата пациенто-година, по време на която лицата получават ефективно лечение съгласно условията на международните насоки за превенция.

## 11. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Сърдечно-съдовите заболявания представляват най-честата причина за смъртност в България, причинявайки повече от 200 смъртни случаи на ден през 2014 г. Най-важният модифицируем рисков фактор за ССЗ е LDL-C. Пациентите с фамилна хиперхолестеролемия, които са с наследствена предиспозиция за високи стойности на LDL-C, са с особено висок риск от развитие на сърдечно-съдово заболяване. Изложени на значимо повишените нива на LDL-C от раждането си, те имат 20 пъти по-висок риск от развитие на сърдечно-съдово заболяване, в сравнение с общата популация и обикновено проявяват много ранно развиваща се исхемична болест на сърцето (преди 40-годишна възраст) (Goldberg et al 2011; Nordestgaard et al 2013).

Докато статините са ефективно терапевтично средство за понижаване на LDL-C, доста често те са недостатъчни за контрол при пациентите с фамилна хиперхолестеролемия. Данни от реалната практика показват, че много малък процент от пациентите с фамилна хиперхолестеролемия, лекувани с досега наличните терапевтични възможности постигат таргетни нива на LDL-C, а за България този процент е едва 3,7% (EUROASPIRE IV). Без достъп до ново, по-ефикасно лечение, пациентите с фамилна хиперхолестеролемия ще останат уязвими към силно повишената сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност.

Ранната диагностика и проследяване на пациентите с фамилна хиперхолестеролемия, както и превенцията на развитие на сърдечно-съдово заболяване при тях е все по-актуална тема. Приложението на Dutch Lipid Clinical Network Criteria, както и провеждането на каскаден скрининг ще позволи подобряване на резултатите при тази високо рискова популация.

Основна цел на здравните системи при заболявания с хроничен характер, водещи до сериозен риск от смъртност и унаследявани по автозомно доминантен път е създаването на достатъчно информативни регистри и

обхващащи висок процент от засегнатата популация. Целта на поставеното начало на регистър за пациенти с фамилна хиперхолестеролемия е проследяване в динамика на заболяването, както и определяне на риска от развитие на сърдечно-съдово заболяване. Ключов момент в случая е дефиниране на връзката между основните рискови фактори, тежестта на заболяването и резултата за пациента. Важно е да се отбележи необходимостта от контрол на модифицируемите рискови фактори и определяне на това как динамиката им променя сърдечно-съдовия риск за пациента. За целта обаче е необходимо продължително проследяване на пациентите, увеличаване на броя на пациентите в базата данни, както и разширяване на обхвата на проследяваните рискови фактори. Резултатите от регистъра потвърждават за България установените в световен мащаб зависимости между фамилна хиперхолестеролемия и риск от сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност, а именно – висок процент на пациенти с FH и миокарден инфаркт, анамнеза за преждевременен сърдечно-съдов инцидент, наследственост. Също така, при много малък процент от лекуваните пациенти се постигат таргетни стойности на LDL-C, което се доказва и от рандомизираните клинични изпитвания в Европа и САЩ. От друга страна, считаните за патогномонични находки за FH – аркус корнеалис и сухожилни ксантоми, се наблюдават в изключително нисък процент от диагностицираните пациенти, дори при дефинитивен характер на поставената диагноза.

Сериозният медицински, икономически и социален аспект при пациенти с фамилна хиперхолестеролемия се отчита на световно и европейско ниво – Световната здравна организация и Европейският парламент поставят заболяването като сериозен приоритет в здравните политики на държавите. Това е в унисон и с меморандума, резултат от проведената на 24.09.2015 г., в Народното събрание на Република България, под патронажа на Комисията по здравеопазването кръгла маса на тема „Дислипидемии – значение, първична профилактика и контрол“, който отчита необходимостта от предприемането на ефективни мерки за осигуряване на адекватно финансиране на своевременно, достъпно и съвременно лечение на тежките дислипидемии и фамилната хиперхолестеролемия в България.

Един от основните проблеми при пациентите с фамилна хиперхолестеролемия е невъзможността за достигане на таргетни нива на LDL-C с конвенционална антилипемична терапия – статиново лечение. Едва 3,7% от пациентите с FH в България достигат желаните стойности на LDL съгласно EUROASPIRE IV. Тези резултати се потвърждават и от регистъра за FH – всички пациенти включени в него са със силно повишени стойности на LDL-C.

PCSK9 инхибиторите предлагат ефективно лечение за тези пациенти, осигурявайки бързо и интензивно намаление на нивата на LDL-C само една седмица след началото на лечение.

В пилотно, рандомизирано клинично изпитване при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа, средната промяна от изходното ниво до седмици 10-12 е 61% при групата пациенти на еволокумаб 140 mg веднъж на две седмици, в сравнение с плацебо (Raal et al 2015;). Нещо повече, при 84% от пациентите се наблюдава най-малко 50% намаление на LDL-C в сравнение с изходните нива. Други липидни параметри, включително non-HDL-C и Lp(a) също се подобряват по време на изпитването. Резултатите при пациенти с фамилна хиперхолестеролемиа са в съответствие с тези от други клинични изпитвания с еволокумаб, където се наблюдава намаление на LDL-C до 75% (Robinson et al, 2014; Stroes et al 2014; Blom et al 2014; Repatha SPC). В допълнение, интензивното намаление на LDL-C при приложение на еволокумаб е консистентно, независимо от съпътстващата терапия и изходните характеристики на пациентите. Дори при пациенти с HoFH, които са изключително неподатливи на лечение, приложението на еволокумаб се свързва с 32% намаление на LDL-C, в сравнение с плацебо след 12 седмично лечение (Raal et al 2015; Repatha SPC).

Важно е да се отбележи, че еволокумаб демонстрира добър профил на безопасност. В анализи, включващи повече от 6 000 пациента, процентът на прекратяване на лечението в резултат от нежелани лекарствени реакции е сходен на този при плацебо. Не е установено и наличието на неутрализиращи антитела.

Изпитвания, включващи пациенти с фамилна хиперхолестеролемиа показват, че понижените нива на LDL-C при лечение с еволокумаб се задържат за продължителен период от време засега повече от 2 години (Sabatine et al 2015; Koren et al 2015). Благоприятният профил на безопасност на еволокумаб също е консистентен в дългосрочен план, докато допълнителните анализи предполагат много силна връзка между липидопонижаващия му ефект и подобрени сърдечно-съдови резултати, както и намаление на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност (Sabatine et al 2015).

Оценката на ефекта от приложение на еволокумаб в регистъра предстои да бъде определена. За целта е необходимо поне едногодишно проследяване на целевата пациентска популация.

Ключово е и определянето на икономическата целесъобразност от приложението на PCSK9 инхибиторите. Продължителното намаление на LDL-C с най-малко 50% е важна терапевтична цел при пациенти с много

висок риск от сърдечно-съдов инцидент, като тези от тях, които постигат тази цел, могат да се считат за ефективно лекувани (Reiner et al 2011). Икономическите анализи показват, че еволокумаб е високо стойностно ефективна терапия в този аспект, при стойност за придобита година на ефективно лекуван пациент от 12 846 лв.<sup>154</sup> Още повече, изчислено е, че избягването на един сърдечно-съдов инцидент се постига при лечението само на 7 пациента с еволокумаб. Това потвърждава и данните от рандомизираните клинични изпитвания, които доказват употребата на еволокумаб като стойностно-ефективна при пациенти с FH.

- Извършеният изчерпателен обзор и анализ на информацията за фамилна хиперхолестеролемия показва пряка зависимост между наличието и риска от развитие и тежестта на сърдечно-съдовите заболявания. В България, заболяванията на кръвоносната система (включително исхемична болест на сърцето и мозъчно-съдова болест) причиняват повече от 71 000 смъртни случая годишно (66% от всички смъртни случаи). През 2014 г. в страната са отчетени 197 смъртни случая на ден, дължащи се на ССЗ. Мащабни епидемиологични проучвания показват, че повишеният холестерол в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) е основна причина за сърдечно-съдов риск. Фамилната хиперхолестеролемия (FH) е сериозно, наследствено заболяване, характеризиращо се с постоянно повишени нива на LDL-C от раждането. Засегнатите индивиди са със значително повишен риск от основни CV събития, напр. миокарден инфаркт (МИ) или инсулт, като при тях често се установява клинично доказано сърдечно-съдово заболяване от ранна възраст. Много от пациентите с FH не са в състояние да постигнат значително намаляване на LDL-C със статини, защото статините не са достатъчно ефективни дори в максималната дневна доза или пациентите имат непоносимост или противопоказания за употребата им. Следователно, липсата на ефективни или клинично подходящи възможности за лечение поставя пациентите с FH в най-висок риск от тежко CV събитие, поради експозицията през целия им живот на хронично високи нива на LDL-C.
- При събирането на данни и анализа на икономическите аспекти при лечение на фамилната хиперхолестеролемия в България се установява ясно необходимостта от намиране на алтернативен показател, подходящ за измерване на резултата от лечението в реални условия. От особено значение е лечебният алгоритъм при тези пациенти, от медицинска, но и фармакоикономическа гледна точка. Приложението на PCSK9 инхибитори е обещаваща алтернатива за сериозните непосредствени медицински нужди при тези пациенти. Това се доказва от рандомизираните клинични изпитвания и от данните от реалната клинична практика. С цел намиране на обективни показатели за оценка на дългосрочния ефект от приложението на PCSK9 инхибитори, трябва да се търсят нови подходи за определяне на стойностната ефективност. Традиционно използваните QALY и LYG, в случаите на хронични заболявания с липса на терапевтична

алтернатива, не представят максимално обективна оценка. Прилагането на ЕТРУ е възможна алтернатива при оценка на лекарствени технологии за такъв тип заболявания.

- Ключово за профилактиката на сърдечно-съдовите заболявания при пациенти с фамилна хиперхолестеролемиа е изработването на цялостна концепция за създаване на регистър за България, както и критерии за проследяване на заболяването. В периода 2017-2018 г. съвместно с Дружество на кардиолозите в България е положено началото на регистър на пациенти с фамилна хиперхолестеролемиа в България – първи такъв за страната. Пациентите са оценявани използвайки на Dutch Lipid Clinical Network Criteria. Същевременно, отчитайки актуални тенденции, свързани с определяне на сърдечно-съдовия риск, са събрани данни, с отношение към риска от възникване на сърдечно-съдов инцидент. Данните от инициирания регистър за фамилна хиперхолестеролемиа показва ясно и категорично, че основен фактор за поставяне на диагнозата фамилна хиперхолестеролемиа в България, както и в световен мащаб е нивото на LDL-C. Наличието на генетична диагноза, както и установяването на сухожилни ксантоми и аркус корнеалис, независимо от високия прогностичен характер за поставяне на дефинитивна диагноза се наблюдават много рядко в популацията на пациенти с фамилна хиперхолестеролемиа. От друга страна, отчитането на фамилна анамнеза за сърдечно-съдово заболяване, както и преждевременното развитие на такова в изследвания индивид, стават все по-важни показатели, както в диагностично отношение, така и с оглед на последващо лечение.
- В настоящия научен труд са адаптирани и проучени възможностите за въвеждане на световно признатите препоръки за алгоритъм на диагностика и лечение при фамилна хиперхолестеролемиа. Оценката на фамилната хиперхолестеролемиа в контекста на медицински, социален и икономически аспект, доказва значимостта на заболяването по отношение на сърдечно-съдовия риск и смъртност. Ето защо, имплементирането на ранна диагностика, профилактика на сърдечно-съдовия риск и ранно лечение, са критични от гледна точка на пациента (обществото) и здравноосигурителната система в България. Особена полза демонстрират използването на Dutch Lipid Clinical Network Criteria в диагностичен план, каскадният скрининг за ранно идентифициране в предклиничен стадий и използването на

регистри с цел определяне на основни рискови фактори, тяхното проследяване и модифициране за намаляване на сърдечно съдовата смъртност. Каскадният, фамилен скрининг на роднините по първа линия на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия е задължителен и показва как се предава заболяването и мутацията в поколението. От друга страна въвеждането на нови лекарствени подходи при пациенти с дислипидемии и висок сърдечно-съдов риск е съществено за намаление на риска от инциденти. PCSK9 инхибиторите са подходяща опция при наличните резултати от рандомизирани клинични изпитвания. В тази посока се развиват и насоките за лечение на дислипидемии на ESC и EAS.

- Предложен е практически подход за овладяване на тежките и наследствени форми на дислипидемиите и проследяване на пациентите. Особено важна е ранната диагностика и своевременно начало на лечение. Създаването на регистри за пациентите с наследствени дислипидемии, както и проследяването на модифицируемите фактори за развитието на сърдечно-съдова патология, като стойност на LDL-C, тютюнопушене, контрол на съпътстващи заболявания- диабет и артериална хипертония биха довели до намаляване на риска от сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност.

### **13. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

#### **13.1 ПРИНОСИ С НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕН ХАРАКТЕР:**

- Изчерпателно и систематично е дефинирана проблема с дислипидемиите по отношение на риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания.
- Извършен е задълбочен анализ на рисковите категории пациенти в съответствие с препоръките на ESC и EAS.
- За първи път са оценени наличните терапевтични алтернативи за терапия на дислипидемиите от гледна точка на непосредствените медицински нужди.

### 13.2 Приноси с научно-приложен характер:

- Представена е целта, съдържанието и значението на първия регистър на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия в България.
- Предложен е практически алгоритъм за ранна диагностика чрез използване на Dutch Lipid Clinical Network Criteria и каскаден скрининг за пациенти с фамилна хиперхолестеролемия.
- Статистически е доказана необходимостта проблемът с FH в България да получи по-голямо внимание от обществото, здравните власти и медицински специалисти, поради определящата му роля във формиране на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност.
- Проучени и оценени са потенциалните пациентски популации с максимален ефект при приложение на PCSK9 инхибитори и новите терапевтични възможности като клинични и икономически ползи.

14. **БИБЛИОГРАФИЯ**

1. Olson RE. Discovery of the Lipoproteins, Their Role in Fat Transport and Their Significance as Risk Factors. *J Nutr.* 1998 Feb 1;128(2):439S-443S.
2. Müller C. Xanthomata, Hypercholesterolemia, Angina Pectoris. *Acta Med Scand.* 2009 Apr 24;95(S89):75–84.
3. Gurd FRN, Oncley JL, Edsall JT, Cohn EJ. The lipo-proteins of human plasma. *Discuss Faraday Soc.* 1949;6:70.
4. Gofman JW, Lindgren FT, Elliott H. Ultracentrifugal studies of lipoproteins of human serum. *J Biol Chem.* 1949 Jun;179(2):973–9.
5. Lindgren FT, Elliott HA, Gofman JW. The ultracentrifugal characterization and isolation of human blood lipids and lipoproteins, with applications to the study of atherosclerosis. *J Phys Colloid Chem.* 1951 Jan;55(1):80–93.
6. Khachaturian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med.* 1964 Sep;37:402–7.
7. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Japan Acad Ser B.* 2010;86(5):484–93.
8. Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1974 Mar;71(3):788–92.
9. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 1986 Apr 4;232(4746):34–47.
10. Grundy SM, Vega GL. Causes of high blood cholesterol. *Circulation.* 1990 Feb;81(2):412–27.
11. Elguindy A, Yacoub MH. The discovery of PCSK9 inhibitors: A tale of creativity and multifaceted translational research. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2013 Sep;2013(4):39.
12. Григоров М. Кардиология. София: Български кардиологичен институт; 2010. 984 p.
13. Maxfield FR, Tabas I. Role of cholesterol and lipid organization in disease. *Nature.* 2005 Dec 30;438(7068):612–21.
14. Cherezov V, Rosenbaum DM, Hanson MA, Rasmussen SGF, Thian FS, Kobilka TS, et al. High-Resolution Crystal Structure of an Engineered Human 2-Adrenergic G Protein-Coupled Receptor. *Science (80- ).* 2007 Nov 23;318(5854):1258–65.
15. Ikonen E. Cellular cholesterol trafficking and compartmentalization. *Nat Rev Mol Cell Biol [Internet].* 2008 Feb 1;9(2):125–38. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrm2336>
16. Grouleff J, Irudayam SJ, Skeby KK, Schiøtt B. The influence of cholesterol on membrane protein structure, function, and dynamics studied by molecular dynamics simulations. *Biochim Biophys Acta - Biomembr.* 2015 Sep;1848(9):1783–95.
17. Yang S-T, Kreutzberger AJB, Lee J, Kiessling V, Tamm LK. The role of

- cholesterol in membrane fusion. *Chem Phys Lipids*. 2016 Sep;199:136–43.
18. Rogers MA, Liu J, Song B-L, Li B-L, Chang CCY, Chang T-Y. Acyl-CoA:cholesterol acyltransferases (ACATs/SOATs): Enzymes with multiple sterols as substrates and as activators. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015 Jul;151:102–7.
  19. Christie MP, Johnstone BA, Tweten RK, Parker MW, Morton CJ. Cholesterol-dependent cytolytins: from water-soluble state to membrane pore. *Biophys Rev*. 2018 Oct 16;10(5):1337–48.
  20. Gao Y, Zhou Y, Goldstein JL, Brown MS, Radhakrishnan A. Cholesterol-induced conformational changes in the sterol-sensing domain of the Scap protein suggest feedback mechanism to control cholesterol synthesis. *J Biol Chem*. 2017 May 26;292(21):8729–37.
  21. Theesfeld CL, Pourmand D, Davis T, Garza RM, Hampton RY. The Sterol-sensing Domain (SSD) Directly Mediates Signal-regulated Endoplasmic Reticulum-associated Degradation (ERAD) of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA Reductase Isozyme Hmg2. *J Biol Chem*. 2011 Jul 29;286(30):26298–307.
  22. Di Scala C, Baier CJ, Evans LS, Williamson PTF, Fantini J, Barrantes FJ. Relevance of CARC and CRAC Cholesterol-Recognition Motifs in the Nicotinic Acetylcholine Receptor and Other Membrane-Bound Receptors. In 2017. p. 3–23.
  23. Russell DW. The Enzymes, Regulation, and Genetics of Bile Acid Synthesis. *Annu Rev Biochem*. 2003 Jun;72(1):137–74.
  24. Midzak A, Papadopoulos V. Binding Domain-Driven Intracellular Trafficking of Sterols for Synthesis of Steroid Hormones, Bile Acids and Oxysterols. *Traffic*. 2014 Sep;15(9):895–914.
  25. Wang TJ. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Annu Rev Med*. 2016 Jan 14;67(1):261–72.
  26. Han Y, Willis M. The Role of PCSK9 in Lipid Metabolism and its Relationship to New Therapies for Lowering Cholesterol and Reducing Cardiac Disease. *J Cardiol Ther*. 2015;2(5).
  27. Benito-Vicente A, Uribe K, Jebari S, Galicia-Garcia U, Ostolaza H, Martin C. Familial Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease. *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 1;19(11):3426.
  28. Goldstein JL, Brown MS. The LDL Receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Apr;29(4):431–8.
  29. Hussain MM. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. *Curr Opin Lipidol*. 2014 Jun;25(3):200–6.
  30. Thompson GR, Naoumova RP, Watts GF. Role of cholesterol in regulating apolipoprotein B secretion by the liver. *J Lipid Res*. 1996 Mar;37(3):439–47.
  31. Ganesan LP, Mates JM, Cheplowitz AM, Avila CL, Zimmerer JM, Yao Z, et al. Scavenger receptor B1, the HDL receptor, is expressed abundantly in liver sinusoidal endothelial cells. *Sci Rep*. 2016 Aug 11;6(1):20646.
  32. Wang S, Smith JD. ABCA1 and nascent HDL biogenesis. *BioFactors*. 2014 Nov;40(6):547–54.
  33. Norlin M, Wikvall K. Enzymes in the conversion of cholesterol into bile acids. *Curr*

Mol Med. 2007 Mar;7(2):199–218.

34. Постаджиян А, Начев Ч, Кехайов И. Атеросклероза, възпаление и клетъчно-адхезивни молекули. Съвременна Медицина. 2001;51(2):38–47.
35. Lin X-L, Xiao L-L, Tang Z-H, Jiang Z-S, Liu M-H. Role of PCSK9 in lipid metabolism and atherosclerosis. Biomed Pharmacother. 2018 Aug;104:36–44.
36. Ferri N. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9: From the Discovery to the Development of New Therapies for Cardiovascular Diseases. Scientifica (Cairo). 2012;2012:1–21.
37. Cullen P, Schulte H, Assmann G. The Münster Heart Study (PROCAM). Circulation. 1997 Oct 7;96(7):2128–36.
38. Andreadis EA. Hypertension and Cardiovascular Disease. Springer International Publishing; 2016.
39. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. Brussels: European Heart Network; 2012.
40. Dyakova M, Shipkovenska E, Dyakov P, Dimitrov P, Torbova S. Cardiovascular risk assessment of Bulgarian urban population: cross-sectional study. Croat Med J. 2008 Dec;49(6):783–91.
41. National Statistical Institute. Demographic and social statistics [Internet]. Available from: <http://www.nsi.bg/en/node/5553> 2014
42. Stock J. New EAS Consensus Statement on FH: Improving the care of FH patients. Atherosclerosis. 2013 Nov;231(1):69–71.
43. Blankenhorn DH, Schettler G, Brewer HB, Habenicht AJR, Coetzee GA, Connor SL, et al. Principles and Treatment of Lipoprotein Disorders [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2012. (Handbook of Experimental Pharmacology). Available from: [https://books.google.bg/books?id=\\_uDnCAAQBAJ](https://books.google.bg/books?id=_uDnCAAQBAJ)
44. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011 Jul 2;32(14):1769–818.
45. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003 Jun;24(11):987–1003.
46. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK. Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. Curr Opin Lipidol. 2004 Aug;15(4):413–22.
47. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA. 1979 May 11;241(19):2035–8.
48. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients. J Clin Lipidol. 2011 Jun;5(3):S1–8.
49. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial Hypercholesterolemias: Prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the

- National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011 Jun;5(3):S9–17.
50. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012 Aug;223(2):262–8.
  51. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013 Dec 1;34(45):3478–90.
  52. Holmes DT. Lipoprotein(a) Is an Independent Risk Factor for Cardiovascular Disease in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Clin Chem*. 2005 Nov 1;51(11):2067–73.
  53. Ned RM, Sijbrands EJG. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia (FH). *PLoS Curr*. 2011 May 23;3:RRN1238.
  54. Versmissen J, Botden IPG, Huijgen R, Oosterveer DM, Defesche JC, Heil TC, et al. Maternal inheritance of familial hypercholesterolemia caused by the V408M low-density lipoprotein receptor mutation increases mortality. *Atherosclerosis*. 2011 Dec;219(2):690–3.
  55. Nemati MH, Astaneh B, Joubeh A. Triple coronary artery bypass graft in a 10-year-old child with familial hypercholesterolemia. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Feb 12;57(2):94–7.
  56. Schmidt HH, Hill S, Makariou E V, Feuerstein IM, Dugi KA, Hoeg JM. Relation of cholesterol-year score to severity of calcific atherosclerosis and tissue deposition in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1996 Mar 15;77(8):575–80.
  57. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009 Apr;50(Supplement):S172–7.
  58. Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, Aldover-Macasaet E, Fritsch M, Kroisboeck S, et al. Sudden Death in a 4-Year-Old Boy: A Near-Complete Occlusion of the Coronary Artery Caused by an Aggressive Low-Density Lipoprotein Receptor Mutation (W556R) in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2011 Jan;158(1):167.
  59. Nemati MH. Bilateral carotid atherosclerosis: an inevitable consequence of homozygous familial hypercholesterolemia. *J Heart Valve Dis*. 2011 May;20(3):363–4.
  60. Kawaguchi A, Yutani C, Yamamoto A. Hypercholesterolemic Valvulopathy: An Aspect of Malignant Atherosclerosis. *Ther Apher Dial*. 2003 Aug;7(4):439–43.
  61. Alrasadi K, Alwaili K, Awan Z, Valenti D, Couture P, Genest J. Aortic calcifications in familial hypercholesterolemia: Potential role of the low-density lipoprotein receptor gene. *Am Heart J*. 2009 Jan;157(1):170–6.
  62. Austin MA. Familial Hypercholesterolemia and Coronary Heart Disease: A HuGE Association Review. *Am J Epidemiol*. 2004 Sep 1;160(5):421–9.
  63. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet*. 2003 Aug;362(9385):717–31.

64. De Backer G, Besseling J, Chapman J, Hovingh GK, Kastelein JJP, Kotseva K, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015 Jul;241(1):169–75.
65. WHO Human Genetics. Familial Hypercholesterolaemia (FH): Report of a Second WHO Consultation, Geneva, 4 September 1998 [Internet]. World Health Organization, Human Genetics Program; 1999. Available from: <https://books.google.bg/books?id=AF3qtgAACAAJ>
66. Genest J, Hegele RA, Bergeron J, Brophy J, Carpentier A, Couture P, et al. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia. *Can J Cardiol*. 2014 Dec;30(12):1471–81.
67. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004 Mar;173(1):55–68.
68. Pierpont MEM, Moller JH. *The Genetics of Cardiovascular Disease* [Internet]. Springer US; 2012. Available from: [https://books.google.bg/books?id=2\\_MxBwAAQBAJ](https://books.google.bg/books?id=2_MxBwAAQBAJ)
69. Scientific Steering Committee. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*. 1991 Oct 12;303(6807):893–6.
70. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DCG, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008 Nov 11;337(nov11 1):a2423–a2423.
71. Elis A, Zhou R, Stein EA. Effect of Lipid-Lowering Treatment on Natural History of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Past Three Decades. *Am J Cardiol*. 2011 Jul;108(2):223–6.
72. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al. Reduction in Mortality in Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia Associated With Advances in Lipid-Lowering Therapy. *Circulation*. 2011 Nov 15;124(20):2202–7.
73. Robinson JG. Management of Familial Hypercholesterolemia: A Review of the Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Manag Care Pharm*. 2013 Mar;19(2):139–49.
74. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial Hypercholesterolemia in the Danish General Population: Prevalence, Coronary Artery Disease, and Cholesterol-Lowering Medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Nov;97(11):3956–64.
75. Wong B, Villa G, Kutikova L. The magnitude of increased cardiovascular (CV) risk associated with familial hypercholesterolemia (FH) for use in economic analyses. In: *ISPOR 18th Annual European Congress*. Milano;
76. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet (London, England)*. 1969 Dec 27;2(7635):1380–2.
77. Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS, Verter J. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 1974 Mar;49(3):476–88.

78. WHO. World Health Report 1997: Conquering Suffering, Enriching Humanity [Internet]. World Health Organization; 1997. (Official Publication). Available from: <https://books.google.bg/books?id=G6PoyuoF4WsC>
79. European parliament. Familial Hypercholesterolemia and cardiovascular disease.
80. НС. Меморандум за ограничаване и ефективно лечение на дислипидемииите в България. 2015.
81. Arnett DK, Shah SJ. Cardiovascular Genetics and Genomics in Clinical Practice. Springer Publishing Company; 2014.
82. Найденова Г, Цвеова Р, Начев Г, Митев В, Канева Р. Влияние на полиморфните варианти в гена за пропротеин конвертаза субтилизин кексин тип 9 (PCSK9) върху нивата на холестерол и риска от исхемична болест на сърцето. Сърдечно-съдови заболявания. 2014;45(1):28–36.
83. Knowles JW, O'Brien EC, Greendale K, Wilemon K, Genest J, Sperling LS, et al. Reducing the burden of disease and death from familial hypercholesterolemia: A call to action. *Am Heart J*. 2014 Dec;168(6):807–11.
84. Klančar G, Grošelj U, Kovač J, Bratanič N, Bratina N, Trebušak Podkrajšek K, et al. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Sep;66(11):1250–7.
85. НЗОК. Лабораторни изследвания заплащани от бюджета на НЗОК [Internet]. Available from: [www.nhif.bg](http://www.nhif.bg)
86. Григоров Е, Киряков Б, Лебанова Х, Насева Е, Георгиев С. Проучване на готовността за заплащане за допълнителни услуги в аптеката (Измерване нивото на общия холестерол). Сърдечно-съдови заболявания. 2013;44(2):32–8.
87. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *JAMA*. 2010 Sep 22;304(12):1350.
88. Wilson PWF, D'Agostino R, Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC, et al. An International Model to Predict Recurrent Cardiovascular Disease. *Am J Med*. 2012 Jul;125(7):695-703.e1.
89. Leon BM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015;6(13):1246.
90. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, Jennings C, Kotseva K, Mellbin L, et al. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Dec 1;14(1):133.
91. Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, De Backer G, Schnell O, Sundvall J, et al. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: a report from EUROASPIRE IV—a survey from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2015 May 14;36(19):1171–7.

92. Baigent C, Keech A, Kearney P, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct;366(9493):1267–78.
93. Lemstra M, Blackburn D, Crawley A, Fung R. Proportion and Risk Indicators of Nonadherence to Statin Therapy: A Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2012 Sep;28(5):574–80.
94. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients —The PRIMO Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005 Dec 31;19(6):403–14.
95. Nichols GA, Koro CE. Does Statin Therapy Initiation Increase the Risk for Myopathy? An Observational Study of 32,225 Diabetic and Nondiabetic Patients. *Clin Ther*. 2007 Aug;29(8):1761–70.
96. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015 May 1;36(17):1012–22.
97. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Drug Interactions with HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(5):343–70.
98. Arca M, Pigna. Treating statin-intolerant patients. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2011 Apr;155.
99. Frishman WH, Horn J. Statin???Drug Interactions. *Cardiol Rev*. 2008 Jul;16(4):205–12.
100. Corsini A, Ceska R. Drug–drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins' Achilles' heel? *Curr Med Res Opin*. 2011 Aug 17;27(8):1551–62.
101. Bellosto S. Safety of Statins: Focus on Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Circulation*. 2004 Jun 15;109(23\_suppl\_1):III-50-III-57.
102. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Position paper Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci*. 2015;1:1–23.
103. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, Huang J, Brennan DM, Hazen SL, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: The Cleveland Clinic experience. *Am Heart J*. 2013 Sep;166(3):597–603.
104. Moran AE, Tzong KY, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, et al. Variations in Ischemic Heart Disease Burden by Age, Country, and Income. *Glob Heart*. 2014 Mar;9(1):91–9.
105. De Smedt D, Clays E, Annemans L, Doyle F, Kotseva K, Pająk A, et al. Health related quality of life in coronary patients and its association with their cardiovascular risk profile: Results from the EUROASPIRE III survey. *Int J Cardiol*. 2013 Sep;168(2):898–903.
106. Smith DW, Davies EW, Wissinger E, Huelin R, Matza LS, Chung K. A systematic literature review of cardiovascular event utilities. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2013 Dec 9;13(6):767–90.
107. Mendis S, Puska P, Norrving B, Organization WH, Federation WH, Organization

- WS. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control [Internet]. World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization; 2011. (Nonserial Publications Series). Available from: <https://books.google.bg/books?id=ZRbKygAACAAJ>
108. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [Internet]. World Health Organization; 2004. 1200 p. (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Available from: <https://books.google.bg/books?id=Tw5eAtsatiUC>
  109. Fuster V, Walsh R, Harrington R. Hurst's the Heart, 13th Edition: Two Volume Set [Internet]. Mcgraw-hill; 2010. Available from: <https://books.google.bg/books?id=7Hi2aV4rWFcC>
  110. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update. *Circulation*. 2012 Jan;125(1).
  111. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. European cardiovascular disease statistics 2017. Brussels: European Heart Network; 2017. 192 p.
  112. Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. In: *European Cardiovascular Disease Statistics 2012*. Brussels: European Heart Network; 2012.
  113. Ray KK, Kastelein JJP, Matthijs Boekholdt S, Nicholls SJ, Khaw K-T, Ballantyne CM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J*. 2014 Apr 1;35(15):960–8.
  114. Tomaselli GF, Harty M-B, Horton K, Schoeberl M. The American Heart Association and the Million Hearts Initiative. *Circulation*. 2011 Oct 18;124(16):1795–9.
  115. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States. *Circulation*. 2011 Mar;123(8):933–44.
  116. National Center of Public Health and Analysis. Morbidity of Population [Internet]. *Public Health Statistics Annual Bulgaria*. 2012. Available from: [http://ncpha.government.bg/index.php?option=com\\_content&view=category&layout=blog&id=370&Itemid=651&lang=en](http://ncpha.government.bg/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=370&Itemid=651&lang=en)
  117. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004 Jul 13;110(2):227–39.
  118. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell K, Keech A, Simes J, Barnes E, 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. *Lancet*. 2012 Aug;380(9841):581–90.
  119. Ferdinand KC. Are Cardiovascular Benefits in Statin Lipid Effects Dependent on Baseline Lipid Levels? *Curr Atheroscler Rep*. 2011 Feb 23;13(1):64–72.
  120. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20

- 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet*. 2002 Jul;360(9326):7–22.
121. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* [Internet]. 1998 Apr 21;97(15):1453–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9576425>
  122. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E. Can Low-Density Lipoprotein Be Too Low? The Safety and Efficacy of Achieving Very Low Low-Density Lipoprotein With Intensive Statin Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Oct;46(8):1411–6.
  123. LaRosa JC, Grundy SM, Kastelein JJP, Kostis JB, Greten H. Safety and Efficacy of Atorvastatin-Induced Very Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Patients With Coronary Heart Disease (a Post Hoc Analysis of the Treating to New Targets [TNT] Study)††Conflicts of interest: Dr. LaRosa has served as a consult. *Am J Cardiol*. 2007 Sep;100(5):747–52.
  124. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular Event Reduction and Adverse Events Among Subjects Attaining Low-Density Lipoprotein Cholesterol <50 mg/dl With Rosuvastatin. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Apr;57(16):1666–75.
  125. Leeper NJ, Ardehali R, DeGoma EM, Heidenreich PA. Statin Use in Patients With Extremely Low Low-Density Lipoprotein Levels Is Associated With Improved Survival. *Circulation*. 2007 Aug 7;116(6):613–8.
  126. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2004 Apr 8;350(15):1495–504.
  127. O’Keefe JH, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun;43(11):2142–6.
  128. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. Very Low Levels of Atherogenic Lipoproteins and the Risk for Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug;64(5):485–94.
  129. Hochholzer W, Giugliano RP. Lipid lowering goals: back to nature? *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2010 Jun 16;4(3):185–91.
  130. LaRosa JC, Pedersen TR, Somaratne R, Wasserman SM. Safety and Effect of Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol on Cardiovascular Events. *Am J Cardiol*. 2013 Apr;111(8):1221–9.
  131. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015 Jun 18;372(25):2387–97.
  132. Cannon C. IMPROVE-IT Trial: A multicenter, double-blind, randomized study to establish the clinical benefit and safety of Vytorin (ezetimibe/simvastatin tablet) vs simvastatin monotherapy in high-risk subjects presenting with acute coronary syndrome. Chicago;
  133. Cullen P, Funke H, Schulte H, Assmann G. Lipoproteins and cardiovascular risk--from genetics to CHD prevention. *Eur Heart J*. 1998 Apr;19 Suppl C:C5-11.

134. Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, Bohula E, Guneri S, White JA, et al. Efficacy and Safety of Adding Ezetimibe to Statin Therapy Among Women and Men: Insight From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *J Am Heart Assoc.* 2017 Nov;6(11).
135. Grundy SM. An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia. *J Clin Lipidol.* 2013 Nov;7(6):561–5.
136. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic Effects of Statins: Benefit Beyond Cholesterol Reduction? *J Am Coll Cardiol.* 2005 Nov;46(10):1855–62.
137. Delahoy PJ, Magliano DJ, Webb K, Grobler M, Liew D. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: An updated meta-analysis. *Clin Ther.* 2009 Feb;31(2):236–44.
138. Genser B, März W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol.* 2006 Aug 20;95(8):393–404.
139. Fulcher J, O’Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, 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. *Lancet.* 2015 Apr;385(9976):1397–405.
140. Costa J, Borges M, David C, Carneiro AV. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2006 May 13;332(7550):1115–24.
141. Farnier M, Bruckert E. Severe familial hypercholesterolaemia: Current and future management. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012 Dec;105(12):656–65.
142. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJM, Eisenberg MJ. Statins for Secondary Prevention in Elderly Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jan;51(1):37–45.
143. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2009 May;8(5):453–63.
144. Zhou Z. Effectiveness of statins for secondary prevention in elderly patients after acute myocardial infarction: an evaluation of class effect. *Can Med Assoc J.* 2005 Apr 26;172(9):1187–94.
145. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *Can Med Assoc J.* 2008 Feb 26;178(5):576–84.
146. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014 May;8(3):S58–71.
147. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, et al. Effect of Statins on Skeletal Muscle Function. *Circulation.* 2013 Jan;127(1):96–103.
148. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AFH,

- et al. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008 Apr 3;358(14):1431–43.
149. Bays HE, Neff D, Tomassini JE, Tershakovec AM. Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008 Apr 10;6(4):447–70.
  150. MSD. Кратка характеристика на продукта Ezetrol [Internet]. 2015 p. 12. Available from: <https://www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/eze100978d.pdf>
  151. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C, et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2005 Apr 7;352(14):1425–35.
  152. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by re. *Eur Heart J*. 2012 Jul 1;33(13):1635–701.
  153. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug;48(3):438–45.
  154. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987–1003.
  155. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Apr 16;23(6):636–48.
  156. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 282(24):2340–6.
  157. Libby P. The Forgotten Majority. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Oct;46(7):1225–8.
  158. Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual Cardiovascular Risk Despite Optimal LDL Cholesterol Reduction with Statins: The Evidence, Etiology, and Therapeutic Challenges. *Curr Atheroscler Rep*. 2012 Feb 19;14(1):1–10.
  159. Mora S, Wenger NK, DeMicco DA, Breazna A, Boekholdt SM, Arsenault BJ, et al. Determinants of Residual Risk in Secondary Prevention Patients Treated With High- Versus Low-Dose Statin Therapy. *Circulation*. 2012 Apr 24;125(16):1979–87.
  160. Martin SS, Blumenthal RS, Miller M. LDL Cholesterol: The Lower the Better. *Med Clin North Am*. 2012 Jan;96(1):13–26.
  161. Waters DD, Brotons C, Chiang C-W, Ferrières J, Foody J, Jukema JW, et al. Lipid Treatment Assessment Project 2. *Circulation*. 2009 Jul 7;120(1):28–34.
  162. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1395–407.
  163. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G, et al. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353(3):238–48.

164. Law MR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003 Jun 26;326(7404):1423–0.
165. Stern RH, Yang BB, Hounslow NJ, MacMahon M, Abel RB, Olson SC. Pharmacodynamics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of atorvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor. *J Clin Pharmacol*. 2000 Jun;40(6):616–23.
166. Sniderman A, Thanassoulis G, Couture P, Williams K, Alam A, Furberg CD. Is lower and lower better and better? A re-evaluation of the evidence from the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis for low-density lipoprotein lowering. *J Clin Lipidol*. 2012 Jul;6(4):303–9.
167. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol*. 2003 Jul 15;92(2):152–60.
168. Toth PP. Drug Treatment of Hyperlipidaemia. *Drugs*. 2010 Jul;70(11):1363–79.
169. Paramsothy P. Management of dyslipidaemias. *Heart*. 2006 May 15;92(10):1529–34.
170. McCormack T, Dent R, Blagden M. Very low LDL-C levels may safely provide additional clinical cardiovascular benefit: the evidence to date. *Int J Clin Pract*. 2016 Nov;70(11):886–97.
171. Jennings C, Graham I, Gielen S. *The ESC Handbook of Preventive Cardiology: Putting Prevention into Practice*. OUP Oxford; 2016. (The European Society of Cardiology Series).
172. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J*. 2008 May 20;29(21):2625–33.
173. Raal FJ, Pilcher GJ, Illingworth DR, Pappu AS, Stein EA, Laskarzewski P, et al. Expanded-dose simvastatin is effective in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 1997 Dec;135(2):249–56.
174. Raal F, Panz V, Immelman A, Pilcher G. Elevated PCSK9 Levels in Untreated Patients With Heterozygous or Homozygous Familial Hypercholesterolemia and the Response to High-Dose Statin Therapy. *J Am Heart Assoc*. 2013 Mar 12;2(2).
175. Vishwanath R, Hemphill LC. Familial hypercholesterolemia and estimation of US patients eligible for low-density lipoprotein apheresis after maximally tolerated lipid-lowering therapy. *J Clin Lipidol*. 2014 Jan;8(1):18–28.
176. Marais AD, Blom DJ, Firth JC. Statins in homozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2002 Jan;4(1):19–25.
177. Noji Y, Higashikata T, Inazu A, Nohara A, Ueda K, Miyamoto S, et al. Long-term treatment with pitavastatin (NK-104), a new HMG-CoA reductase inhibitor, of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2002 Jul;163(1):157–64.
178. Stein EA, Strutt K, Southworth H, Diggle PJ, Miller E, HeFH Study Group.

- Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2003 Dec 1;92(11):1287–93.
179. Béliard S, Carreau V, Carrié A, Giral P, Duchêne E, Farnier M, et al. Improvement in LDL-cholesterol levels of patients with familial hypercholesterolemia: Can we do better? Analysis of results obtained during the past two decades in 1669 French subjects. *Atherosclerosis.* 2014 May;234(1):136–41.
  180. Hermans MP, Castro Cabezas M, Strandberg T, Ferrières J, Feely J, Elisaf M, et al. Centralized Pan-European survey on the under-treatment of hypercholesterolaemia (CEPHEUS): overall findings from eight countries. *Curr Med Res Opin.* 2010 Feb 14;26(2):445–54.
  181. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BPM, Liem AH, Kastelein JJP, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis.* 2010 Mar;209(1):189–94.
  182. Hartgers ML, Besseling J, Stroes ES, Wittekoek J, Rutten JHW, de Graaf J, et al. Achieved LDL cholesterol levels in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: A model that explores the efficacy of conventional and novel lipid-lowering therapy. *J Clin Lipidol.* 2018 Jul;12(4):972-980.e1.
  183. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wiegers SE, et al. Longitudinal Evaluation and Assessment of Cardiovascular Disease in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2008 Dec;102(11):1438–43.
  184. Marais AD, Raal FJ, Stein EA, Rader DJ, Blasetto J, Palmer M, et al. A dose-titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 2008 Mar;197(1):400–6.
  185. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, et al. Inhibition of Microsomal Triglyceride Transfer Protein in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):148–56.
  186. Abifadel M, Rabès J-P, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Junien C, et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 ( PCSK9 ) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat.* 2009 Apr;30(4):520–9.
  187. U.S. National Library of Medicine. Database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world [Internet]. 2018. Available from: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
  188. AMGEN. Кратка характеристика на лекарствения продукт Repatha. 2019;
  189. Sanofi. Кратка характеристика на лекарствения продукт Praluent. 2018;
  190. Веков Т, Салчев П, Гетов И, Григоров Е, Велева Н, Лебанов Х. Планиране и въвеждане на оценката на здравни технологии и лекарствени терапии в България. 2015.
  191. Николова А, Григоров Е, Димова А, Колев Ж, Салчев П. Анализ на процеса и осигуреността с експерти за работните комисии по оценка на здравните технологии в България. *Социална медицина.* 2017;27(4):30–3.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторът изказва благодарност на научните си ръководители проф. Пламен Димитров и доц. Евгени Григоров за вниманието в процеса на подготовка на дисертационния труда и организационното съдействие.