

Возможности липидснижающей терапии в улучшении прогноза у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом: роль ингибиторов PCSK9

Галстян Г. Р.¹, Галявич А. С.², Гринева Е. Н.³, Гуревич В. С.^{4,5}, Ежов М. В.⁶, Калашников В. Ю.¹, Карпов Ю. А.⁶, Мкртумян А. М.⁷, Недогода С. В.⁸, Смоленская О. Г.⁹, Шляхто Е. В.³, Яковлев А. Н.³

Резолюция Российского научного экспертного совета принята 28 сентября 2018 г, г. Москва.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):103–106
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-103-106>

Ключевые слова: ингибиторы PCSK9, сахарный диабет, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, холестерин липопротеинов низкой плотности.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ³ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург; ⁵ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург; ⁶ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва; ⁷ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва; ⁸ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград; ⁹ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия.

Галстян Г. Р. — д.м.н., профессор, зав. отделением диабетической стопы, ORCID: 0000-0001-6581-4521, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Гринева Е. Н. — д.м.н., профессор, директор Института эндокринологии, ORCID: 0000-0003-0042-76808, Гуревич В. С. — д.м.н., профессор, зав. отделом атеросклероза Центра "Кардиология", профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID:

0000-0002-6815-444X, Ежов М. В.* — д.м.н., в.н.с. отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Калашников В. Ю. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. отделом кардиологии и сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-5573-0754, Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ORCID: 0000-0003-1480-0458, Мкртумян А. М. — зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии, заслуженный врач РФ, ORCID: 0000-0003-1316-5245, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Смоленская О. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, ORCID: 0000-0002-0705-6651, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, член Президиума РАН, Заслуженный деятель науки РФ, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Яковлев А. Н. — к.м.н., зав. НИЛ острого коронарного синдрома, ORCID: 0000-0001-5656-3978.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 marat_ezhov@mail.ru

СД — сахарный диабет, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин тип 9, ОНЛС — обеспечение необходимыми лекарственными средствами, КСГ — клинко-статистическая группа, ИБС — ишемическая болезнь сердца, АКШ — ортокоронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 01.10.2018

Рецензия получена 15.10.2018

Принята к публикации 29.10.2018



Lipid-lowering treatment in the improvement of outcomes in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and diabetes mellitus: the role of PCSK9 inhibitors

Galstyan G. R.¹, Galyavich A. S.², Grineva E. N.³, Gurevich V. S.^{4,5}, Ezhov M. V.⁶, Kalashnikov V. Yu.¹, Karpov Yu. A.⁶, Mkrtyumyan A. M.⁷, Nedogoda S. V.⁸, Smolenskaya O. G.⁹, Shlyakhto E. V.³, Yakovlev A. N.³

The resolution of Russian scientific expert council was adopted on September 28, 2018, Moscow.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):103–106
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-103-106>

Key words: PCSK9 inhibitors, diabetes mellitus, atherosclerotic cardiovascular diseases, low-density lipoprotein cholesterol.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow; ²Kazan State Medical University, Kazan; ³Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ⁴St. Petersburg State University, St. Petersburg; ⁵I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; ⁶National Medical Research

Center of Cardiology of the Ministry of Health, Moscow; ⁷A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine, Moscow; ⁸Volgograd State Medical University, Volgograd; ⁹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

Galstyan G. R. ORCID: 0000-0001-6581-4521, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Grineva E. N. ORCID: 0000-0003-0042-76808, Gurevich V. S. ORCID: 0000-0002-6815-444X, Ezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Kalashnikov V. Yu. ORCID: 0000-0001-5573-0754, Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Mkrtyumyan A. M. ORCID: 0000-0003-1316-5245, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Smolenskaya O. G. ORCID: 0000-0002-0705-6651, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Yakovlev A. N. ORCID: 0000-0001-5656-3978.

Received: 01.10.2018 **Revision Received:** 15.10.2018 **Accepted:** 29.10.2018

1. Пациенты с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) и сахарным диабетом (СД) относятся к категории очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Критически важным компонентом многофакторного подхода к ведению таких пациентов является адекватная липидснижающая терапия [1-5].

2. Коррекция дислипидемии с достижением целевых уровней показателей липидного обмена у пациентов с АССЗ и СД является в равной степени задачей как кардиолога, так и эндокринолога, в зависимости от того, какой специалист в данный момент наблюдает пациента [5, 6]. Для совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с АССЗ и СД и максимального использования потенциала липидснижающей терапии в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у таких пациентов необходимо:

а. Создание единого для эндокринологов и кардиологов протокола коррекции дислипидемии у пациентов с АССЗ и СД, в котором должны быть отражены следующие ключевые моменты:

- В качестве основного целевого показателя при коррекции дислипидемии у пациентов с АССЗ и СД следует рассматривать в первую очередь, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) [1, 5];

- Рекомендуется достижение целевых уровней ХС ЛНП $<1,5$ ммоль/л у всех пациентов с АССЗ и СД [4, 5];

- Контроль уровня ХС ЛНП для оценки эффективности проводимого лечения, следует осуществлять через 4-6 недель после назначения/изменения липидснижающей терапии [5];

- Триглицериды и холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) не следует рассматривать как первичные самостоятельные цели липидснижающей терапии у пациентов с АССЗ и СД [1, 4];

- Фибраты не должны рассматриваться как препараты первой линии при коррекции дислипидемии у пациентов с АССЗ и СД [1, 5];

- Для успешной коррекции дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом обязательным условием является достижение индивидуальных целевых уровней гликированного гемоглобина, в противном случае необходимо направление пациента на консультацию эндокринолога для оптимизации антидиабетической терапии [6].

б. Внесение в действующие клинические рекомендации по ведению пациентов с АССЗ и СД показателей оценки качества липидснижающей терапии на амбулаторном этапе, в частности, таких критериев как достижение целевых уровней ХС ЛНП и необходимости документирования действий врача по оптимизации терапии при недостижении целевых цифр.

с. Включение показателей достижения целевых уровней ХС ЛНП крови в Межведомственную Стра-

тегию формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025г, государственную программу Российской Федерации “Развитие здравоохранения”, а также в региональные программы “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” в рамках реализации Федерального проекта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”.

д. Продолжение развития сети липидных центров/кабинетов, которые должны выступать в качестве центров экспертизы для пациентов, у которых стандартная липидснижающая терапия не позволяет добиться целей и/или при подозрении на сложные наследственные атерогенные нарушения липидного обмена. В качестве критериев направления в липидные центры/кабинеты следует рассматривать критерии, предложенные ранее в “Методических рекомендациях по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах РФ” (см. ниже) [7].

3. Применение ингибиторов PCSK9, как дополнение к терапии статинами, а, в случае непереносимости последних, как альтернативное лечение, позволяет более эффективно достигать целей липидснижающей терапии и тем самым может способствовать улучшению прогноза у пациентов с АССЗ и СД [8-11]. На основании анализа имеющихся на сегодняшний день данных, эксперты пришли к заключению, что наибольшие преимущества от назначения ингибиторов PCSK9 в отношении снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности могут получить пациенты с АССЗ и СД, имеющие значительно повышенные уровни ХС ЛНП ($\geq 2,6$ ммоль/л), несмотря на проводимую терапию статинами в максимально переносимых дозах [9-13]. В то же время, в соответствии с действующими российскими рекомендациями терапия ингибиторами PCSK9 может быть рассмотрена также у некоторых пациентов с сохраняющимся уровнем ХС ЛНП $\geq 1,5$ ммоль/л на фоне терапии статинами в максимально переносимых дозах \pm другая липид-модифицирующая терапия [5].

4. При решении вопросов обеспечения пациентов с АССЗ и СД ингибиторами PCSK9 в настоящее время одним из работающих механизмов является адресная помощь на основании решения врачебной комиссии за счет средств субъекта РФ. Ингибиторы PCSK9 включены в проект перечня ОНЛС на 2019г [14]. Таким образом, после вступления в силу данного перечня, начиная с 2019г, пациенты с установленной инвалидностью будут иметь право на получение государственной социальной помощи лекарственными препаратами из группы ингибиторов PCSK9 за счет средств федерального бюджета. В то же время, учитывая масштаб проблемы, остро стоит

вопрос разработки других путей обеспечения пациентов, к которым следует прежде всего отнести:

- Модификация существующей на сегодняшний день КСГ № 34 для дневного стационара “Лечение наследственных атерогенных нарушений липидного обмена с применением методов афереза (липидная фильтрация, аффинная и иммуносорбция липопротеидов) в случае отсутствия эффективности базисной терапии” с включением иммунобиологической терапии, что является обоснованным как с клинической [15], так и с фармакоэкономической точек зрения [16].

- Создание специальной клинико-статистической группы для пациентов с АССЗ и дополнительными факторами, повышающими степень риска (семейная гиперхолестеринемия, сахарный диабет, быстропрогрессирующее течение атеросклероза, тяжелые и/или распространенные формы атеросклероза, непереносимость статинов) с присвоением коэффициента затратоемкости, учитывающего стоимость лечения ингибиторами PCSK9 для оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования в дневных стационарах.

- Создание региональных и/или целевых программ по профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АССЗ и СД.

5. В целом для принятия решения об обеспечении ингибиторами PCSK9 пациентов с АССЗ, эксперты рекомендуют использовать следующие критерии [17]:

1) Наличие подтвержденного диагноза АССЗ (ИБС, заболевание периферических артерий с клиническими проявлениями, ишемический инсульт) + терапия максимально переносимыми дозами статинов как минимум 1 мес. или подтвержденная непереносимость как минимум двух статинов (одного в наименьшей суточной дозе, другого в любой дозе) + уровень ХС ЛНП $\geq 3,6$ ммоль/л;

2) Наличие подтвержденного диагноза АССЗ (ИБС, заболевание периферических артерий с клиническими проявлениями, ишемический инсульт) + терапия максимально переносимыми дозами статинов как минимум 1 мес. или подтвержденная непереносимость как минимум двух статинов (одного в наименьшей суточной дозе, другого в любой дозе) + уровень ХС ЛНП $\geq 2,6$ ммоль/л при наличии как минимум одного из дополнительных факторов:

а. СД с атеросклеротическим поражением не менее двух сосудистых бассейнов (сонные артерии, коронарные артерии, артерии нижних конечностей, почечные артерии, мезентериальные артерии).

б. Тяжелые и/или распространенные формы атеросклероза: тяжелый полифокальный атеросклероз, распространенное поражение коронарных артерий, в том числе при невозможности проведения хирургической реваскуляризации миокарда (АКШ, ЧКВ)

в связи с дистальным поражением коронарного русла, особенностями анатомии коронарных артерий, выполненными ранее реконструктивными операциями.

с. Установленный диагноз семейной гиперхолестеринемии.

3) Наличие признаков быстропрогрессирующего атеросклероза, особенно, у пациентов после ОКС. Признаками быстропрогрессирующего атеросклероза являются повторные ОКС, внеплановые коронарные реваскуляризации или ишемический инсульт, развивающиеся в течение 5 лет после первичного события, несмотря на прием статинов в максимально переносимых дозах и другую оптимальную прогноз-модифицирующую терапию при контроле модифицируемых факторов риска. У таких пациентов целесообразно достижение целевых уровней ХС ЛНП $< 1,5$ ммоль/л, наряду с контролем других факторов риска (АД, показатели углеводного обмена, вес, курение).

Критерии направления пациента на углубленное обследование для исключения/подтверждения наследственного атерогенного нарушения липидного обмена [7]

1. Наличие уровней атерогенных липидов, значительно превышающих норму.

Для любых пациентов:

- Общий холестерин > 10 ммоль/л, и/или
- ХС ЛНП $> 8,5$ ммоль/л, и/или
- Триглицериды > 11 ммоль/л.

Для пациентов с семейным анамнезом раннего (до 50 лет у мужчин, до 55 лет у женщин) сердечно-сосудистого заболевания атеросклеротического генеза:

- Общий холестерин $> 7,5$ ммоль/л, и/или
- ХС ЛНП $> 5,0$ ммоль/л, и/или
- Триглицериды $> 5,0$ ммоль/л, и/или
- Липопротеин (а) > 500 мг/л.

2. Ответ на лечение. Неэффективность (снижение ХС ЛНП менее чем на 30%) комплексной медикаментозной гиполипидемической терапии в максимально переносимых дозах длительностью не менее 3 мес., в том числе из-за ее непереносимости.

3. Данные анамнеза:

- Ранний индивидуальный анамнез (до 40 лет) сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом.

- Наличие среди родственников первой степени родства (родители, дети, родные братья и сестры) пациента с наследственным атерогенным нарушением липидного обмена (направляются все родственники первой степени родства).

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37:2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;37:29:2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2013;34:3035-87. doi:10.1093/eurheartj/ehs108.
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocrine Practice*. 2017;23,s2:1-87. doi:10.4158/EP171764.APPGL.
- Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *Ateroskleroz i Dislipidemii*. 2017;3:5-22. (In Russ.) Ежов М. В., Сергиенко И. В., Аронов Д. М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5-22.
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. Standards of specialized diabetes care. 8th Edition. *Diabetes mellitus*. 2017;1S. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2017;1S. doi:10.14341/DM20171S8.
- Sokolov AA, Alexandrova OYu, Kashtalap VV, et al. Guidelines on the medical care organization to the patients with hereditary atherogenic lipid disorders in the Regions of Russia (Joint project of the national society for the research on atherosclerosis and non-profit partnership The national council of experts on rare diseases). *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(1):83-8. (In Russ.) Соколов А. А., Александрова О. Ю., Кашталап В. В. и др. Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах Российской Федерации (совместный проект Национального общества по изучению атеросклероза и некоммерческого партнерства "Национальный совет экспертов по редким болезням"). *Вестник современной клинической медицины*. 2017;10(1):83-8. doi:10.20969/VSKM.201710(1).
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome N Engl J Med. 2018 Nov 7. doi:10.1056/NEJMoa1801174. [Epub ahead of print].
- Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5(12):941-50. doi:10.1016/S2213-8587(17)30313-3.
- Ray KK, Colhoun H, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) and Diabetes — Prespecified Analyses of ODYSSEY OUTCOMES. *Diabetes*. 2018 Jul;67(Supplement 1). doi:10.2337/db18-6-LB.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(25):2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
- Annemans L, Packard CJ, Briggs A, et al. 'Highest risk-highest benefit' strategy: a pragmatic, cost-effective approach to targeting use of PCSK9 inhibitor therapies. *European Heart Journal*. 2018 July 14;39(27):2546-50. doi:10.1093/eurheartj/ehx710.
- Draft lists of medicines based on the results of the meetings of the Commission of the Ministry of health of Russia 2019. (In Russ.) Проекты перечней лекарственных препаратов по результатам заседаний комиссии Минздрава России 2019 год. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/proekty-perechney-lekarstvennyh-aktiv-po-rezultatam-zasedaniy-komissii-minzdrava-rossii-2019-god> (28 September 2018).
- Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *European heart journal*. 2016;37(48):3588-95. doi:10.1093/eurheartj/ehw388.
- Ziryakov SK, Dyakov IN. Economic expertise of alirocumab in standard lipid lowering therapy insusceptibility. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2016;4:4-13. (In Russ.) Зырянов С. К., Дьяков И. Н. Клинико-экономическая экспертиза алирокумаба при рефрактерности к стандартной гиплипидемической терапии. *Качественная клиническая практика*. 2016;4:4-13.
- Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *European heart journal*. 2017;39(14):1131-43. doi:10.1093/eurheartj/ehx549.