

**«Школа для эндокринологов и кардиологов...»**

**г. Курган**

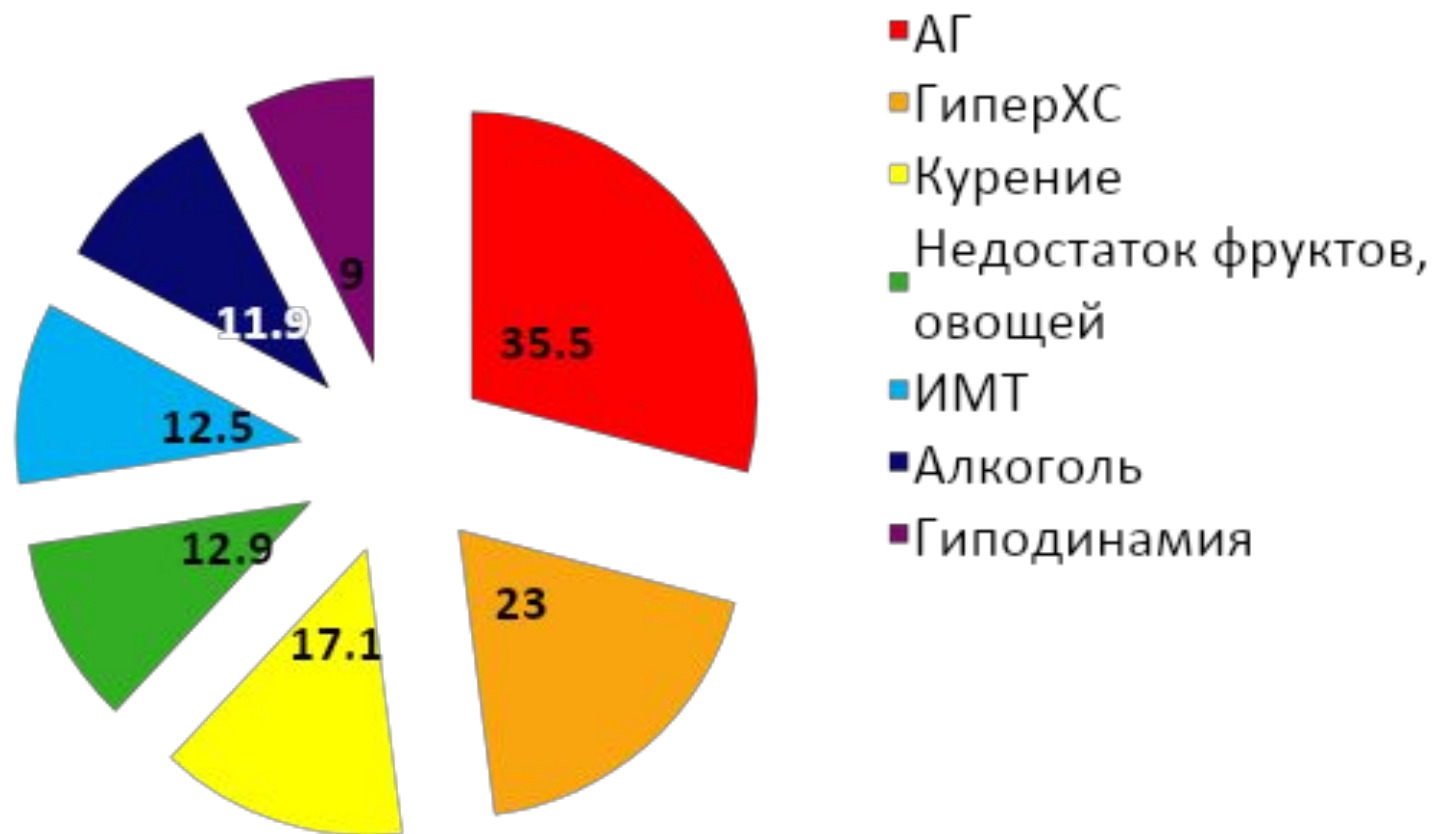
**6 октября 2021**

**Практические аспекты применения  
ингибиторов PCSK-9 у пациентов  
высокого и очень высокого сердечно-  
сосудистого риска: кому, когда, где и  
как?**

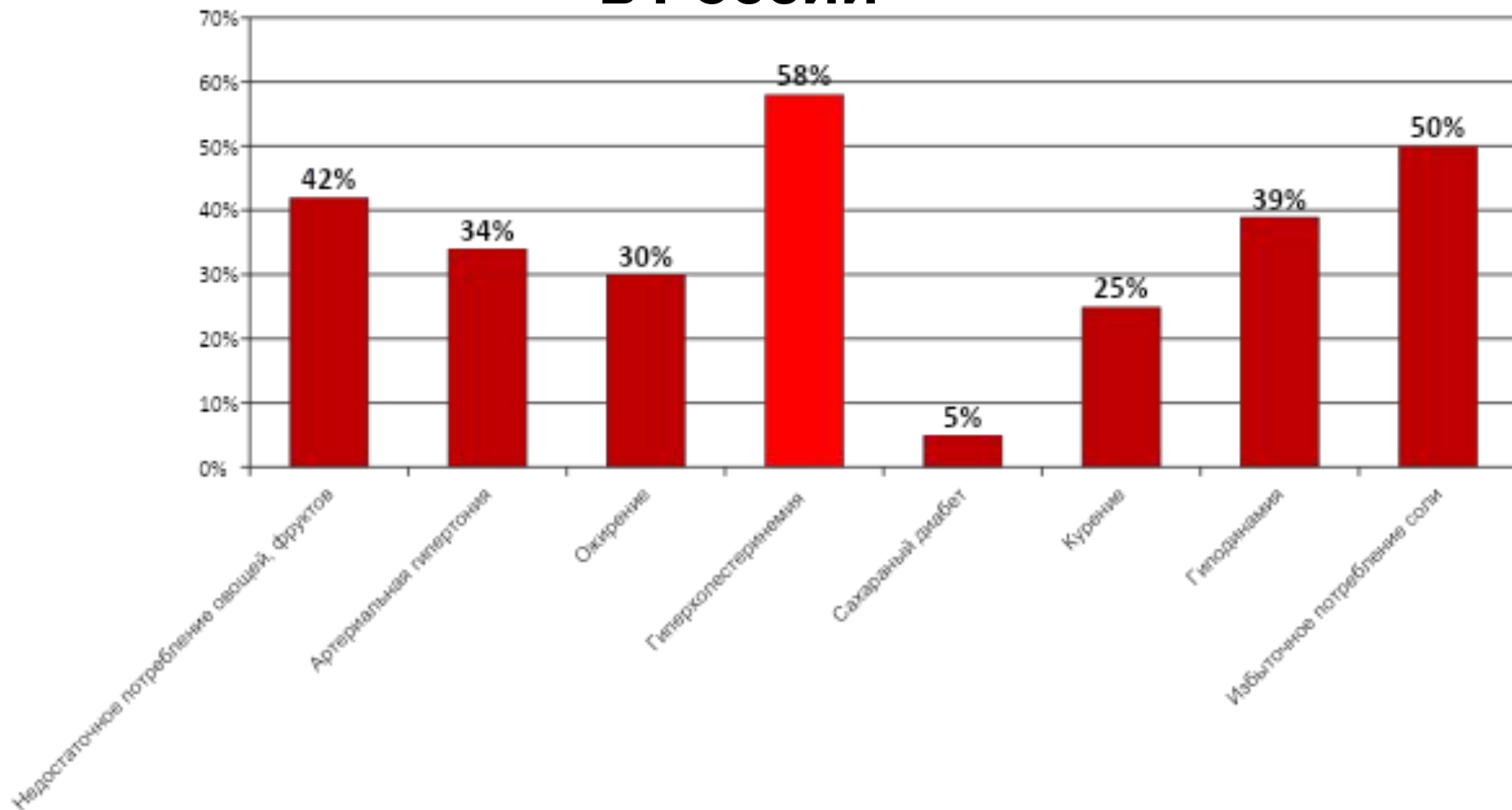
**Михайлов Е.В.**

к.м.н., доцент кафедры Поликлинической терапии  
и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ,  
главный нештатный кардиолог ЮУрДЗ

# Вклад 7 ведущих факторов риска в преждевременную смертность (Россия)



# Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в России<sup>1,2</sup>



1. Адаптировано из Муромцева Г.А. и соавт. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг.

2. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13(6): 4-11  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>

# **Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза**

## **Российские рекомендации, VII пересмотр**

Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА)

Российское кардиологическое общество (РКО)

Российская диабетическая ассоциация (РДА)

Для цитирования: Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020;1(38):7-42. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002

# Классификация дислипидемий

- Понятие ДЛП включает широкий спектр нарушений липидного обмена. Это состояния, когда концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы и могут быть как приобретенными (**вторичными**), так и наследственными (**первичными**) [3]. ДЛП классифицируют в зависимости от того, уровень каких именно липидов и липопротеидов выходит за пределы нормы. Крайне важно дифференцировать первичные и вторичные ДЛП, так как в этих случаях принципиально отличается тактика лечения. **Основными причинами вторичных ДЛП являются СД, гипотиреоз, хроническая болезнь почек (ХБП).**

# Распространенность гипотиреоза

- Врожденный гипотиреоз встречается с частотой 1 случай на 5 тысяч новорожденных
- Распространенность манифестного первичного гипотиреоза в популяции составляет 0,2 - 1% (у женщин – 1,5 - 2%, у мужчин – 0,2%, среди лиц старше 60 лет – у 6% женщин и у 2,5% мужчин).
- **Латентный первичный гипотиреоз** встречается у 10-20% населения (7-10% среди женщин и 2-3% среди мужчин, у лиц старше 70 лет – у 14%.) Латентный гипотиреоз – повышен уровень ТТГ при нормальном Т4, клинические симптомы отсутствуют.
- За 1 год 5% случаев латентного (субклинического) гипотиреоза переходит в манифестный.

# Классификация ГЛП, принятая ВОЗ

Фенотип	Синоним	Повышение уровня липопротеидов в плазмы	Повышение уровня липидов плазмы	Атерогенность	Частота (%) в структуре ДЛП
I	Гиперхиломикронемия	ХМ	ТГ и ХС	+	< 1
II	A Гиперхолестеринемия	ЛНП	ХС	+++	10
	B Комбинированная гиперлипидемия	ЛНП, ЛОНП	ХС и ТГ	+++	40
III	Дисбеталипопротеидемия	ЛПП	ТГ и ХС	+++	< 1
IV	Гипертриглицеридемия	ЛОНП	ТГ	+	45
V	Смешанная гиперлипидемия	ХМ, ЛОНП	ТГ и ХС	+	5

Примечания: ХМ – хиломикроны; ХС – холестерин; ТГ – триглицериды; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПП – липопротеиды промежуточной плотности; ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности.

# Классификация дислипидемий

- Рекомендации НОА, РКО 2012 года (V пересмотр):  
*«...Классификация ВОЗ не служит инструментом для постановки диагноза, но позволяет врачу определить риск развития атеросклероза в зависимости от типа гиперлипидемии».*



# Скрининг на дислипидемию

- Выявление ФР, включая ДЛП, нужно проводить у мужчин, достигших 40 лет, и женщин, достигших 50 лет или после наступления менопаузы. **Однако, при СД, отягощенной наследственности, скрининг следует проводить у мужчин и женщин с 20 лет.** Образцы крови для анализа липидов обычно берутся натощак, однако последние исследования говорят о том, что колебания концентрации липидов плазмы крови, за исключением триглицеридов (ТГ), существенно не зависят от приема пищи и поэтому **для скрининга забор крови можно проводить не натощак** [6, 7].

# Скрининг на дислипидемию

- Наиболее распространенным способом определения ХС ЛНП в клинических лабораториях является расчетный. В этом случае определяют концентрации ХС и ТГ в сыворотке крови и концентрацию ХС ЛВП в супернатанте после преципитации ЛП, содержащих апоВ (ЛОНП и ЛНП), и вычисляют уровень ХС ЛНП по формуле Фридвальда:

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

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

# Скрининг на дислипидемию

- Формула Фридвальда не применяется при высоких ТГ > 4,5 ммоль/л (> 400 мг/дл). В настоящее время разработаны прямые методы выделения ЛНП [5].
- ***У лиц с концентрацией ТГ > 4,5 ммоль/л, III типом ГЛП и СД 2 типа – анализ крови нужно брать натощак [8].***

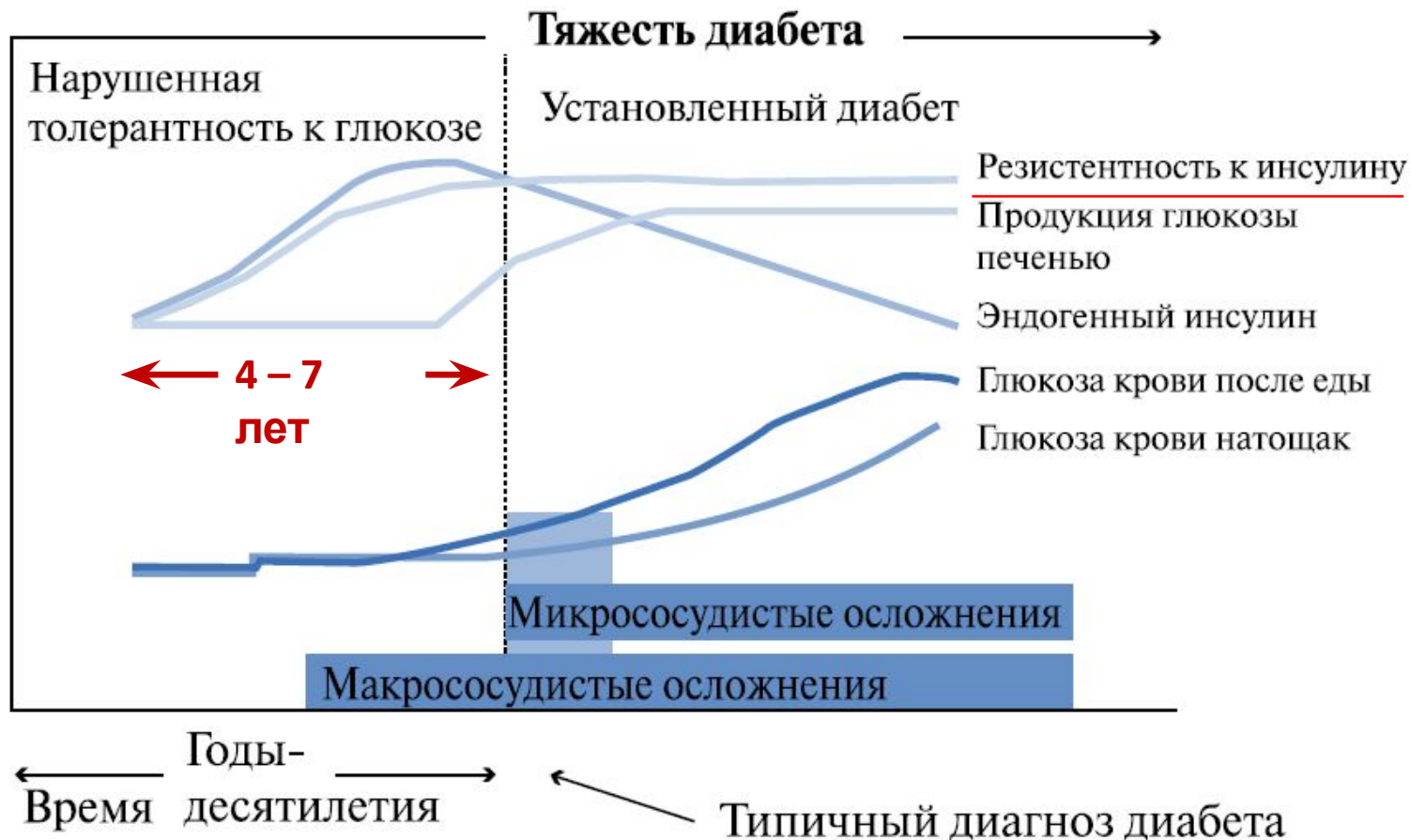
# Факторы риска развития и прогрессирования атеросклероза

Факторы риска		клас с	уровен ь
Возраст	Мужчины > 40 лет, женщины > 50 лет или с ранней менопаузой	I	C
Курение	Вне зависимости от количества	I	C
Артериальная гипертония	АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст. или постоянный прием гипотензивных препаратов	I	C
Сахарный диабет 2 типа	Глюкоза натощак > 6,1 и 7,0 ммоль/л (капиллярная и венозная кровь соответственно)	I	C
Раннее начало ИБС у ближайших родственников (отягощенная наследственность)	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте < 55 лет, у женщин < 60 лет	I	C

# Факторы риска развития и прогрессирования атеросклероза

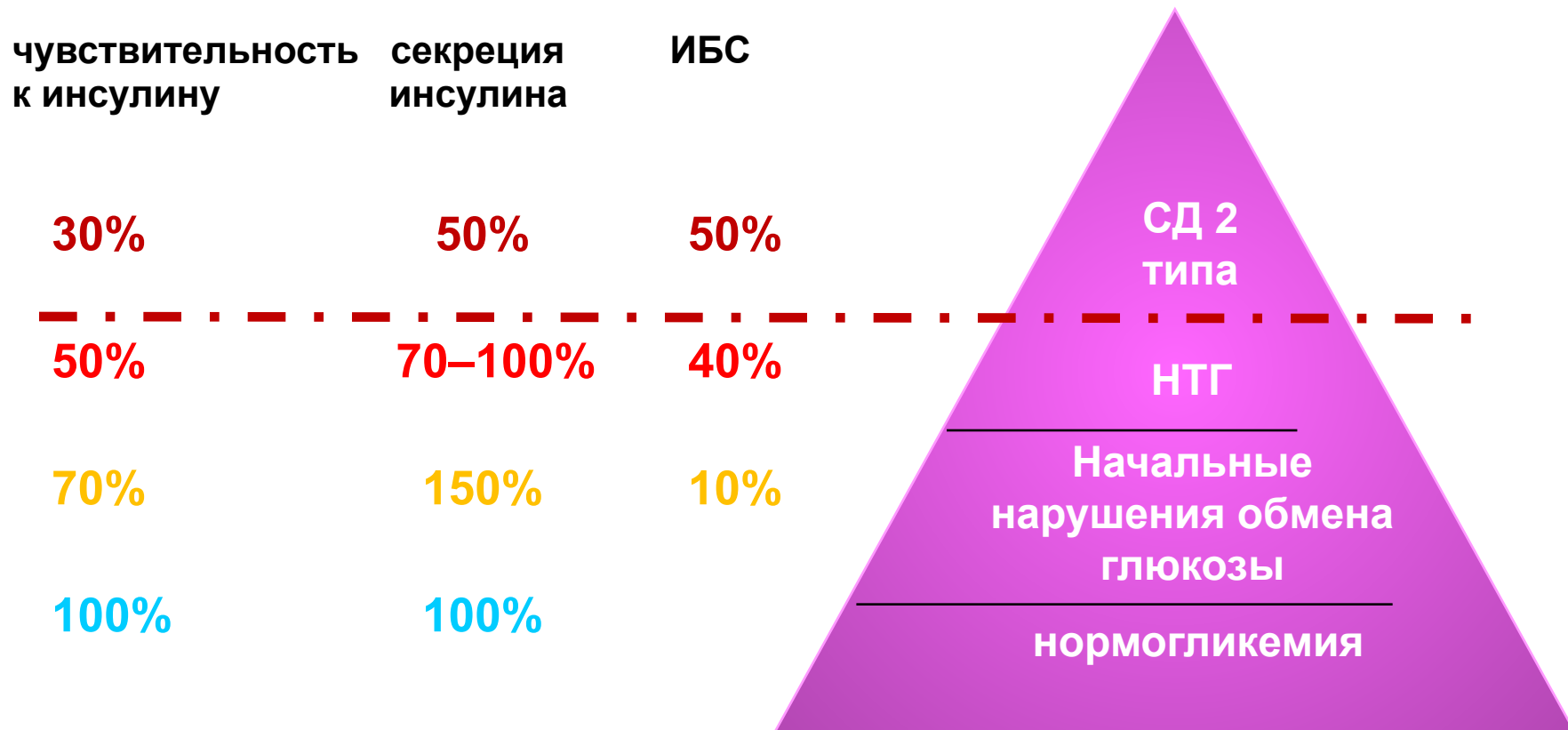
Факторы риска		класс	уровень
Семейная гиперлипидемия по данным анамнеза	IIa, IIb	I	C
Абдоминальное ожирение	Окружность талии: у мужчин $\geq$ 94 см, у женщин $\geq$ 80 см	I	C
Хроническое заболевание почек	Снижение скорости клубочковой фильтрации $<$ 60 мл/мин	I	C
Ожирение	Повышение ИМТ $>$ 25 кг/м <sup>2</sup>	I	C

# Гликемический континуум и сердечно-сосудистые заболевания

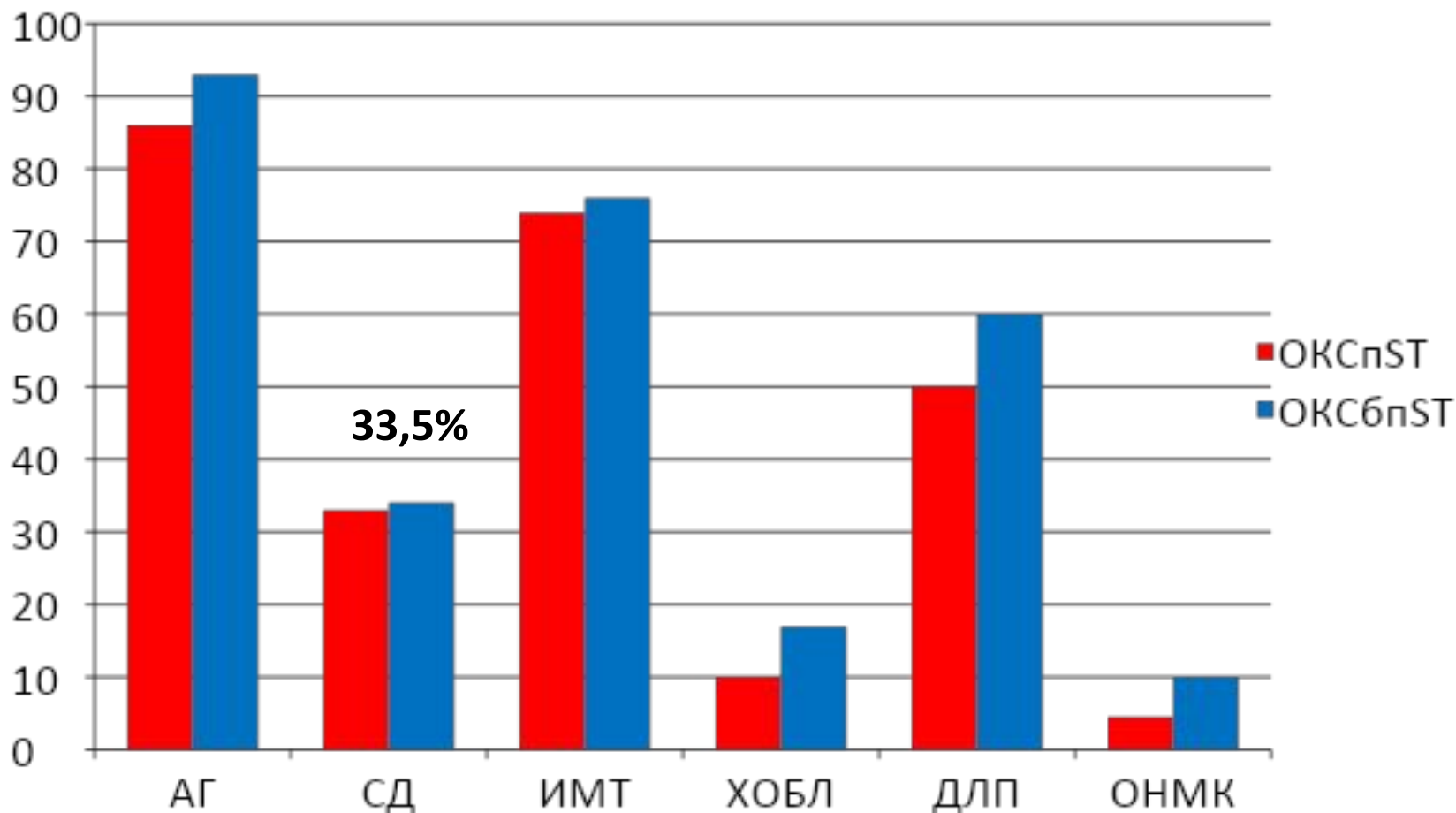


# Развитие СД 2 типа и ИБС

При СД в 2-4 раза повышается риск возникновения сердечно-сосудистых расстройств, которые у лиц с СД 2 типа обуславливают 75% общей заболеваемости и смертности.



# Коморбидная патология среди умерших от ОКС (n=168, НУЗ ДКБ на ст. Челябинск)





# СД и ИБС

- По данным 3-го Национального исследования здоровья и питания в США, 69% больных диабетом имеют нарушения липидного обмена. Основными факторами риска, определяющими раннее развитие ИБС у больных СД 2 типа, являются:
  1. Дислипидемия, которая при СД 2 типа встречается в 2 раза чаще, чем без него.
  2. Артериальная гипертензия, которая при СД 2 типа встречается в 3 раза чаще, чем без него.
  3. Специфические факторы риска: гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия.

## ДЛП при СД

- У больных СД 2 типа ДЛП часто сопровождается количественными и качественными нарушениями содержания и обмена ЛП. Наиболее распространенными расстройствами являются **ГТГ и снижение уровня холестерина ЛПВП**. При СД 2 типа преобладают **мелкие плотные гранулы ЛПНП**, повышающие риск атеросклероза, поскольку они быстрее проникают через стенки сосудов, чем обычные частицы ЛПНП. Кроме того, мелкие плотные частицы обладают повышенной чувствительностью к окисляющим соединениям, а сродство их связывания с рецепторами ЛПНП ниже по сравнению с промежуточными или «легкими» формами ЛПНП.



## ДЛП при СД 2 типа

- Характерной особенностью нарушений липидного обмена при СД 2 типа является: повышение уровня ТГ, снижение уровня ЛПВП, преобладание в крови мелких плотных частиц ЛПНП, погранично высокий уровень ЛПНП (130-159 мг/дл) - так называемая диабетическая дислипидемия (S.Grundv, 1997). ).  
Концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у больных СД **практически не отличается от таковой у лиц без данного заболевания.**

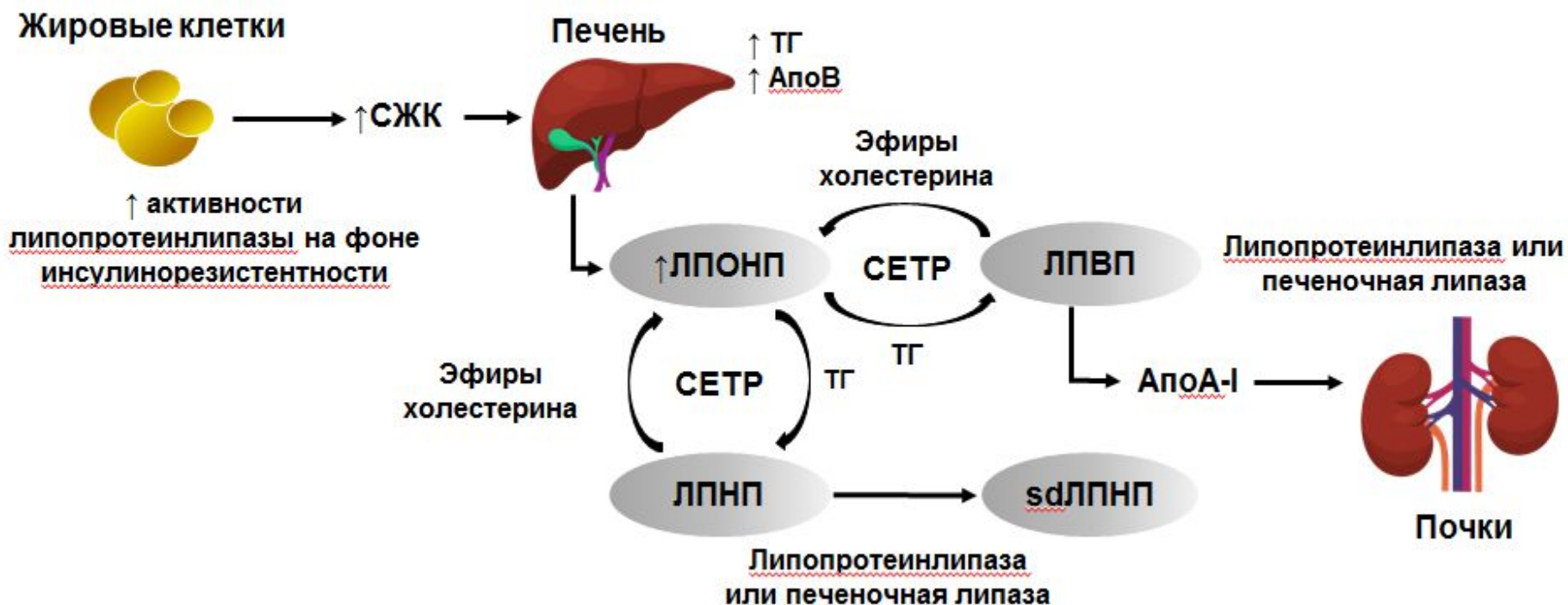
## ДЛП при СД 2 типа

- Диабетическая дислипидемия представляет собой специфический вариант атерогенной ДЛП, способствующей развитию атеросклероза **независимо от повышения уровня общего ХС и общей фракции ЛПНП**. Диабетическая ДЛП соотносится с риском развития ИБС так же, как изолированная умеренная гиперхолестеринемия - уровень ЛПНП 160-220 мг/дл (S.Grundy, 1997).

	Диабетическая ДЛП	Изолированная ГХС
ХС ЛПНП	130 – 159 мг/дл	160 – 220 мг/дл
ХС ЛПНП	3,37 – 4,12 ммоль/л	4,14 – 5,7 ммоль/л

# Гипертриглицеридемия:

Резистентность к инсулину играет центральную роль в развитии дислипидемии при сахарном диабете



СЖК – свободные жирные кислоты; ТГ – триглицериды; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; СЕТР (cholesteryl ester transfer protein) – белок переносчик эфиров холестерина; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; sdЛПНП – малые плотные частицы липопротеинов низкой плотности; АпоА-I – аполипопротеин А-I; АпоВ – аполипопротеин В. Mooradian A.D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus // Nature Reviews Endocrinology. 2009. Т. 5. №. 3. С. 150.

## ДЛП и гипергликемия

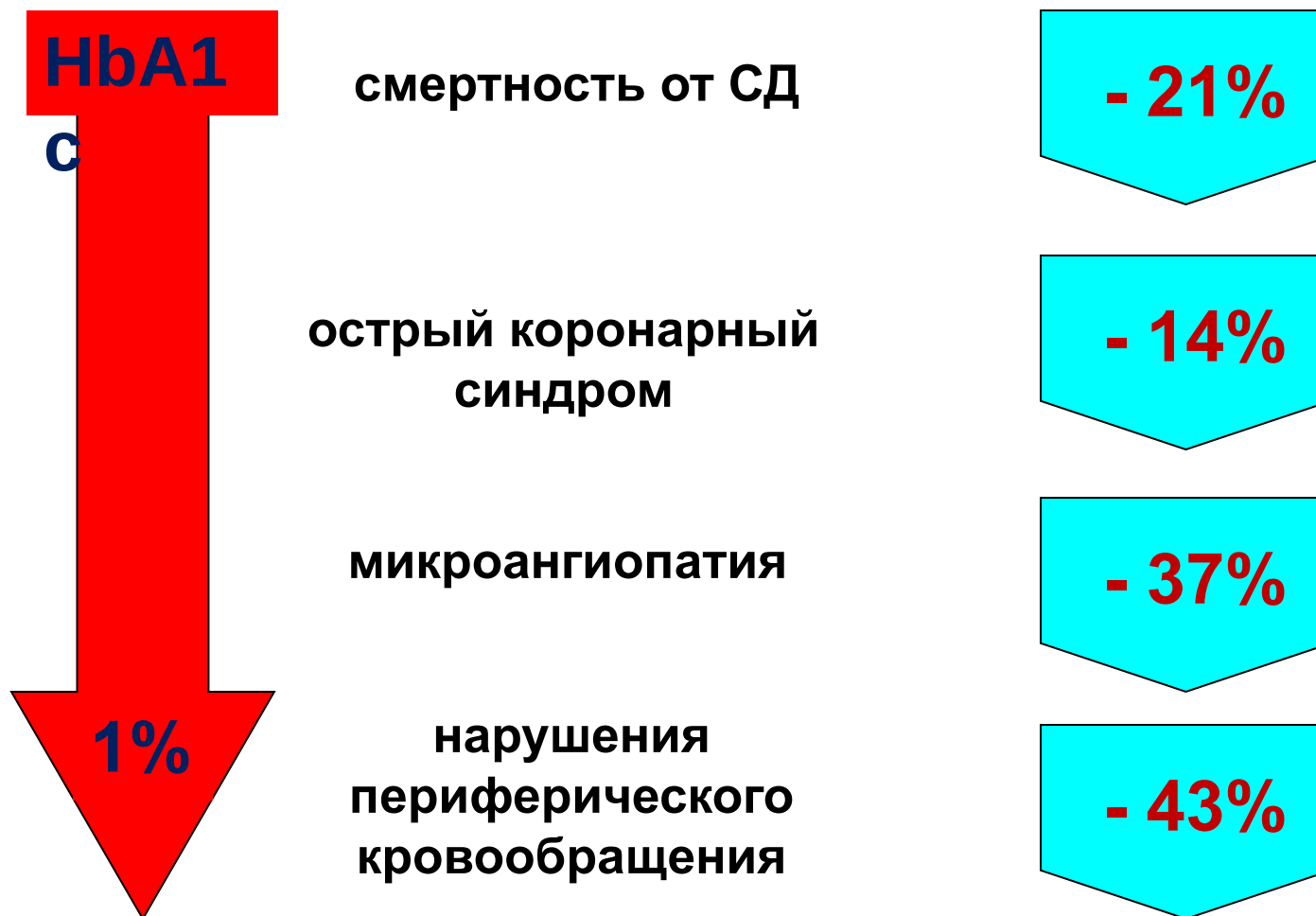
- Помимо количественных, при СД 2 типа имеют место также качественные изменения липидного спектра: при гипергликемии возрастает доля **гликированных** ЛПНП, в том числе мелких плотных ЛПНП, обладающих повышенной атерогенностью в связи с высокой способностью к окислению и накоплению в артериальной стенке, а также к замедленному клиренсу и длительному нахождению в плазме. В свою очередь, **гликирование** и окисление ЛПВП также ведет к снижению их антиатерогенных свойств. Развитие у пациентов диабетической нефропатии усугубляет уже имеющееся повышение уровня триглицеридов и снижение уровня ХС ЛПВП.

## ДЛП и нормогликемия

- Снижение уровня глюкозы в крови у пациентов с СД обычно сопровождается снижением уровня ТГ и может приводить к умеренному повышению уровня ЛПВП. Уровень ЛПНП при улучшении гликемического контроля может также незначительно снижаться (до 10-15%), возможно опосредованно, за счет снижения уровня ТГ.



# Гликемия и осложнения СД 2 типа



# Показатели липидного профиля для оценки сердечно-сосудистого риска

Рекомендации	класс	уровень
ОХС – для оценки риска в системе SCORE	I	C
ХС ЛВП – для дополнительной оценки риска	I	C
ХС ЛНП – главный показатель оценки риска	I	C
ТГ – рекомендован для дополнительной оценки риска	I	C
ХС неЛВП – для оценки риска, в частности при высоких ТГ, СД, ожирении, метаболическом синдроме или очень низком ХС ЛНП	I	C
АпоВ – для оценки риска, в частности при высоких ТГ, СД, ожирении, метаболическом синдроме или очень низком ХС ЛНП	I	C
Лп(а) – следует измерить хотя бы раз в жизни у любого взрослого. При уровне Лп(а) > 180 мг/дл риск эквивалентен гетерозиготной СГХС	IIA	C
Лп(а) следует измерять у пациентов с отягощенным семейным	НОА, РКО, РДА – 2020	C

# Холестерин неЛВП

- У пациентов с ожирением и СД 2 типа значительно большую информацию для оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) несёт ХС, не связанный с ЛВП (ХС неЛВП), рассчитываемый по формуле:

$$\text{ХС неЛВП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП}$$

- Показатель ХС неЛВП имеет более высокий уровень прогностической значимости по сравнению с ХС ЛВП у пациентов с метаболическим синдромом и СД.

# Холестерин неЛВП

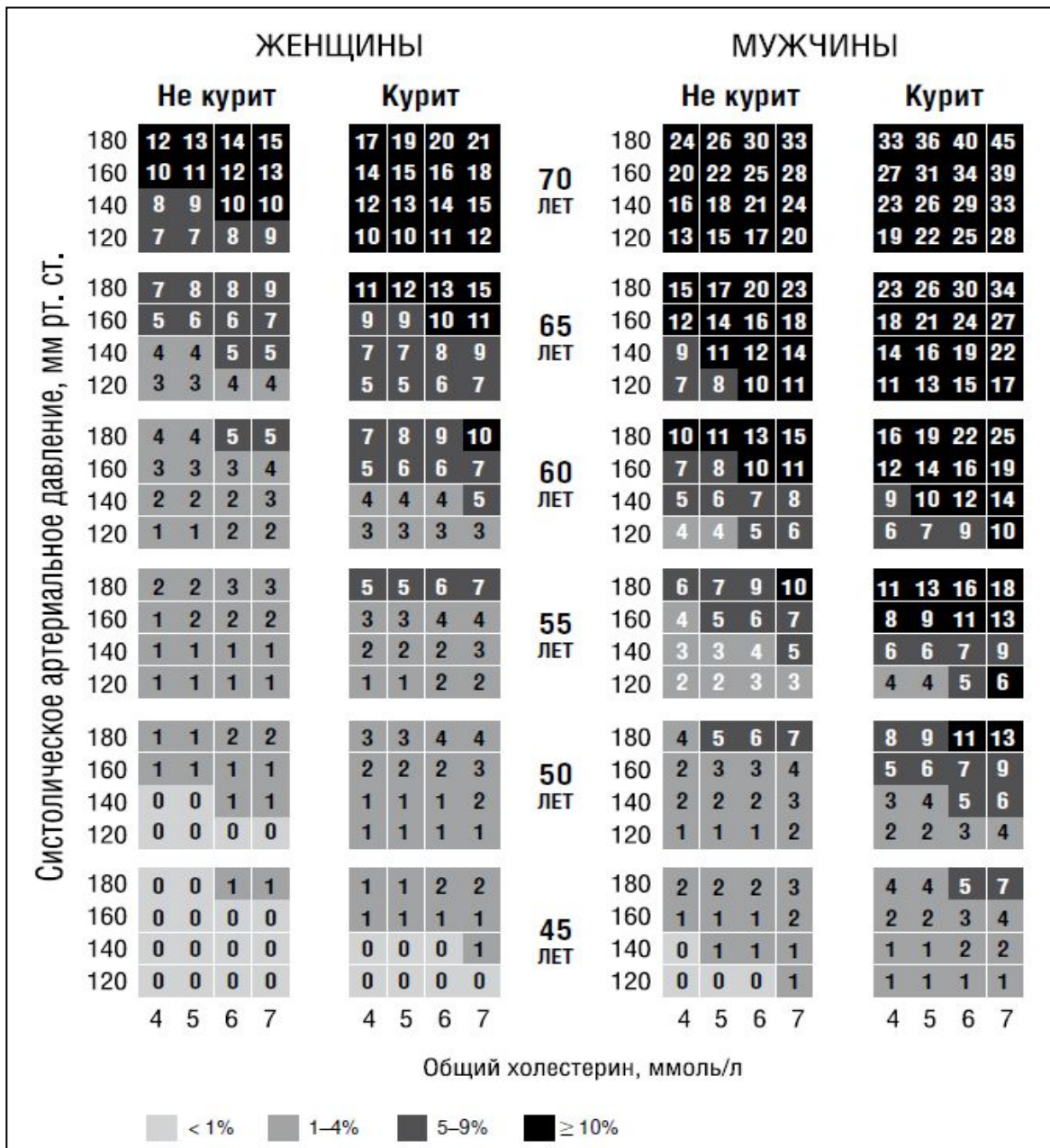
- Значение этого показателя принимается во внимание только после достижения целевого уровня ХС ЛНП и превышает последний на 0,8 ммоль/л (30 мг/дл) для соответствующих категорий риска.
- Использование ХС не-ЛВП оправдано у больных с гипертриглицеридемией (ГТГ) в сочетании с МС и СД 2 типа, или ХБП.

**Пример:** целевой уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л,  
тогда целевой уровень ХС неЛВП < 2,6 ммоль/л.

# Оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений

- Современный *алгоритм обследования* состоит из следующих основных этапов:
  - выявление основных ФР и клинических симптомов атеросклероза (данные опроса и осмотра);
  - определение липидного профиля (венозная кровь);
  - оценка ССР по шкале SCORE;
  - исключение/верификация субклинического и клинически значимого атеросклероза (инструментальные методы обследования).

# Шкала SCORE



< 1%  
  1–4%  
  5–9%  
  ≥ 10%

Общая оценка риска с помощью SCORE рекомендуется у бессимптомных взрослых старше 40 лет без ССЗ, ХБП или СГХС, а также у лиц с АГ I стадии

# Категории сердечно-сосудистого риска

**Очень  
высокий**

Документированное АССЗ клинически или по результатам обследования, включая перенесенный ОКС, стабильную стенокардию, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, поражения периферических артерий

АССЗ по данным инструментальных обследований – значимая АСБ (стеноз > 50%)

**СД + поражение органов-мишеней,  $\geq 3$  ФР, а также раннее начало СД 1 типа с длительностью > 20 лет**

Выраженная ХБП с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

Оценка по шкале SCORE  $\geq 10\%$

СГХС в сочетании с АССЗ или с другими ФР

# Категории сердечно-сосудистого риска

## Высокий

Один значимо выраженный ФР – ХС > 8 ммоль/л  
и/или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л

и/или АД  $\geq$  180/110 мм рт. ст.

СГХС без других ФР

**СД без поражения органов-мишеней, СД  $\geq$  10 лет  
или с ФР**

Умеренная ХБП с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

Гемодинамически незначимый атеросклероз артерий  
(стеноз(ы) 25–49%)

Оценка по шкале SCORE 5–10%



# Категории сердечно-сосудистого риска

<b>Умеренный</b>	<p>Молодые пациенты (СД 1 типа – моложе 35 лет, СД 2 типа – моложе 50 лет) с длительностью СД &lt; 10 лет без поражения органов-мишеней и ФР</p> <p>Оценка по шкале SCORE 1–5%</p>
<b>Низкий</b>	<p>Оценка по шкале SCORE &lt; 1%</p>

# Категории сердечно-сосудистого риска

## Экстремальны й

Сочетание АССЗ<sup>1</sup> с СД 2 типа и/или СГХС или два сердечно-сосудистых осложнения в течение 2 лет<sup>2</sup> у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию<sup>3</sup> и/или достигнутый уровень ХС ЛНП  $\leq 1,4$  ммоль/л

*1 – ИБС: стенокардия напряжения 3-4 ФК, нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, ЧКВ, операция КШ, ангиопластика сонных артерий или артерий нижних конечностей, каротидная эндартерэктомия, подвздошно-бедренное, бедренно-подколенное шунтирование.*

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

*3 – Назначение статинов в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом.*

## Пример клинического диагноза – категория риска... (?)

- ИБС. Острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST в области перегородки, верхушки, боковой стенки ЛЖ от 06.07.2021. Класс тяжести 4 по Killip.
- Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая микроангиопатия (нефропатия). Кисты обеих почек. ХБП СЗб (СКФ 32 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). ККр 34 мл/мин. Диабетическая полинейропатия нижних конечностей дистальная, сенсомоторная, симметричная. Диабетическая макроангиопатия (коронарный, церебральный атеросклероз). Атеросклероз артерий нижних конечностей, стеноз левой подколенной артерии. Хроническая ишемия 3 степени по Фонтейну. Целевой уровень HbA<sub>1c</sub> менее 7,5%.
- Фон.: Гипертоническая болезнь 3 стадия, контролируемая АГ. Риск 4 (очень высокий). Целевой уровень АД 130-139/70-79 мм рт.ст.

# Категории сердечно-сосудистого риска при СД

<b>Экстремальный</b>	СД 2 типа + ИБС: стенокардия напряжения 3-4 ФК, нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, ЧКВ, операция КШ, ангиопластика сонных артерий или артерий нижних конечностей, каротидная эндартерэктомия, подвздошно-бедренное, бедренно-подколенное шунтирование
<b>Очень высокий</b>	СД + поражение органов-мишеней, $\geq 3$ ФР, а также раннее начало СД 1 типа с длительностью $> 20$ лет
<b>Высокий</b>	СД без поражения органов-мишеней, СД $\geq 10$ лет или с ФР (АГ, курение, ДЛП и т.д.)
<b>Умеренный</b>	Молодые пациенты (СД 1 типа – моложе 35 лет, СД 2 типа – моложе 50 лет) с длительностью СД $< 10$ лет без поражения органов-мишеней и ФР
<b>Низкий</b>	-

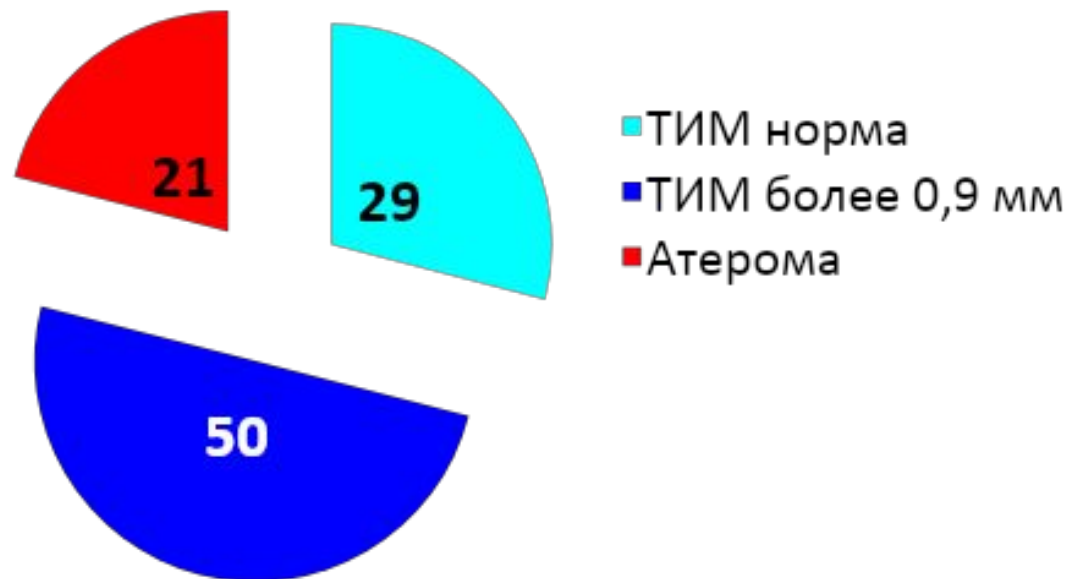
# Рекомендации по методам визуализации для определения ССР

Рекомендации	клас с	уровен ь
Наличие атеросклеротической бляшки в сонной или бедренной артерии по данным дуплексного сканирования может реклассифицировать категорию риска от низкого и умеренного до высокого	IIa	B
Определение КИ по данным КТ коронарных артерий может реклассифицировать категорию риска от низкого и умеренного до высокого	IIa	B

*Примечания: КИ – кальцевый индекс; КТ – компьютерная томография.*

# УЗДГ сонных артерий у работников ЛБ с повышенным АД

n = 248, (мужчины, средний возраст  $47 \pm 0,29$  года),  
Толщина КИМ сонных артерий более 0,9 мм – в 50% случаев  
**Атеросклеротическая бляшка – в 21% случаев**



# Цели и задачи для профилактики ССЗ

Цели	Задачи
Курение	Полное прекращение
Диета	Низкое содержание насыщенных жиров, предпочтение цельнозерновым продуктам, овощам, фруктам и рыбе
Физическая активность	3,5–7 ч умеренной физической активности в неделю или 30–60 мин большинство дней в неделю
Антропометрия	ИМТ 20–25 кг/м <sup>2</sup> , окружность талии < 94 см (мужчины) и < 80 см (женщины)
АД	– < 140/90 мм рт. ст. – У пациентов ≥ 65 лет или с ХБП целевой диапазон САД должен составлять 130–139 мм рт. ст., ДАД 70–80 мм рт.ст.

# Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска

Параметр	Низкий	Умеренный	Высокий	Очень высокий
ОХС	Рекомендовано измерение для расчета риска по SCORE			
ХС ЛНП, ммоль/л	< 3,0	< 2,6	< 1,8	< 1,4
ХС ЛВП, ммоль/л	мужчины > 1,0; женщины > 1,2			
ТГ, ммоль/л	< 1,7			
Примечание:	ОХС – общий холестерин; SCORE – системная оценка коронарного риска (Systematic Coronary Risk Evaluation); ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; Лп(а) – липопротеид (а).			ОЦР



## Рекомендуемые целевые уровни ХС ЛНП в зависимости от категории риска

Рекомендации	класс	уровень
У пациентов <b>экстремального</b> риска целевой уровень ХС ЛНП < 1,0 ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50 % от исходного	I	B
У пациентов <b>очень высокого</b> риска целевой уровень ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50 % от исходного	I	B
У пациентов <b>высокого</b> риска целевой уровень ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л и его снижение по меньшей мере на 50 % от исходного	I	B

## Рекомендуемые целевые уровни ХС ЛНП в зависимости от категории риска

Рекомендации	класс	уровень
У пациентов <b>умеренного</b> риска целевой уровень ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л	IIA	A
У пациентов <b>низкого риска</b> целевой уровень ХС ЛНП < 3,0 ммоль/л	IIb	A

# Примеры достижения целевого уровня ХС ЛНП

	Пример 1	Пример 2
Риск ССО	<b>Высокий</b>	<b>Высокий</b>
Исходный ХС ЛНП	3,0 ммоль/л	4,6 ммоль/л
ХС ЛНП после снижение на 50% от исходного	1,5 ммоль/л	2,3 ммоль/л
<b>Целевой уровень &lt; 1,8 ммоль/л</b>	Достигнут (соответствует)	Нет
Дополнительное снижение ХС ЛНП	Не требуется	Требуется снижение более, чем на 50% от исходного
Расчет % снижения для достижения целевого уровня ХС ЛНП		$[(4,6 - 1,8) : 4,6] \times 100 = 61\%$
Требуемый % снижения		Более, чем на 61%
ХС ЛНП после снижения на 62 %		1,75 ммоль/л
<b>Целевой уровень ХС</b>		-

# Примеры достижения целевого уровня ХС ЛНП (< 1,4 ммоль/л)

	Пример 1	Пример 2
Риск ССО	<b>Очень высокий</b>	<b>Очень высокий</b>
Исходный ХС ЛНП	3,0 ммоль/л	4,6 ммоль/л
ХС ЛНП после снижения на 50% от исходного	1,5 ммоль/л	2,3 ммоль/л
<b>Целевой уровень &lt; 1,4 ммоль/л</b>	Нет	Нет
Дополнительное снижение ХС ЛНП	Требуется снижение более, чем на 50% от исходного	Требуется снижение более, чем на 50% от исходного
Расчет % снижения для достижения целевого уровня ХС ЛНП	$[(3,0 - 1,4) : 3,0] \times 100 = 53\%$	$[(4,6 - 1,4) : 4,6] \times 100 = 70\%$
Требуемый % снижения	Более, чем на 53%	Более, чем на 70%
ХС ЛНП после снижения на расчетный %	На 54% = 1,38 ммоль/л	На 71% = 1,33 ммоль/л

# Тактика ведения в зависимости от ССР и уровня ХС ЛНП

	ХС ЛНП у пациента, не получавшего гиполипидемической терапии (ммоль/л)					
Риск	< 1,4	1,4 – 1,7	1,8 – 2,5	2,6 – 2,9	3,0 – 4,9	≥ 4,9
<b>Первичная профилактика</b>						
Низкий	ЗОЖ <sup>1</sup>				ЗОЖ ± МТ <sup>2</sup>	ЗОЖ ± МТ <sup>3</sup>
Класс/уровень	1/С				IIa/A	
Умеренный	ЗОЖ <sup>1</sup>		ЗОЖ ± МТ <sup>2</sup>		ЗОЖ ± МТ <sup>3</sup>	
Класс/уровень	1/С	IIa/A				
Высокий	ЗОЖ <sup>1</sup>	ЗОЖ ± МТ <sup>2</sup>	ЗОЖ ± МТ <sup>3</sup>			
Класс/уровень	IIa/A		1/A			
Очень высокий	ЗОЖ <sup>1</sup>	ЗОЖ ± МТ <sup>2</sup>	ЗОЖ ± МТ <sup>3</sup>			
Класс/уровень	IIa/B	1/A				НОА, РКО, РДА –

# Тактика ведения в зависимости от ССР и уровня ХС ЛНП

*Примечания: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности. ЗОЖ – здоровый образ жизни. МТ – медикаментозная терапия.*

*У больных ССЗ терапия статинами назначается вне зависимости от уровня ХС ЛНП в крови.*

*<sup>1</sup> ЗОЖ: лечение не требуется, рекомендуется поддержание здорового образа жизни и контроль факторов риска.*

*<sup>2</sup> ЗОЖ ± МТ: рекомендуется поддержание здорового образа жизни и возможно (по решению врача) назначение липидснижающей терапии, если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут.*

*<sup>3</sup> ЗОЖ + МТ: рекомендуется поддержание здорового образа жизни и одновременное назначение липидснижающей терапии.*

# Влияние изменения образа жизни на уровень ОХС и ХС ЛНП

Изменение образа жизни	Влияние	Уровень
Исключение трансжиров	++	A
Снижение употребления насыщенных жиров	++	A
Увеличение потребления пищевых волокон	++	A
Употребление продуктов, богатых фитостеролами	++	A
Красный дрожжевой рис	++	A
Снижение избыточной массы тела	++	A
Снижение количества холестерина с пищей	+	B
Повышение уровня регулярной физической активности	+	B

# Терапия гиперхолестеринемии

При планировании гиполипидемической терапии рекомендуется придерживаться следующей **схемы**:

- оценить общий риск развития ССЗ у данного пациента;
- обсудить с пациентом особенности профилактики ССЗ;
- определить целевой уровень ХС ЛНП в соответствии с категорией риска;
- подсчитать в процентах степень снижения ХС ЛНП, необходимого для достижения целевого значения;
- выбрать из группы статинов препарат, который может обеспечить такой уровень снижения ХС ЛНП;
- если монотерапия статинами не позволяет достичь цели, рассмотреть возможность комбинированной терапии.



# Терапия гиперхолестеринемии

- В РФ представлены (в порядке убывания величины гиполипидемического эффекта) **розувастатин** в дозах 5, 10, 15, 20 и 40 мг, **аторвастатин** – 10, 20, 30, 40 и 80 мг/сут, **питавастатин** – 1, 2 и 4 мг, **симвастатин** – 10, 20 и 40 мг, **флувастатин** – 40 и 80 мг.
- Максимальное снижение ХС ЛНП (на 50–55%) возможно при применении высоких доз розувастатина и аторвастатина. Статины различаются по своим свойствам всасывания, биодоступности, связывания с белками плазмы, выведения и растворимости.

# Интенсивность терапии статинами

Суточная доза статинов высокой интенсивности для ↓ ХС ЛНП $\geq 50\%$	Суточная доза статинов умеренной интенсивности для ↓ ХС ЛНП от 30 до 50%
Аторвастатин, 40 – 80 мг	Аторвастатин, 10 – 20 мг
Розувастатин, 20 – 40 мг	Флувастатин XL, 80 мг
	Питавастатин, 2 – 4 мг
	Розувастатин, 5 – 10 мг
	Симвастатин, 20 – 40 мг

# Терапия гиперхолестеринемии

- С 2016 г в РФ одобрены к применению и с 2017 г вошли в список жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов **ингибиторы PCSK9** – белка, контролирующего экспрессию рецепторов к ХС ЛНП на гепатоцитах. Повышенные уровень/функция PCSK9 снижают число рецепторов ЛНП и увеличивают концентрацию ХС ЛНП в плазме, в то время как снижение уровня/функции PCSK9 вызывает уменьшение ХС ЛНП в плазме крови. Ингибиторы PCSK9 в клинических исследованиях существенно снижали уровень ХС ЛНП и, соответственно, число ССО у больных с АССЗ.

# Терапия гиперхолестеринемии

- В Российской Федерации одобрены к применению эволокумаб в дозировке 140 мг и алирокумаб (*Пралуент*) в дозировках 75 и 150 мг в одном шприце-ручке.
- Оба препарата вводятся п/кожно 1-2 раза в месяц, в зависимости от дозы.



# Рекомендации по медикаментозной терапии ДЛП

Рекомендации	класс	уровень
Терапия статинами в максимально переносимых дозах	I	B
Если на фоне максимально переносимых доз статинов целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, добавить эзетимиб	I	B
Для <b>вторичной профилактики</b> у пациентов с очень высоким риском, если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба, добавить ингибитор PCSK9*	I	A

Примечания: \* эволокумаб или алирокумаб.

# Рекомендации по медикаментозной терапии ДЛП

Рекомендации	класс	уровень
Для <b>первичной профилактики</b> у пациентов с очень высоким риском, если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба, добавить ингибитор PCSK9*	I	C
При непереносимости статинов в любой дозе следует рассмотреть назначение эзетимиба	IIa	C
При непереносимости статинов в любой дозе можно рассмотреть добавление ингибитора PCSK9* к эзетимибу	IIb	C

*Примечания: \* эволокумаб или алирокумаб.*

# Пациенты высокого сердечно-сосудистого риска, не достигающие целевых значений ХС-ЛНП на стандартной терапии, нуждаются в дополнительной терапии

## Пациенты высокого сердечно-сосудистого риска\*

Целевое значение  
ХС-ЛНП <2,6 ммоль/л

23 %  
не достигают  
целевого  
уровня

Целевое значение  
ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л

76%  
не достигают  
целевого уровня

**Значительная часть пациентов высокого риска не достигают рекомендованного целевого уровня ХС-ЛНП на стандартной терапии**

\*Пациенты, имеющие в анамнезе ИБС или ее эквиваленты по степени сердечно-сосудистого риска

1. Jones PH, et al. J Am Heart Assoc. 2012;1:e001800. doi: 10.1161/JAHA.112.001800.

# Расчет степени снижения ХС ЛНП при различных вариантах гиполипидемической терапии

Терапия	Снижение ХС ЛНП в %
Терапия статинами умеренной интенсивности	≈ 30
Терапия статинами высокой интенсивности	≈ 50
Терапия статинами высокой интенсивности + эзетимиб	≈ 65
Ингибиторы PCSK9	≈ 60
Ингибиторы PCSK9 + терапия статинами умеренной интенсивности	≈ 75
Ингибиторы PCSK9 + терапия статинами высокой интенсивности	≈ 80
Аферез липопротеидов	≈ 75



# Рекомендации по мониторингу липидов у пациентов до и на фоне гиполипидемической терапии

## Как часто следует проверять липиды?

- Перед началом гиполипидемической терапии следует провести как минимум два измерения с интервалом в 1–2 недели, за исключением состояний, при которых рекомендуется немедленная лекарственная терапия (острый коронарный синдром, и пациенты с очень высоким риском).

# **Рекомендации по мониторингу липидов у пациентов до и на фоне гиполипидемической терапии**

**Как часто следует тестировать липиды пациента после начала гиполипидемической терапии?**

- После начала лечения – через 8 ( $\pm$  4) недель.
- После коррекции лечения (изменение дозы и/или комбинированной терапии) – каждые 8 ( $\pm$  4) недель до достижения целевого уровня.

# **Рекомендации по мониторингу липидов у пациентов до и на фоне гиполипидемической терапии**

**Как часто следует тестировать липиды после достижения целевого или оптимального уровня липидов?**

- Ежегодно (при отсутствии проблем с приверженностью пациента или других конкретных причин более частого мониторинга).

# Остаточный риск и его связь с триглицеридами

- Исследователями было замечено, что, несмотря на достижение целевого уровня ХС ЛНП, у ряда пациентов сохраняется риск ССО. Такое явление определяется как остаточный риск. Наиболее частыми причинами остаточного риска являются высокий уровень ТГ и низкий уровень ХС ЛВП в плазме крови.
- Повышенные уровни ТГ и низкий уровень ХС ЛВП увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с уже достигнутым целевым уровнем ХС ЛНП. ***Показано, что у пациентов с ТГ более 2,3 ммоль/л и ХС ЛВП менее 0,8 ммоль/л риск ССО увеличивается в 10 раз по сравнению с пациентами с оптимальными значениями ТГ и ХС ЛВП.***

# Остаточный риск и его связь с триглицеридами

- По данным NCEP-АТР III, нормальное значение концентрации ТГ составляет менее 1,7 ммоль/л, промежуточно-высокий уровень ТГ находится в пределах от 1,7 до 2,3 ммоль/л, ГТГ – от 2,3 до 5,6 ммоль/л, выраженная ГТГ – более 5,6 ммоль/л [51]. Среди первичных, наследственных причин повышения ТГ выделяют варианты, связанные с гиперпродукцией ЛОНП, дефектом гидролиза ТГ, дефектом клиренса ремнантов ТГ в печени. Частым клиническим проявлением семейной ГТГ является острый панкреатит [52].

# Остаточный риск и его связь с триглицеридами

- Вторичная ГТГ может быть обусловлена инсулинорезистентностью и связанными с ней состояниями – СД 2 типа, метаболическим синдромом и ожирением.
- Весьма частыми причинами повышения уровня ТГ могут быть ХБП, гипотиреоз, избыточное употребление алкоголя, системная красная волчанка, длительный прием кортикостероидов.
- Среди 22063 пациентов, получающих монотерапию статинами в Европе и Канаде, повышенный уровень ТГ и низкий уровень ХС ЛВП наблюдались у 38,8% и 26% соответственно [54].

# Влияние изменения образа жизни на уровень ТГ

Изменение образа жизни для снижения уровня ТГ	Влияние	Уровень
Снижение избыточной массы тела	+	A
Исключение алкоголя	+++	A
Повышение уровня регулярной физической активности	++	A
Снижение общего количества углеводов, поступающих с пищей	++	A
Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в качестве дополнения к диете	++	A
Снижение потребления моно- и дисахаридов	++	B
Замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными жирами	+	B

# Терапия ГТГ и атерогенной дислипидемии

- Современные рекомендации при выявлении ГТГ нацеливают на назначение **статинов**, а при недостижении целевого уровня ТГ – на добавление к терапии **фибратов** и **n-3-ПНЖК** [5, 59]. Механизм действия фибратов заключается в активации ядерных альфа-рецепторов пероксисом (PPAR $\alpha$ ). Основная роль PPAR $\alpha$ -рецепторов заключается в регуляции метаболизма липидов и липопротеидов, воспаления, функции эндотелия. В России из фибратов зарегистрирован фенофибрат.
- Назначение фенофибрата снижает уровень ТГ на 50% и повышает уровень ХС ЛВП на 10–30% [60, 61].



# Сравнение эффективности фенофибрата, статинов и эзетимиба

Механизм действия	Фенофибрат	Статины	Эзетимиб
		активирует работу клеточных PPAR $\alpha$ -рецепторов	ингибируют фермент ГМГ-КоА-редуктазу
Снижение концентрации ХС ЛНП	5 – 20%	18 – 55%	15 – 30%
Снижение уровня Триглицеридов	20 – 50%	7 – 20%	не изменяет
Повышение уровня ХС ЛВП	10 – 20%	5 – 15%	3 – 5%
Увеличение размеров частиц ЛНП	50%	нет	нет

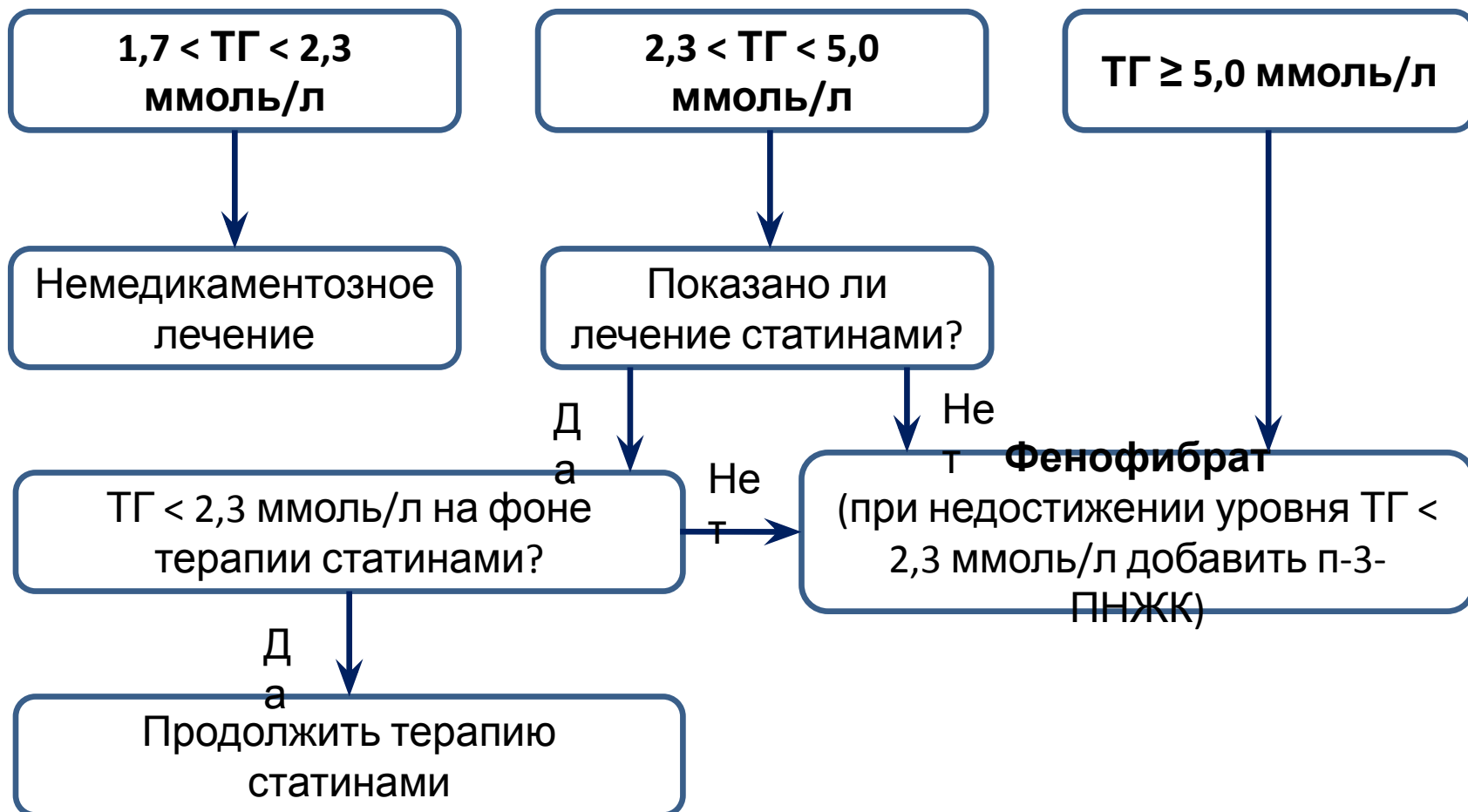
# Фенофибрат

- Помимо снижения уровня ТГ фенофибрат снижает:
  - концентрацию ***мочевой кислоты (!)*** в среднем на 25%,
  - фибриногена – на 21%,
  - С-реактивного белка – на 34% [60, 61].

# Рекомендации по лекарственной терапии гипертриглицеридемии

Рекомендации	класс	уровень
При уровне ТГ > 2,3 ммоль/л начать терапию статинами	I	B
С целью вторичной профилактики у пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП, но с ТГ > 2,3 ммоль/л, добавить фенофибрат	IIa	B
У больных высокого/очень высокого риска с ТГ 1,5–5,6 ммоль/л, несмотря на терапию статинами, добавить фенофибрат и при недостаточном эффекте или при непереносимости фенофибрата добавить n-3-ПНЖК 2 г × 2 раза в день	IIa	B
У больных высокого риска, достигших целевого уровня ХС ЛНП и ТГ > 2,3 ммоль/л, добавить фенофибрат; при его непереносимости добавить n-3-ПНЖК 2 г × 2 раза в день	IIa	C

# Алгоритм лечения ГТГ



# Рекомендации по коррекции ДЛП у больных СД

Рекомендации	класс	уровень
У пациентов с СД 2 типа очень высокого риска – снижение ХС ЛНП $\geq 50\%$ , целевой уровень ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л	I	A
У пациентов с СД 2 типа высокого риска – снижение ХС ЛНП $\geq 50\%$ , целевой уровень ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л	I	A
Статины рекомендованы при СД 1 типа лицам с высоким и очень высоким риском	I	A
Терапия статинами высокой интенсивности * рекомендована до начала комбинированной терапии	IIa	C

\* - *аторвастатин 40-80 мг, розувастатин 20-40*

*мг*

# Рекомендации по коррекции ДЛП у больных СД

Рекомендации	класс	уровень
Если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, рекомендовано к статину добавить эзетимиб	IIa	B
Терапия статинами не рекомендована пациенткам с СД и планируемой беременностью или не принимавшим контрацептивы	III	C
Терапия статинами может быть назначена пациентам с СД 1 типа и СД 2 типа $\leq 30$ лет с поражением органов-мишеней и/или уровнем ХС ЛНП $> 2,5$ ммоль/л	IIb	C

# Рекомендации по коррекции ДЛП у больных СД

Рекомендации	класс	уровень
Поскольку прямое измерение ХС ЛНП имеет ограничение, особенно при метаболическом синдроме, СД, гипертриглицеридемии, то в этих случаях целесообразно использовать показатель ХС неЛВП	I	C
ХС неЛВП или апоВ являются хорошими маркерами при метаболическом синдроме и СД и могут быть вторичной целью терапии	I	C
При ТГ 1,5–5,6 ммоль/л, несмотря на терапию статинами, добавить фенофибрат и при недостаточном эффекте или при непереносимости фенофибрата добавить n-3-ПНЖК по 2 г × 2 раза в день	Ila	B

## Оптимальные значения для дополнительных биохимических маркеров, позволяющих провести более точную оценку сердечно-сосудистого риска

Показатель	Уровни нормальных значений	Класс
ХС не-ЛВП	$\leq 2,6$ ммоль/л – для лиц высокого риска $\leq 2,2$ ммоль/л - для лиц очень высокого риска	IIa B
Апо В	$< 100$ мг/дл – для лиц высокого риска $< 80$ мг/дл – для лиц очень высокого риска	IIa B
Апо В / Апо А	$< 1,0$	IIa B
Лп-ФЛА2	$< 210$ нг/мл	IIb C
вчСРБ	$< 2,0$ г/л	IIa B



# **Эффективность и безопасность липидснижающей терапии при СД**

# Снижение риска осложнений у больных диабетом 2 типа

Стратегия	Осложнения	Снижение риска осложнений
Контроль липидов	Смертность от ИБС	↓ 36% <sup>1</sup>
	Основные осложнения ИБС	↓ 55% <sup>1</sup>
	Прочие осложнения атеросклероза	↓ 37% <sup>1</sup>
	Цереброваскулярные осложнения	↓ 62% <sup>1</sup>
Контроль АД	Сердечно-сосудистые заболевания	↓ 51% <sup>2</sup>
	Сердечная недостаточность	↓ 56% <sup>3</sup>
	Инсульт	↓ 44% <sup>3</sup>
	Смерть, связанная с диабетом	↓ 32% <sup>3</sup>
Контроль гликемии	Инфаркт миокарда	↓ 16% <sup>3</sup>

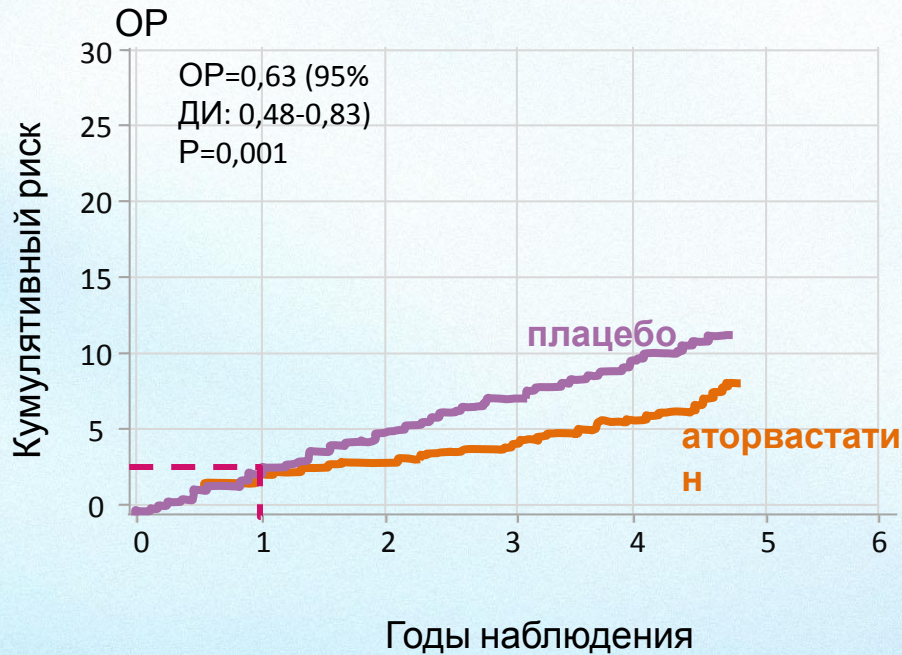
<sup>1</sup> – The 4S Study

<sup>2</sup> – Hypertension Optimal Treatment (HOT) Randomised Trial

<sup>3</sup> – UKPDS

# Терапия статинами снижает сердечно-сосудистый риск при СД

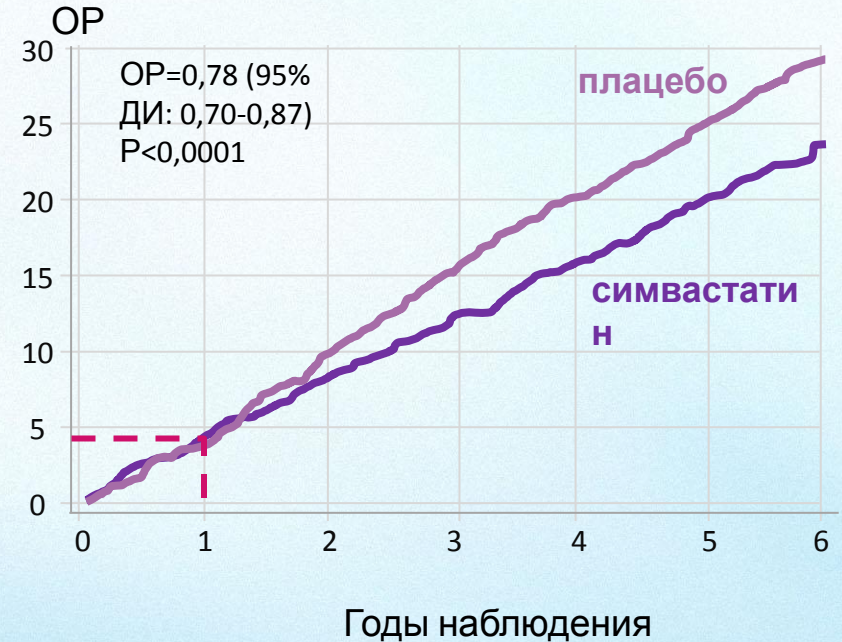
## CARDS<sup>1</sup>



**2838** пациентов с СД2 типа, без ИБС.

**Первичная конечная точка:**  
обострение ИБС, коронарная реваскуляризация, инсульт

## HPS<sup>2</sup>

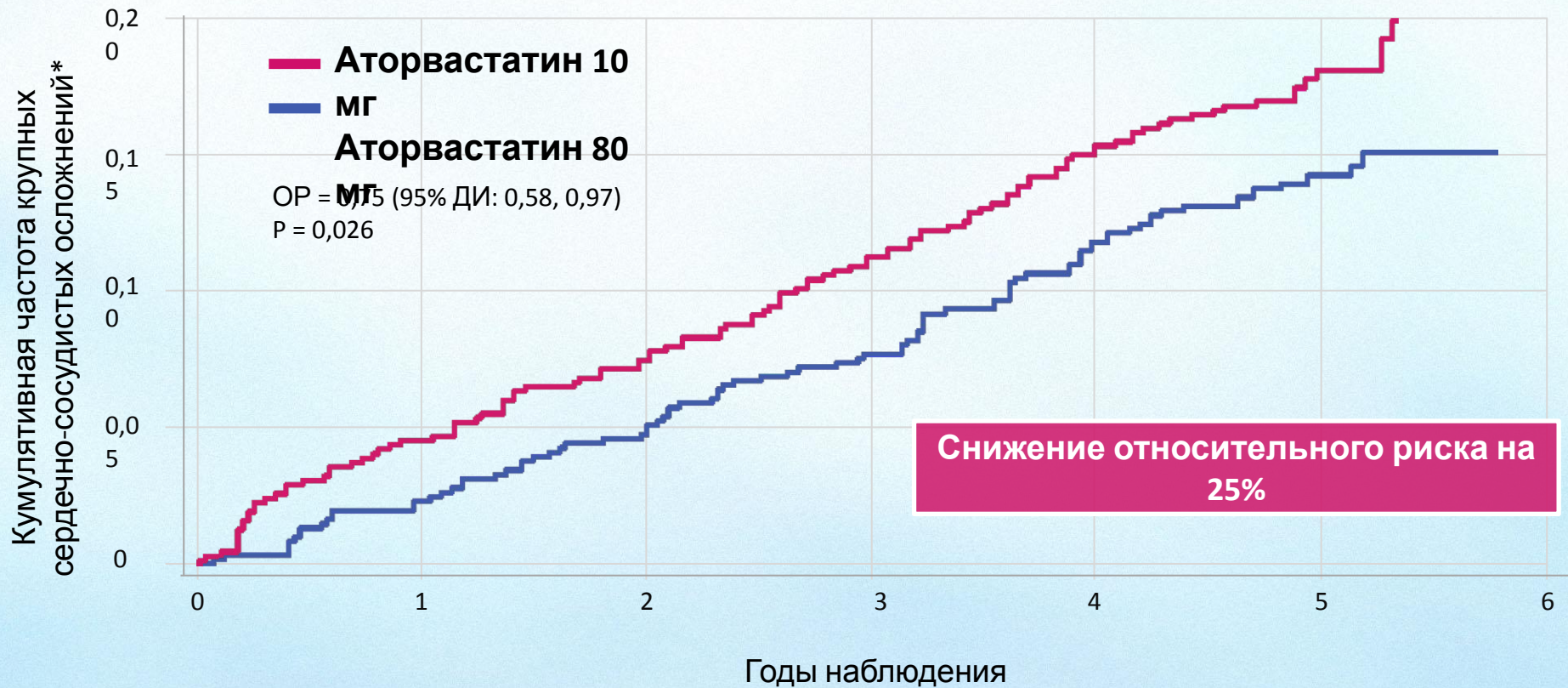


**5963** пациента с СД.

**Первичная конечная точка:**  
первое крупное коронарное или сосудистое событие

1. Colhoun HM et al. Lancet 2004;364:685-96.  
2. Heart Protection Study Collaborative Group. Lancet 2003;361:2005-16.

# Интенсивная терапия статинами лучше, чем терапия умеренными дозами у лиц с СД (TNT)<sup>1</sup>



1501 пациент с СД и ИБС.

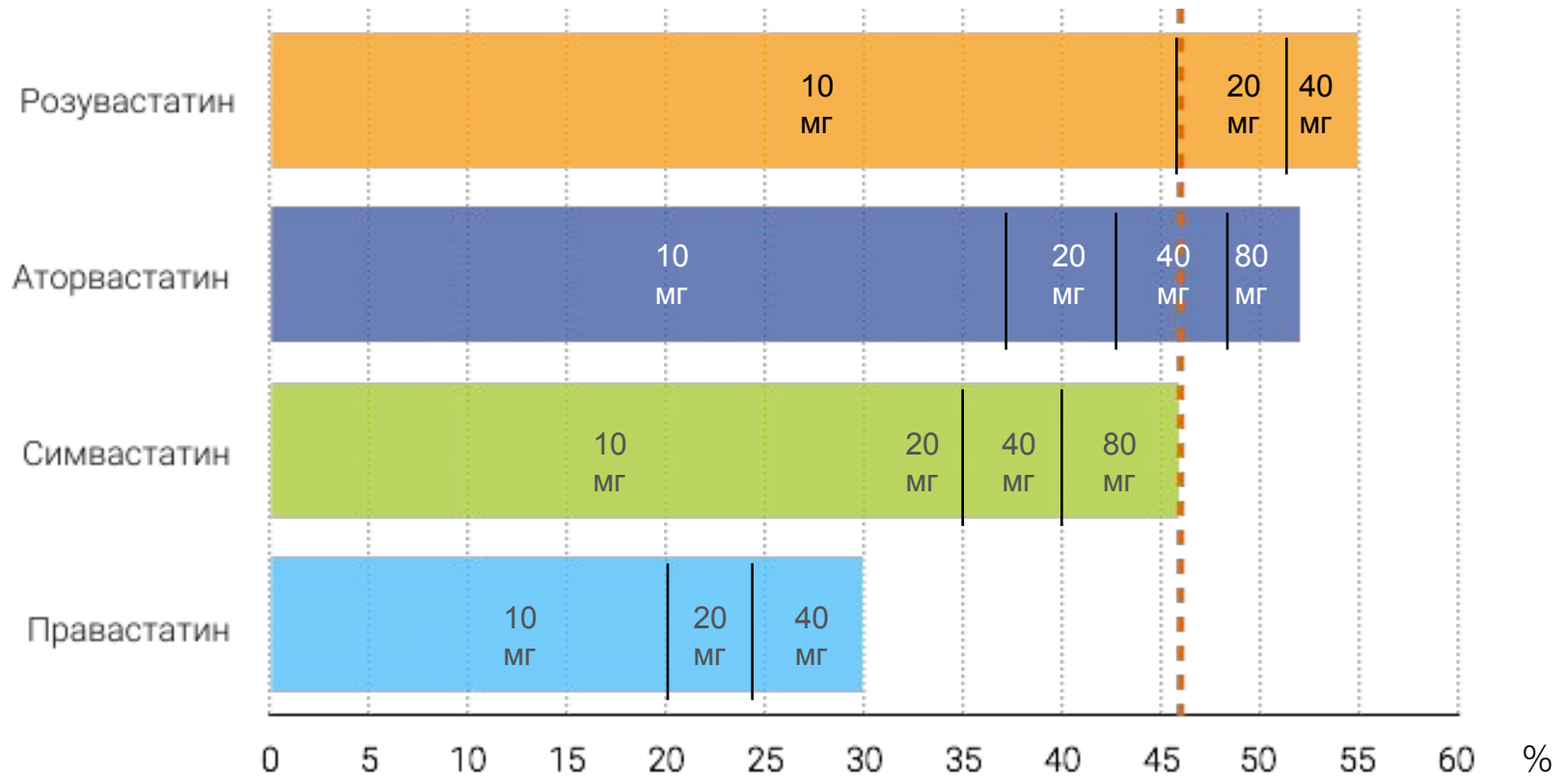
**Первичная конечная точка:** время до первого крупного сердечно-сосудистого события

\*Смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда, не связанный с процедурой, успешная реанимация после остановки сердца, фатальный и нефатальный инсульт.

TNT - Исследование Treating to New Target.

1. Shepherd J et al. Diabetes Care 2006;29:1220-6.

# Изменение уровня ХС ЛНП по сравнению с исходным (%)<sup>1</sup>



РОЗУВАСТАТИН 10 мг (-46% ХС ЛПНП)

1. JONES PH ET AL. // AM J CARDIOL, 2003; 92: 152-160.

# Фармакокинетический профиль статинов

Параметры	Розувастатин <sup>1</sup>	Аторвастатин <sup>2</sup>	Симвастатин <sup>3</sup>
Метаболизм Цитохром Р450	Не значительно	Значительно	Да
Пути выведения	Двойной (печень/почки)	Преимущ. печеночный	Двойной (печень/почки)
Период полувыведения (ч)	19	14	1,9
Биодоступность, %	20	14	< 5

## РОЗУВАСТАТИН

**нет клинически значимых фармакокинетических различий:**

**между молодыми и пожилыми ( > 65 лет);**

**между мужчинами и женщинами;**

**у здоровых и пациентов с со сниженной функцией почек (> 30 мл/мин/1,73м<sub>3</sub>)**

# Результаты МЕТЕОР – профиль безопасности

## Категория пациентов:

984 пациента без ИБС с относительно низким риском развития атеросклероза

## Продолжительность терапии:

2 года

	Розувастатин 40 мг/сутки	Плацебо
<b>Миалгия</b>	12,7%	12,1%
<b>Рабдомиолиз</b>	0	0
<b>Повышение АЛТ&gt;3ВГН*</b>	1,0%	0%
<b>Протеинурия</b>	0,0%	1,1%

1. Адаптировано из: CROUSE J.R. ET AL. METEOR STUDY GROUP. EFFECT OF ROSUVASTATIN ON PROGRESSION OF CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS IN LOW-RISK INDIVIDUALS WITH SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS: THE METEOR TRIAL. JAMA 2007; 297:1344–1353.

\* ВГН-верхняя граница нормы

## **Формы выпуска**

**Таблетки 10 мг:**

продолговатые,  
двойковыпуклые таблетки с  
риской, покрытые плёночной  
оболочкой светло-розового  
цвета

**Таблетки 20 мг:**

продолговатые,  
двойковыпуклые таблетки,  
покрытые плёночной  
оболочкой розового цвета

**Таблетки 40 мг:**

продолговатые,  
двойковыпуклые таблетки,  
покрытые плёночной  
оболочкой темно-розового  
цвета



Рег.уд. ЛП-001704



# ODYSSEY

– программа клинических исследований алирокумаба III фазы

# Программа клинических исследования III фазы ODYSSEY (16 клинических исследований)

16 глобальных исследований 3 фазы >23 500 пациентов в >2000

ГеСГХС	Высокий сердечно-сосудистый риск			
В дополнение к максимально переносимой дозе статинов	В дополнение к максимально переносимой дозе статинов	В дополнение к типичной дозе статинов	Без терапии статинами	Непереносимость статинов
 <b>FH I</b> n= 488 (43) 18 мес.; 75/150 мг	 <b>COMBO I</b> n= 318 12 мес.; 75/150 мг	 <b>OPTION I</b> n= 355 6 мес.; 75/150 мг	 <b>MONO</b> n= 103 6 мес.; 75/150 мг	 <b>ALTERNATIVE</b> n= 314 6 мес.; 75/150 мг
 <b>FH II</b> n= 249 18 мес.; 75/150 мг	 <b>COMBO II</b> n= 720 (149) 24 мес.; 75/150 мг	 <b>OPTION II</b> n= 305 6 мес.; 75/150 мг		 <b>CHOICE II</b> n= 233 6 мес.; 150x1/150x2 мг
 <b>HIGH FH</b> n= 107 (29) 18 мес.; 150 мг	 <b>CHOICE I</b> n= 803 12 мес.; 300x1/150x2мг			
 <b>LONG TERM</b> n= 2341 (28) 18 мес.; 150 мг				
 <b>OLE</b> n≥ 1 000 (39); 30 мес.	<b>OUTCOMES</b> n≥ 18 000 (1 102); 64 мес.; 75/150 мг			
 <b>JAPAN</b> n= 216				
 <b>ESCAPE</b> n= 83 18 мес.; 150 мг				

 - ожидаемые результаты получены, данные

# В 10 клинических исследованиях III фазы ODYSSEY рандомизировано 5296 пациентов<sup>1</sup> (большинство получали максимально переносимые дозы статинов)

97%

пациентов имели высокий сердечно-сосудистый риск

64%

пациентов с ИБС в анамнезе

34%

пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе

45%

Пациентов с реваскуляризацией в анамнезе

31%

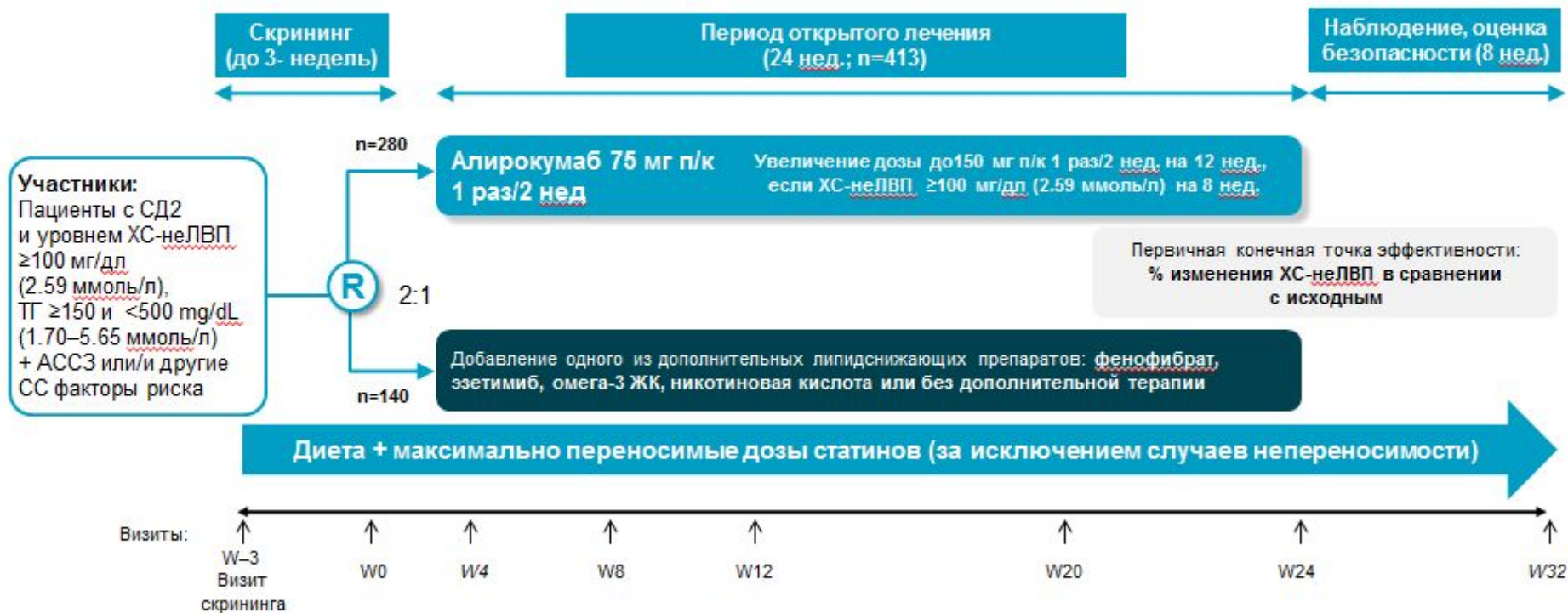
пациентов с сахарным диабетом

10 исследований 3 фазы: <sup>1</sup>

- 5 исследований с плацебо-контролем
- 5 исследований с контролем эзетимибом
- 3188 пациентов рандомизированы в группу терапии алирокумабом

\*Категории пациентов могут перекрываться.

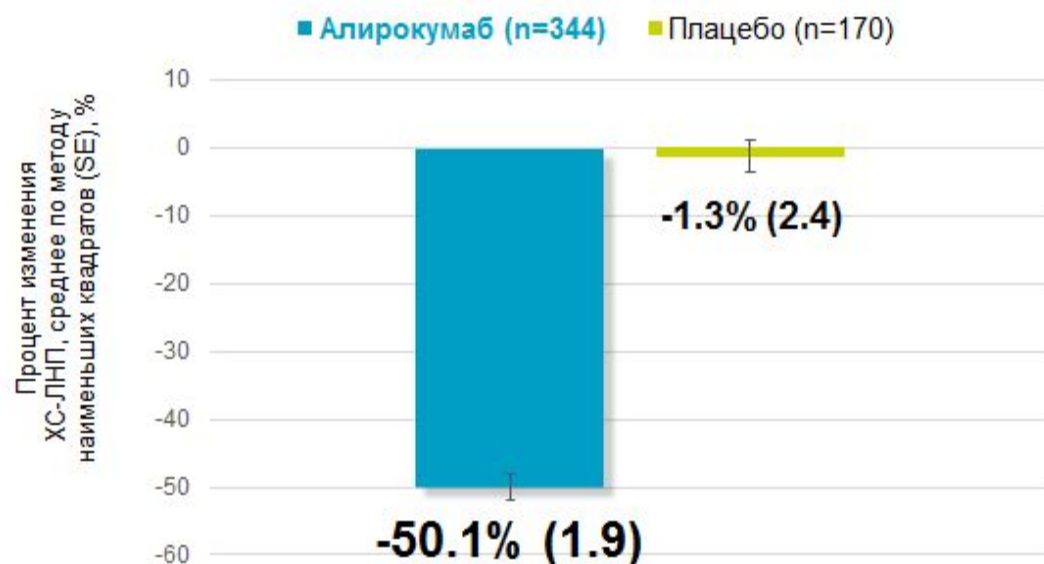
# Алирокумаб в сравнении с другой «нестатиновой» липидснижающей терапией у пациентов с СД2 и смешанной дислипидемией (ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA)



Рандомизация стратифицировалась в соответствии с препаратом, выбранным для дополнительной пероральной липидснижающей терапии; АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; СД – сахарный диабет; ХС-нелВП – холестерин липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности; СС – сердечно-сосудистый. 1. Müller-Wieland D., et al. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16: 70. 2. Kausik K, Ray, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2018; doi:10.1111/dom.13257 доступ от 19.02.2018.

# Добавление алирокумаба к пероральной липидснижающей терапии\* позволяет значительно снижать уровень ХС-ЛНП у пациентов с СД1 и СД2, получающих инсулинотерапию

Первичная конечная точка эффективности: процент изменения ХС-ЛНП от исходного к 24-й неделе

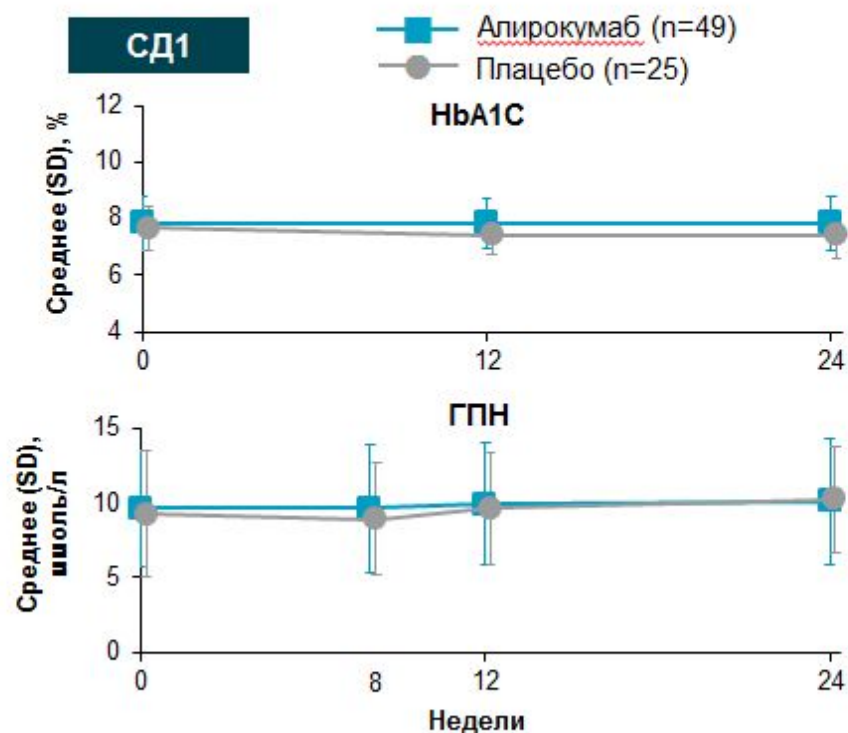
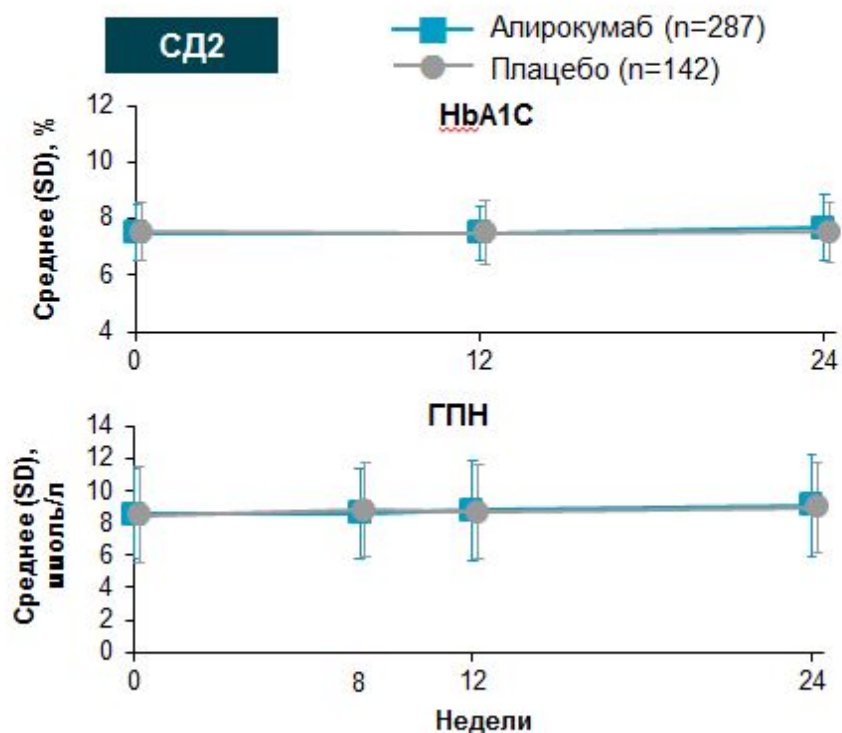


Средняя разница (SE) vs. плацебо:  
-48.8% (2.4%),  $p < 0.0001$

Увеличение дозы алирокумаба с 75 мг до 150 мг 1 раз в 2 недели потребовалось у 22,6% пациентов в общей популяции

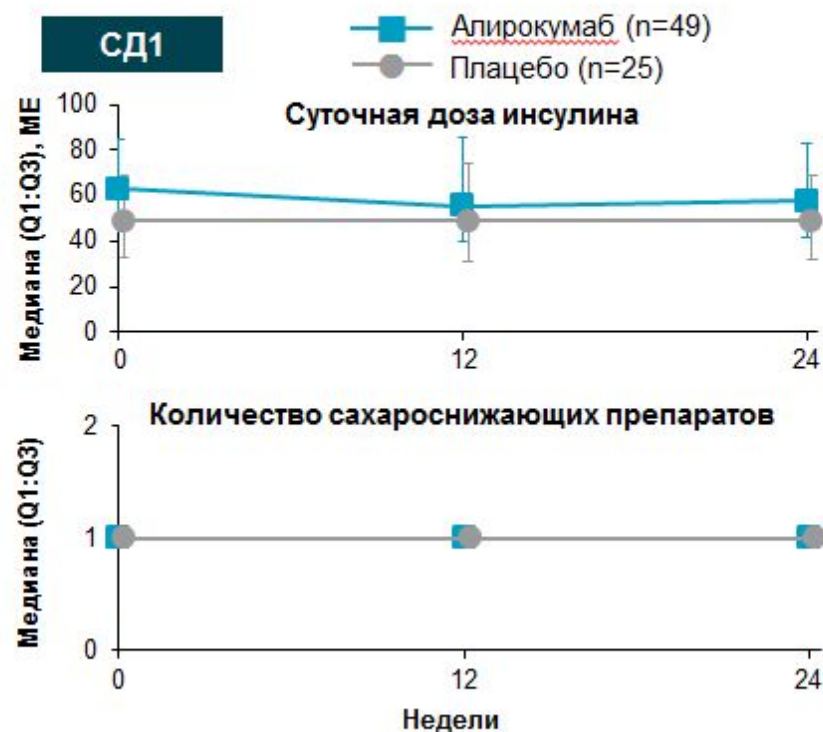
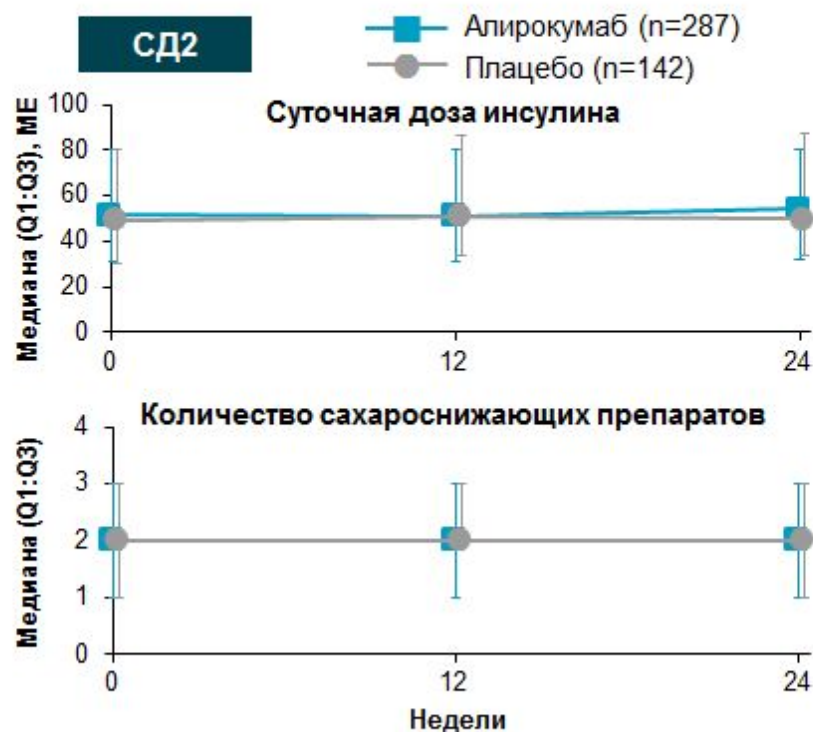
ITT анализ – анализ в соответствии с назначенным лечением; SE – стандартная ошибка; \*Максимально переносимые дозы статинов ± другая липидснижающая терапия, включались также пациенты с непереносимостью статинов; СД – сахарный диабет; ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности. Leiter L.A., Cariou B et al., Diabetes Obes Metab. 2017 Sep 14. doi: 10.1111/dom.13114. [Epub ahead of print]

# Отсутствие значимых изменений показателей гликированного гемоглобина и глюкозы крови натощак на фоне терапии алирокумабом



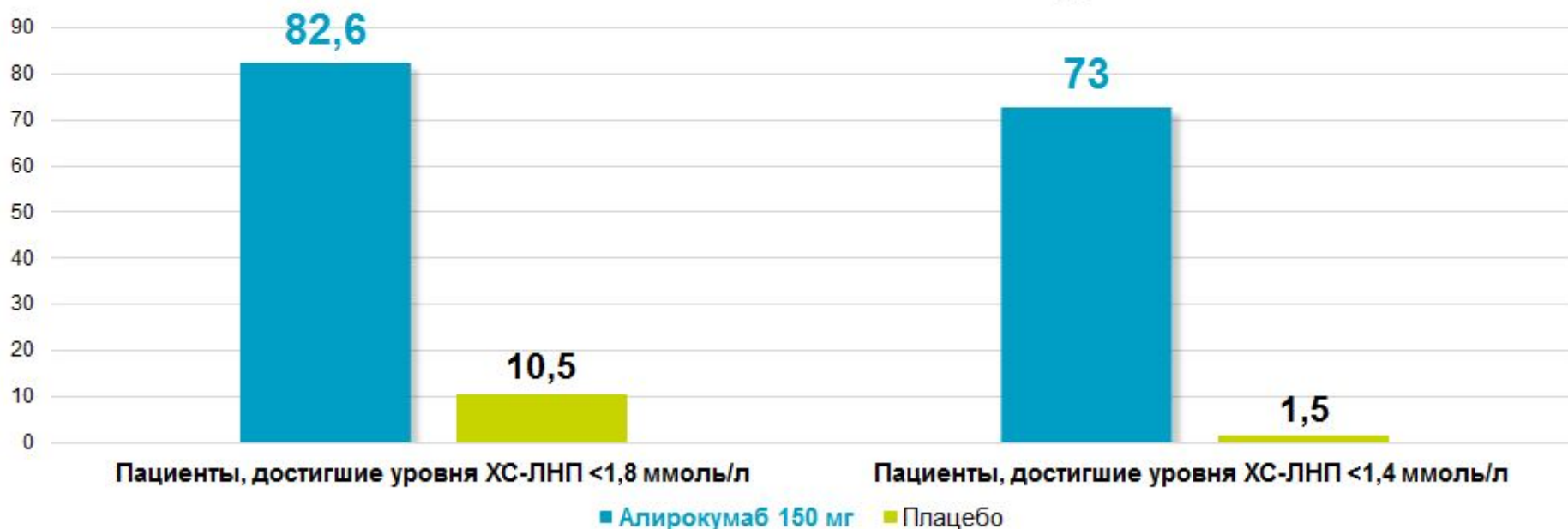
ГПН – глюкоза плазмы натощак; НbA1C – гликированный гемоглобин; SD – стандартное отклонение; СД – сахарный диабет. Leiter L.A., Cariou Bet al., *Diabetes Obes Metab.* 2017 Sep 14. doi: 10.1111/dom.13114. [Epub ahead of print]

# Отсутствие значимых изменений в дозе инсулина и количестве сахароснижающих препаратов на фоне терапии алирокумабом



# Возможности алирокумаба в достижении целей терапии у пациентов с АССЗ и сопутствующим сахарным диабетом

Данные объединённого анализа 9 исследований 3 фазы алирокумаба  
Пациенты с АССЗ и СД, достигшие целевого уровня ХС-ЛНП



АССЗ атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; СД – сахарный диабет; ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности. Ganda O.P., et al. Efficacy and safety of alirocumab among individuals with diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease in the ODYSSEY phase 3 trials // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2018.



# Алирокумаб (Пралуэнт) показан в том числе у пациентов со смешанной дислипидемией

## Показания к применению

### Первичная гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия

Препарат Пралуэнт показан взрослым пациентам для лечения первичной гиперхолестеринемии (несемейной гиперхолестеринемии и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемии, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общего-ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПнеВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛП<sub>а</sub>) и повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1):

# Пациенты с хронической болезнью почек

- У пациентов с ХБП и установленным ССЗ гораздо более высокий уровень смертности по сравнению с пациентами с ССЗ и нормальной функцией почек. Очевидно, что пациенты с ХБП имеют высокий (ХБП 3-й стадии) или очень высокий (ХБП 4–5 или на диализе) ССР. В исследовании SHARP комбинированная терапия симвастатином и эзетимибом у лиц с ХБП стадий 3а-5 снижала риск развития ССО (коронарная смерть, ИМ, ишемический инсульт или реваскуляризация) по сравнению с плацебо [87]

# Пациенты с хронической болезнью почек

- На начальных стадиях ХБП уровни ТГ обычно повышены, а уровни ХС ЛВП снижены; преобладают подклассы мелких плотных частиц ЛНП. Исследования показывают, что почки также играют значительную роль в катаболизме Лп(а). Концентрация Лп(а) в крови увеличивается в связи с заболеванием почек и может снижаться после трансплантации почки или ремиссии нефротического заболевания.

***Основные причины ХБП –  
Гипертоническая болезнь и СД!***

# Адаптация рекомендаций по ведению пациентов с нарушениями липидного обмена при ХБП

Рекомендации	класс	Уровень
Пациенты с ХБП 3–5 стадий имеют высокий или очень высокий ССР	I	A
Использование статинов или комбинации статин/эзетимиб рекомендуется у пациентов ХБП 3–5 стадий, не находящихся на гемодиализе	I	A
У пациентов, уже получающих статины, эзетимиб или комбинацию статин/эзетимиб и направленных на хронический гемодиализ, не рекомендуется прерывать проводимую терапию	IIa	C
У пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе и не имеющих АССЗ, начинать терапию статинами не рекомендуется	III	A

*Примечания: ХБП – хроническая болезнь почек; АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; ССР – сердечно-сосудистый риск.*

# Липидснижающая терапия при ИМпСТ – 2020

Рекомендации	класс	уровень
<p>У пациентов, перенесших ИМпСТ, рекомендуется поддерживать уровень ХС ЛНП &lt; 1,4 ммоль/л и добиваться его снижения как минимум на 50% от исходных значений ХС ЛНП для обеспечения максимального эффекта по снижению риска повторных ишемических событий.</p>	I	A
<p><b>Комментарий:</b> <i>Рекомендуется определить уровень ХС ЛНП в крови через 4–6 недель после начала лечения для оценки эффективности терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, определения необходимости увеличения его дозы и/или добавления гиполипидемических препаратов с другим механизмом действия (эзетемиб и/или ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9).</i></p>		
<p>Если у пациента после ИМпСТ при использовании максимально переносимой дозы ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы концентрация ХС ЛНП в крови остаётся повышенной, рекомендуется добавить к ингибитору ГМГ-КоА-редуктазы эзетемиб для дополнительного снижения уровня ХС ЛНП в крови и риска ишемических событий.</p>	IIa	B

# Липидснижающая терапия при ИМпСТ - 2020

Рекомендации	класс	уровень
<p>Если у пациента после ИМпСТ при использовании максимально переносимой дозы ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с эзетимибом концентрация ХС ЛПН в крови остаётся повышенной, рекомендуется добавить препарат из группы блокаторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (<b>алирокумаб</b> или <b>эволокумаб</b>) для дополнительного снижения уровня ХС ЛПН в крови и риска ишемических событий</p>	I	B
<p><b>Комментарий:</b> <i>если на фоне терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в максимально переносимых дозах уровень холестерина ЛПНП остается значительно повышенным (&gt;2,5ммоль/л), можно рассмотреть блокаторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 без предварительного применения эзетимиба.</i></p>		
<p>У пациентов после ИМпСТ с непереносимостью ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы для достижения целевых значений холестерина ЛПНП рекомендуется использовать эзетимиб и/или препарат из группы блокаторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (<b>алирокумаб</b> или</p>	IIb	B

# Семейная гиперхолестеринемия (СГХС)

- СГХС – это **наследственное** аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутациями генов, регулирующих экспрессию рецепторов к ЛНП (LDLR), апобелка В100 (APOB), профермента PCSK9 (PCSK9), сопровождающееся **стойким повышением уровня ХС ЛНП и ранним развитием атеросклероза**. Заболевание проявляется в виде двух форм – гетерозиготной и гомозиготной [73].
- В диагностике гетерозиготной СГХС целесообразно руководствоваться критериями, предложенными голландскими экспертами.

# Наследственные дислипидемии (наиболее частые)

Дислипидемия	Дефект гена	Повышение липидов или липопротеидов	Клинические признаки	Встречаемость
Семейная гиперхолестеринемия (СГХС)	LDLR, PCSK9, APOB	ХС ЛНП (фенотип IIa)	Ксантоматоз сухожилий, ранний атеросклероз	1/250 гетерозиготная 1/300 000 гомозиготная
Семейная комбинированная гиперлипидемия	Модифицирующие гены	ХС ЛНП, ЛОНП (фенотип IIb)	-	1/200
Наследственный дефицит печеночной липазы	Печеночная липаза	Ремнанты ЛОНП (ЛПП)	Ранний атеросклероз, панкреатиты	1/10 000
Семейная дисбеталипопротеи	APOE	Хиломикроны,	Пальмарные и тубуло-эруптивные ксантомы, НОА, РКО, РДА – 2020	1/10 000



# Голландские диагностические критерии гетерозиготной СГХС

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

# Голландские диагностические критерии гетерозиготной СГХС

Критерий	баллы
<b>4. Уровень ХС ЛНП</b>	
> 8,5 ммоль/л	8
6,5 – 8,4 ммоль/л	5
4,9 – 6,4 ммоль/л	3
4,0 – 4,8 ммоль/л	1
<b>5. Анализ ДНК</b>	
Функциональная мутация генов LDLR, APOB или PCSK9	8
<b>Диагноз ставится на основании суммы баллов:</b>	
«определенная» СГХС – > 8 баллов	
«предположительная» ИЛИ «вероятная» СГХС – 6–8 баллов	
«возможная» СГХС – 3–5 баллов	

# Рекомендации по выявлению гетерозиготной СГХС

Рекомендации	класс	уровень
Наличие СГХС следует заподозрить в случае развития ССЗ у мужчин моложе 50 лет и женщин моложе 55 лет при наличии в семье случаев раннего развития ССЗ, сухожильных ксантом или у пациентов с существенно повышенным уровнем ХС ЛНП (у взрослых > 5 ммоль/л, у детей > 4 ммоль/л) при наличии СГХС у родственников 1-й линии	I	C
Рекомендуется подтверждать диагноз клиническими критериями и при возможности – результатами генетического анализа	I	C
При выявлении случая гетерозиготной СГХС показано проведение каскадного скрининга	I	C

# Рекомендации по лечению гетерозиготной СГХС

Рекомендации	класс	уровень
В случае наличия СГХС и АССЗ (очень высокий риск) – снизить ХС ЛНП $\geq 50\%$ , целевой уровень ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л	I	C
Лечение ингибиторами PCSK9 рекомендуется у пациентов очень высокого риска с СГХС, если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут на максимально переносимых дозах статина в комбинации с эзетимибом	I	C
Дети с СГХС должны соблюдать диету с низким содержанием насыщенных жиров, медикаментозную терапию следует начинать в возрасте старше 8–10 лет. Целевой уровень ХС ЛНП при этом – $< 3,5$ ммоль/л	IIa	C

*Примечания: СГХС – семейная гиперхолестеринемия; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; PCSK9 – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9; ИБС –*

*ишемическая болезнь сердца; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ФР – факторы риска.*

# Медикаментозное лечение СГХС у взрослых

- Целью терапии СГХС является достижение уровня ХС ЛНП  $< 1,4$  ммоль/л при наличии ИБС, СД, или атеросклероза сонных или периферических артерий (наличие АСБ со стенозом  $> 50\%$ ) и  $< 1,8$  ммоль/л при их отсутствии.
- Взрослым пациентам рекомендуется назначать терапию статинами высокой интенсивности: аторвастатин 80 мг/сут или розувастатин 40 мг/сут.
- У лиц старше 18 лет с гетерозиготной СГХС при недостаточной эффективности статинов в максимально переносимых дозах рекомендуется добавить эзетимиб 10 мг.

# Медикаментозное лечение СГХС у взрослых

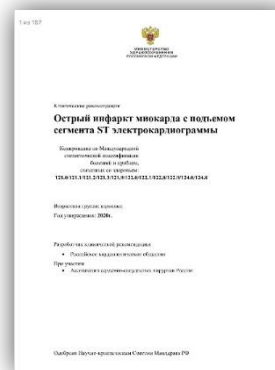
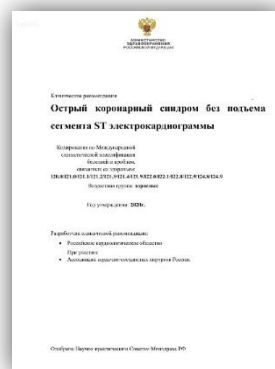
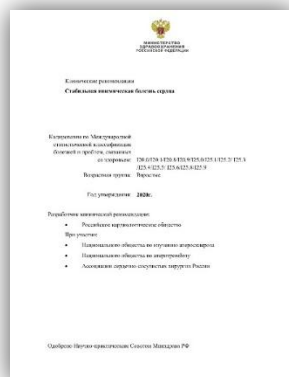
- Если и в этом случае не удастся достичь целевого уровня ХС ЛНП или его снижения на 50% от исходного значения, рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении ингибиторов PCSK9 (эволокумаб 140 мг п/к каждые 2 недели или 420 мг один раз в месяц или алирокумаб 75/150 мг п/к каждые 2 недели, или 300 мг один раз в месяц)
- На данный момент доступен для лечения пациентов в г. Челябинске ингибитор PCSK9 – алирокумаб (**Пралуент**)

# Медикаментозная терапия СГХС у детей

- Медикаментозную гиполипидемическую терапию у детей с СГХС следует начинать с 8–10-летнего возраста на фоне соблюдения низкожировой диеты. Рекомендуемый целевой уровень ХС ЛНП у детей 8–10 лет –  $< 4,0$  ммоль/л, у детей старше 10 лет –  $< 3,5$  ммоль/л.
- Начинать медикаментозную терапию следует с назначения статинов в низких дозах, постепенно титруя их до оптимальных доз. Клинические исследования подтвердили безопасность и эффективность лечения детей статинами.

# Алирокумаб (Пралуэнт) включён в клинические рекомендации по

1. Семейной гиперхолестеринемии;
2. Стабильной ИБС;
- 3, 4. ОКС с подъёмом и без подъёма ST,
5. СД 2 типа у взрослых



Клинические рекомендации опубликованы на сайте Рубрикаторе клинических рекомендаций <http://cr.rosminzdrav.ru/#/>

При этом назначения лекарственных препаратов осуществляется на основе Инструкции по медицинскому применению

Электронный источник, <http://cr.rosminzdrav.ru/#/>



# Статус лекарственного препарата Алирокумаб 75 мг/мл; 150 мг/мл



- ✓ • Препарат включен в перечень ЖНВЛП (общий перечень ЖНВЛП и ОНЛС)
- ✓ • Каналы обеспечения Алирокумабом:
  - ОНЛС,
  - РЛО (Приказ №758-П от 29.12.2020г.);
  - Территориальная программа профилактики развития ССЗ и ССО на территории Челябинской области - Приказ №726;
  - КСГ "Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов" (st36.003 и ds36.004) на 2021 год
- ✓ • Зарегистрированная цена на ГРЛС:
  - Алирокумаб, раствор для подкожного введения, 75мг /мл, 1 мл – шприц в шприц-ручке (2) – пачка картонная – 26600.00 руб без НДС. Количество в потреб. упаковке – 2 шриц-ручки
  - Алирокумаб, раствор для подкожного введения, 150 мг/мл, 1 мл – шприц в шприц-ручке (2) – пачка картонная – 26600.00 руб без НДС . Количество в потреб. упаковке – 2 шриц-ручки

Включен в Национальные клинические рекомендации, одобренные Научно-практическим советом

# **Липидные кабинеты для подтверждения необходимости назначения ингибиторов PCK9**

## **1. Челябинский Областной Кардиологический диспансер.**

Адрес: г. Челябинск, ул. Можайского, 34, липидный кабинет №110

Липидный кабинет, Супрун Ирина Петровна

Телефон: 8(351) 772-48-45, 8(351) 200-42-80

## **2. Поликлиника Челябинская областная Клиническая Больница.**

Г. Челябинск, ул. Воровского, 70

Липидный кабинет, Синельникова Татьяна Петровна.

Телефон: 8(351) 729-92-26

## **3. Поликлиника Клиники ЮУГМУ**

Г. Челябинск, Черкасская, 2, корпус 2, кабинет 321

Липидный кабинет, Ярушина Екатерина Витальевна.

Телефон: 8(351) 217-35-05

# Критерии направления пациента на консультацию в липидный кабинет

- Дислипидемия (при уровне общего холестерина сыворотки (плазмы) крови более 8,0 ммоль/л и/или холестерина липопротеидов низкой плотности сыворотки (плазмы) крови > 4,9 ммоль/л);
- Пациенты с гипертриглицеридемией при уровне триглицеридов сыворотки (плазмы) крови > 5 ммоль/л;
- Ранний индивидуальный анамнез (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет) сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом (ИБС, атеротромботический ишемический инсульт, ТИА, периферический атеросклероз с бляшками, стенозирующими просвет сосуда  $\geq 50\%$ );
- Выявленный отягощённый анамнез (наличие прямых родственников с ранней (моложе 40 лет) ИБС, артериальной гипертонией, диабетом);

**Спасибо за внимание!**