

Государственная образовательная организация высшего
профессионального образования «Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького»

Возможности применения гиполипидемической терапии у больных с сахарным диабетом 2 типа и хронической ишемической болезнью сердца

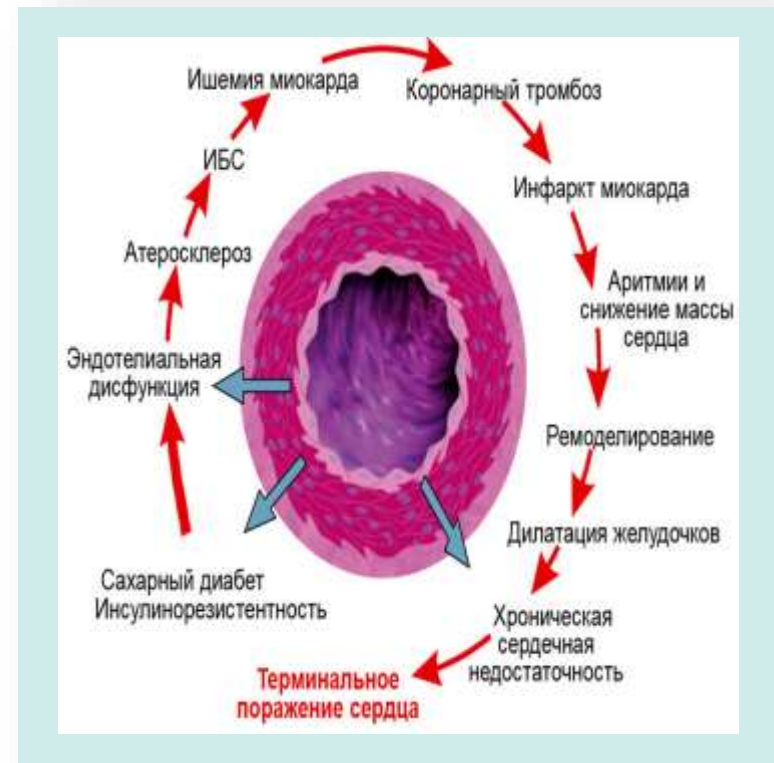


асс.кафедры внутренних болезней №2
Андрусyak А.Ю.

«Актуальные вопросы кардиологии»
Донецк , 23 декабря 2022 г

Актуальность

Пандемия неинфекционных заболеваний – одна из наиболее актуальных проблем современного общества и медицины. Возглавляют этот список сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет (СД) 2 типа с сотнями миллионов пациентов, число которых постоянно и неуклонно растет. Среди всех болезней системы кровообращения наиболее распространена ишемическая болезнь сердца (ИБС). СД является независимым фактором риска ССЗ, наличие которого повышает в 8 раз риск возникновения сердечно-сосудистых событий. Проблема коморбидности этих двух наиболее распространенных неинфекционных патологий традиционно обозначается преимущественно в когорте пациентов пожилого и старческого возраста. Однако в последнее время регистрируется «омоложение» СД 2 типа. Так, около 50% всех пациентов с СД 2 типа в мире приходится на возраст 40-59 лет, т. е. людей активного трудоспособного возраста, что значительно усугубляет экономический аспект данной проблемы



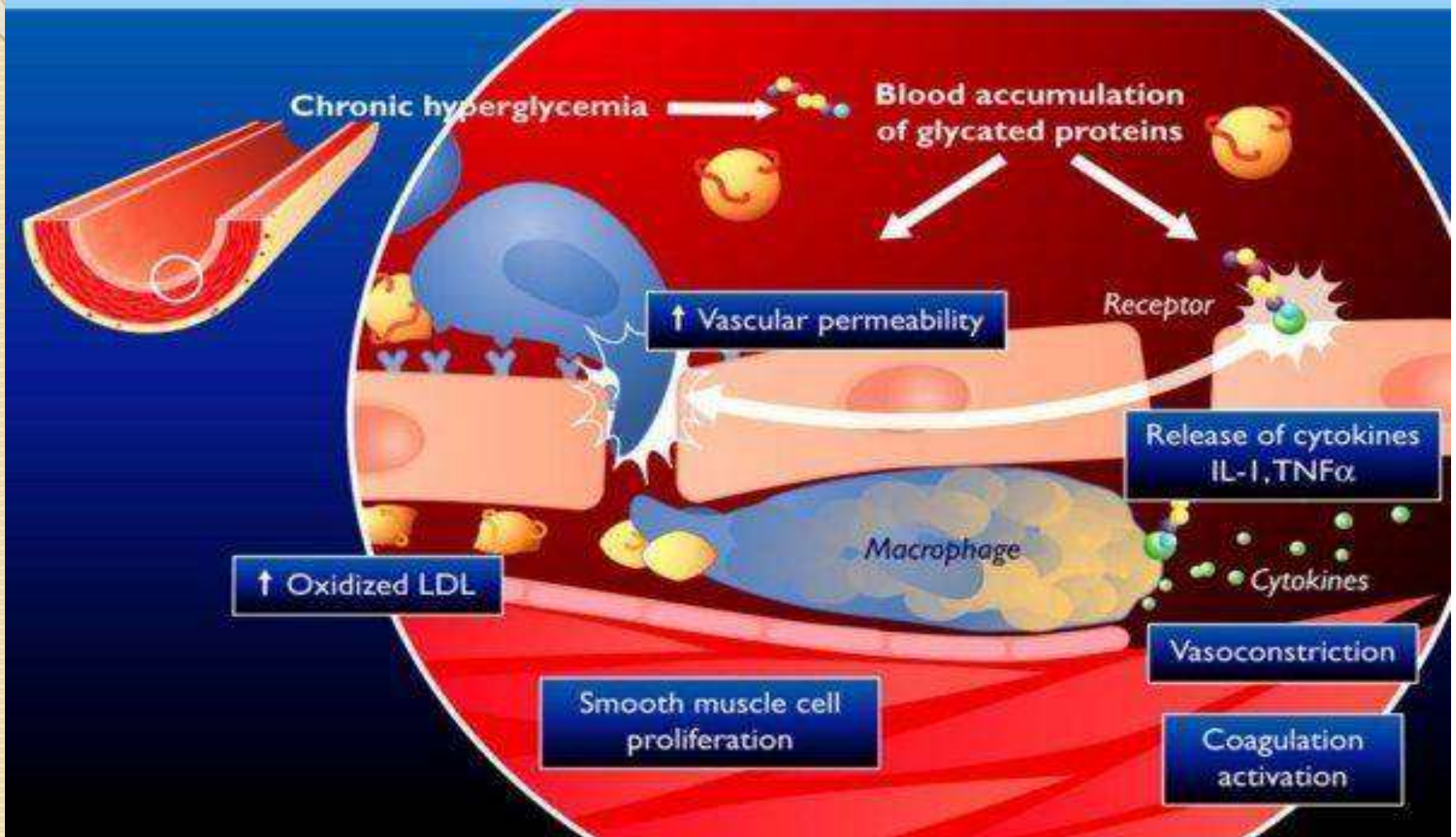
Актуальность

- *Сегодня в мире проживает более 537 млн. людей с диабетом, к 2045 году их число увеличится до 784 млн.*
- *С января по середину ноября 2022 года в России зарегистрировано 345 тыс. новых пациентов с сахарным диабетом*
- *Всего в РФ зарегистрировано около 5 млн. лиц с сахарным диабетом, но истинное число превышает 10 млн.. т.е. каждый второй человек с диабетом не знает о своем заболевании.*
- *В 2022 году отмечается **100-летие применения инсулина**, спасшего за эти годы миллионы жизней. Сейчас пациенты используют новое поколение инсулинов, в том числе отечественного производства, которые улучшают контроль заболевания и повышают качество жизни.*
- *92% заболеваемости диабетом приходится на диабет 2 типа, 6% - 1 тип, и 2 % - остальные редкие формы диабета: MODY, LADA и другие.*



Патогенез

Diabetes and Atherosclerosis



Патогенез

- Повышению сердечно-сосудистого риска во многом способствуют ассоциированные с СД 2 типа ***проатерогенные изменения липидного профиля***. Наиболее типичными среди них считают повышение уровней триглицеридов (ТГ), малых крупных частиц холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), аполипопротеина С-III, липопротеина Lp(a), снижение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).
- Устойчивые гипертриглицеридемия и гипергликемия способствуют соответственно ***окислению и гликированию частиц ХС ЛПНП, что еще более повышает их атерогенность***.
- Перечисленные липидные сдвиги благоприятствуют формированию и прогрессированию ***эндотелиальной дисфункции***, способствуют ***провоспалительным и протромботическим эффектам***, ускоряют развитие атеросклеротических сосудистых поражений.

Оценка факторов риска развития ИБС у пациентов с СД 2 типа

- Семейный анамнез по ИБС (<65 женщина и <55 мужчина родственник);
- Вес и перераспределение жира, оценка анамнеза, ИМТ (ожирение ≥ 30 кг/м²) и окружность талии (абдоминальное ожирение >94 см у мужчин и >80 см у женщин);
- Физическая активность – оценивается в настоящее время и в прошлом;
- Дислипидемия (снижение ХЛВП и повышение ХЛНП);
- АГ ($\geq 140/85$ мм рт.ст.);
- Табакокурение – на текущий момент, в прошлом и интенсивность;
- Альбуминурия – анализ мочи на альбумин и уровень креатинина плазмы крови с расчетом СКФ;
- возраст пациента на момент дебюта гипергликемии,
- наследственность по СД,
- сосудистые осложнения (транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения, перемежающаяся хромота, критическая ишемия нижних конечностей, стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий),
- уровень глюкозы плазмы натощак,
- уровень HbA_{1c}.

При планировании гиполипидемической терапии рекомендуется придерживаться следующей схемы:

1. Оценить общий риск развития ССЗ у данного пациента;
2. Обсудить с пациентом особенности профилактики ССЗ;
3. Определить целевой уровень ХС ЛНП в соответствии с категорией риска;
4. Подсчитать в процентах степень снижения ХС ЛНП, необходимого для достижения целевого значения;
5. Выбрать из группы статинов препарат, который может обеспечить такой уровень снижения ХС ЛНП;
6. Если монотерапия статинами не позволяет достичь цели, рассмотреть возможность комбинированной терапии

Цели терапии

- Каждое снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л было ассоциировано с уменьшением риска основных сердечно-сосудистых осложнений на 19%
- *< 1,8 ммоль/л* или снижение на 50%, если исходный уровень составлял 1,8-3,5 ммоль/л;
- При переносимости *< 1,4 ммоль/л*;
- А если в течение последних 2 лет имели место ≥ 2 случаев сердечно-сосудистых осложнений – то *< 1,0 ммоль/л*.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Статины

Биосинтез
холестерола
(ГМГ-КоА-редуктаза)

лпонп

лпонп

Фибраты

ЛП
липаза

лпнп

Жирные
кислоты

лпнп

лпонп

лппп

лпнп

Секвестранты
желчных к-т

Жирные кислоты

ТАГ
липаза

Сосуды

Никотиновая
к-та

Жиры
пищи

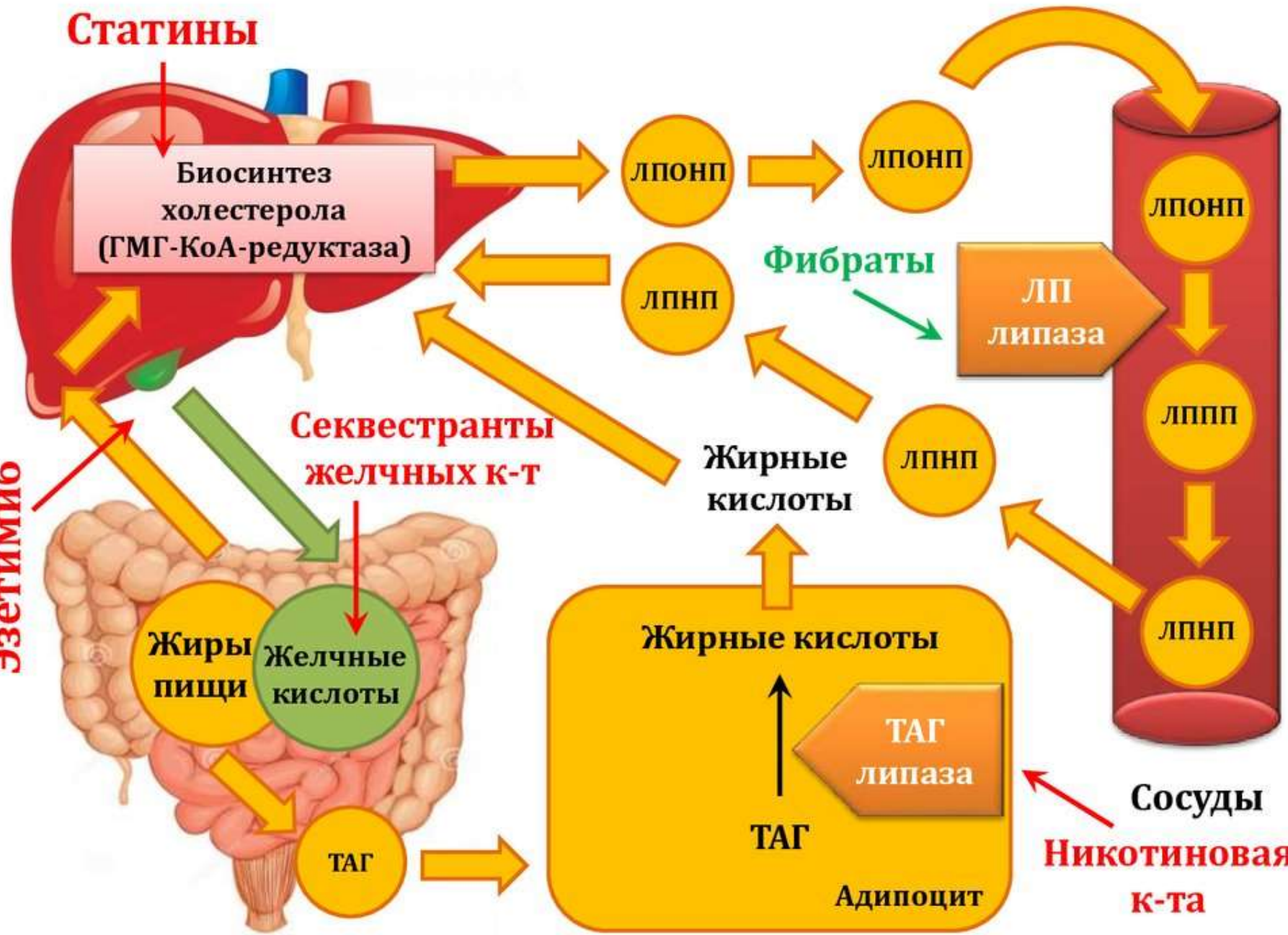
Желчные
кислоты

ТАГ

ТАГ

Адиipoцит

Эзетимиб



Статины. Классификация.

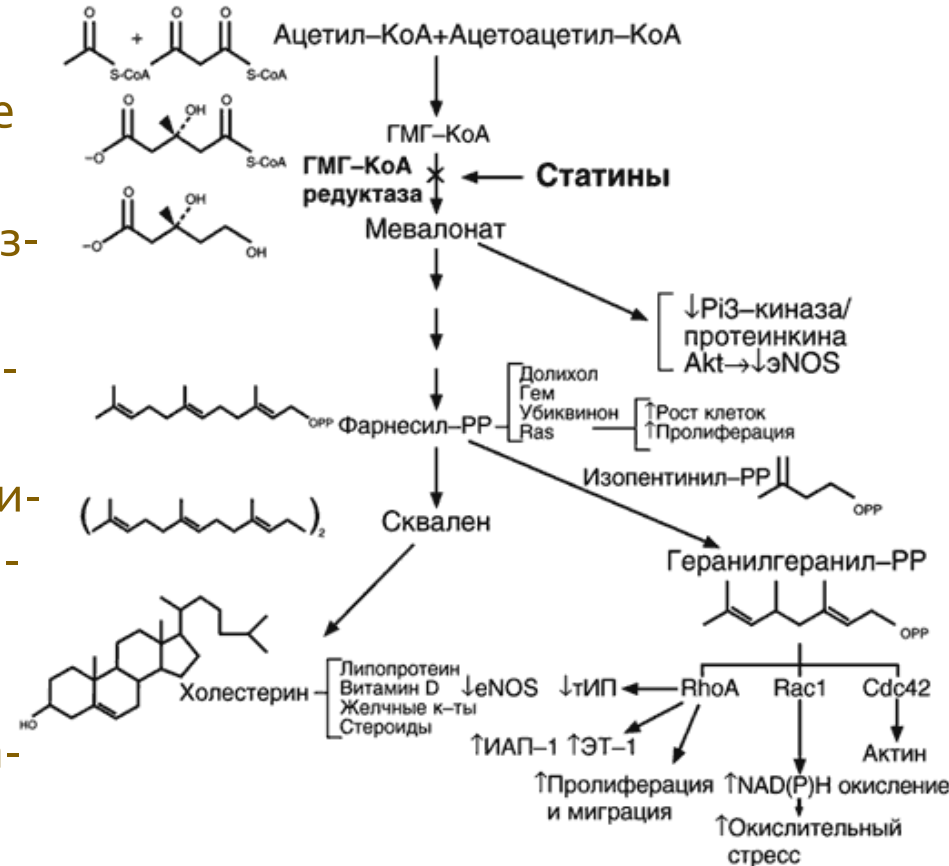
Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А
редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы)

- I генерация – ловастатин (10–80 мг/сут),
симвастатин (10–40 мг/сут) и правастатин (10–
40 мг/сут),
- II – флувастатин и флувастатин XL (20–80
мг/сут).
- III - аторвастатин (10–80 мг/сут),
- IV – розувастатин (10–40 мг/сут) и
(1–4 мг/сут)



Статины. Механизм действия.

- Одна из частей молекулы статинов (лактоновое кольцо) по своей структуре схожа с частью ГМГ-КоА.
- По принципу конкурентного антагонизма молекула статина связывается с той частью рецептора коэнзима А, где прикрепляется этот фермент.
- Другая часть молекулы статина ингибирует процесс превращения гидрометилглутарата в мевалонат.
- Ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы приводит к серии последовательных реакций, в результате которых снижается внутриклеточное содержание холестерина и происходят компенсаторное повышение активности ЛПНП-рецепторов и, соответственно, ускорение катаболизма ХС-ЛПНП



Статины. Лечебные подходы

- Приему статинов, в добавление к изменениям образа жизни, отводят важную роль в первичной и вторичной профилактике ИБС у больных с СД 2 типа.
- В сравнении с лицами без диабета, у больных с СД 2 типа статины обеспечивают близкие по выраженности липидснижающие эффекты и подобное (или даже более значительное) позитивное влияние на сердечно-сосудистый прогноз (РКИ HPS, TNT, JUPITER и другие).
- Монотерапия статинами позволяет снизить уровень ХС-ЛПНП на 27–55% исходных значений.
- Удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС-ЛПНП на 6% – так называемое «правило шести»
- Влияние статинов на уровень триглицеридов менее выражено и зависит от их исходных значений (макс – 18% на фоне приема аторвастатина 80 мг/сут)

Статины. Лечебные подходы

- Для больных с хронической ИБС и СД 2 типа современные рекомендации предусматривают выбор **высоко интенсивной терапии статинами** (аторвастатин 40-80 мг/день или розувастатин 20-40 мг/день, эти дозы обеспечивают снижение ХС ЛПНП на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным), а при наличии факторов, ограничивающих их применение, например, возраста >75 лет, рекомендуют прием умеренных доз статинов.
- Примечательно, что в случае развития мышечных побочных эффектов статинов считают возможным прием и очень низких доз статинов (меньше стандартных минимальных, например, аторвастатина по 5 мг через день), признавая и за ними определенную степень органопротекции.

Статины. Безопасность.

• *Оказываемые статинами протекторные сердечно-сосудистые эффекты далеко превосходят связанное с их приемом небольшое повышение риска развития диабета.* Показано, что при лечении статинами 255 человек в течение 4 лет можно ожидать дополнительно развития 1 случая СД 2 типа, за это время у них будут предотвращены 5,4 случая сердечно-сосудистых осложнений. В анализе, включавшем данные 9 РКИ (суммарно 9.696 больных) отмечено, что у лиц, уже имеющих диабет, повышение уровня HbA_{1c}, сопутствующее приему статинов, весьма умеренно, и составляет за 3,6 года лишь 0,12%. С учетом этого, врачам важно осознавать самим и убеждать своих больных в том, что *несмотря на небольшое повышение уровней гликемии, сопровождающее прием статинов, соотношение риск – польза для этой группы препаратов явно благоприятствует их назначению у лиц с СД 2 типа (и факторами риска его развития) в сочетании с ИБС.*

Статины. Безопасность.

- Статин-ассоциированные мышечные симптомы – это «непереносимость статинов, вызванная мышечными симптомами». К сожалению, термин «миопатия», который прочно вошел во все международные рекомендации, не совсем точно отражает суть проблемы, гораздо чаще (до 33%) на фоне приема статинов возникает миалгия, которую больные вполне могут переносить.
- Выраженная статиновая миопатия – очень редкий побочный эффект, встречающийся не чаще чем в 0,1% случаев и проявляющийся выраженными мышечными симптомами, повышением активности креатинфосфокиназы (КФК) от 10 до 50 верхних пределов нормы (ВПН) и полностью проходящий после отмены статинов .

Статины. Безопасность.

- В Консенсусе АСС/АНА по безопасности терапии статинами (2019 г.) указано, что «лечение статинами у пациентов с АСТ/АЛТ \leq 3 ВПН безопасно и не приводит к серьезным заболеваниям печени. Статины также безопасны для пациентов с НАЖБП»
- Имевшиеся ранее опасения возможности ухудшения когнитивной функции на фоне применения статинов и других гиполипидемических препаратов в настоящее время признаются не подкрепленными серьезными доказательствами; ввиду этого они не должны препятствовать назначению этих лекарственных средств лицам с соответствующими показаниями.

Нестатиновые препараты

- При непереносимости высоких доз статинов из-за развития побочных эффектов
- Не достигнут желаемый уровень ХС ЛПНП (для с/с риска)
- При выраженной ТГ более 5,6 ммоль/л (фибратаы и ПНЖК) для снижения риска панкреатита, а также для лиц с диабетической ретинопатией

Нестатиновые препараты

- эзетимиб,
- ингибиторы PCSK9,
- фибраты,
- $\omega 3$ –полиненасыщенные жирные кислоты
- Никотиновая кислота

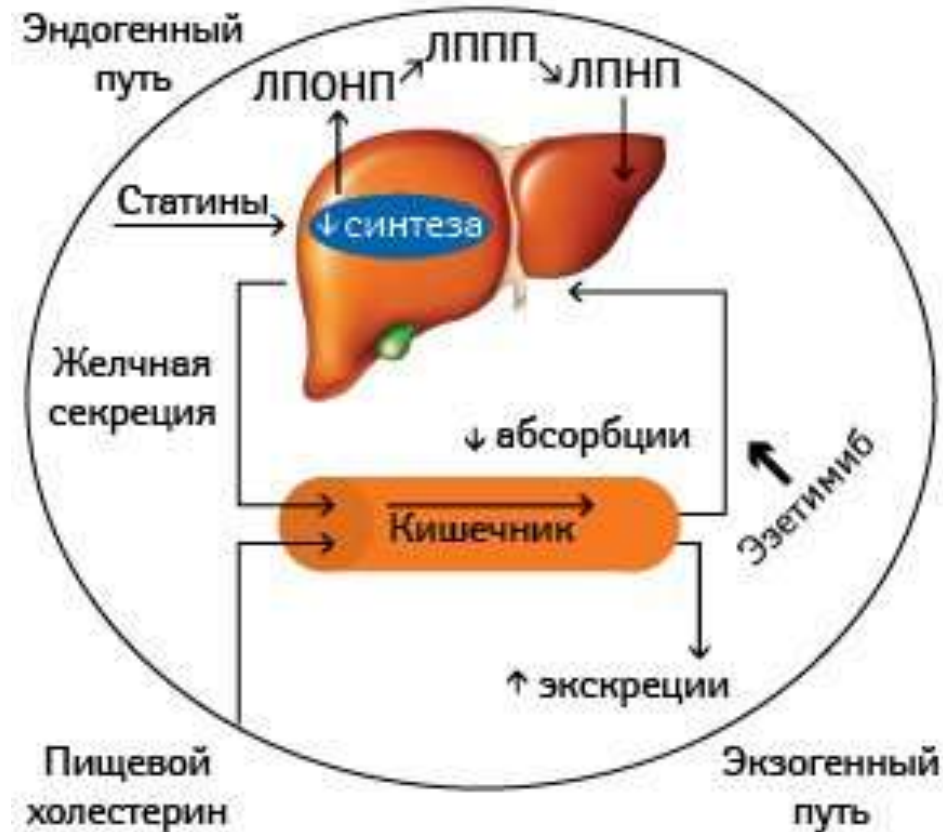
Ингибитор всасывания холестерина в кишечнике

эзетимиб

- Кроме статинов в настоящее время наиболее популярным средством для снижения ХС-ЛНП является ингибитор всасывания холестерина в кишечнике – эзетимиб.
- Он снижает ХС-ЛНП на 15–30%, уступая только статинам (18–55%) и превосходя фибраты (5–20%)
- Он не изменяет уровень триглицеридов и слабо влияет на холестерин липопротеинов высокой плотности, повышая их всего на 3–5%

Эзетимиб. Механизм действия

- Холестерин сыворотки крови складывается из холестерина, синтезируемого в печени, и холестерина, который всасывается из желудочно-кишечного тракта
- Эзетимиб нарушает всасывание холестерина в тонком кишечнике, ингибируя его транспортный белок (NPC1L1) кишечного эпителия.
- При этом эзетимиб не влияет на всасывание жирорастворимых витаминов или лекарств с пищей.
- За счет снижения всасывания холестерина эзетимиб истощает запасы ХС-ЛНП в печени, что тоже приводит к компенсаторному увеличению количества рецепторов ЛНП в печени, в результате чего ХС-ЛНП извлекается печенью из крови.
- Эзетимиб метаболизируется в тонком кишечнике и печени. Затем он с желчью выделяется в желудочно-кишечный тракт, где снова может ингибировать всасывание холестерина.
- Такой механизм циркуляции обеспечивает длительный период полувыведения эзетимиба, который составляет 22 часа. В конечном итоге эзетимиб выводится преимущественно с калом



Режим дозирования

- Рекомендуемая доза эзетимиба в монотерапии или в комбинации со статином составляет **10 мг 1 раз в сутки**.



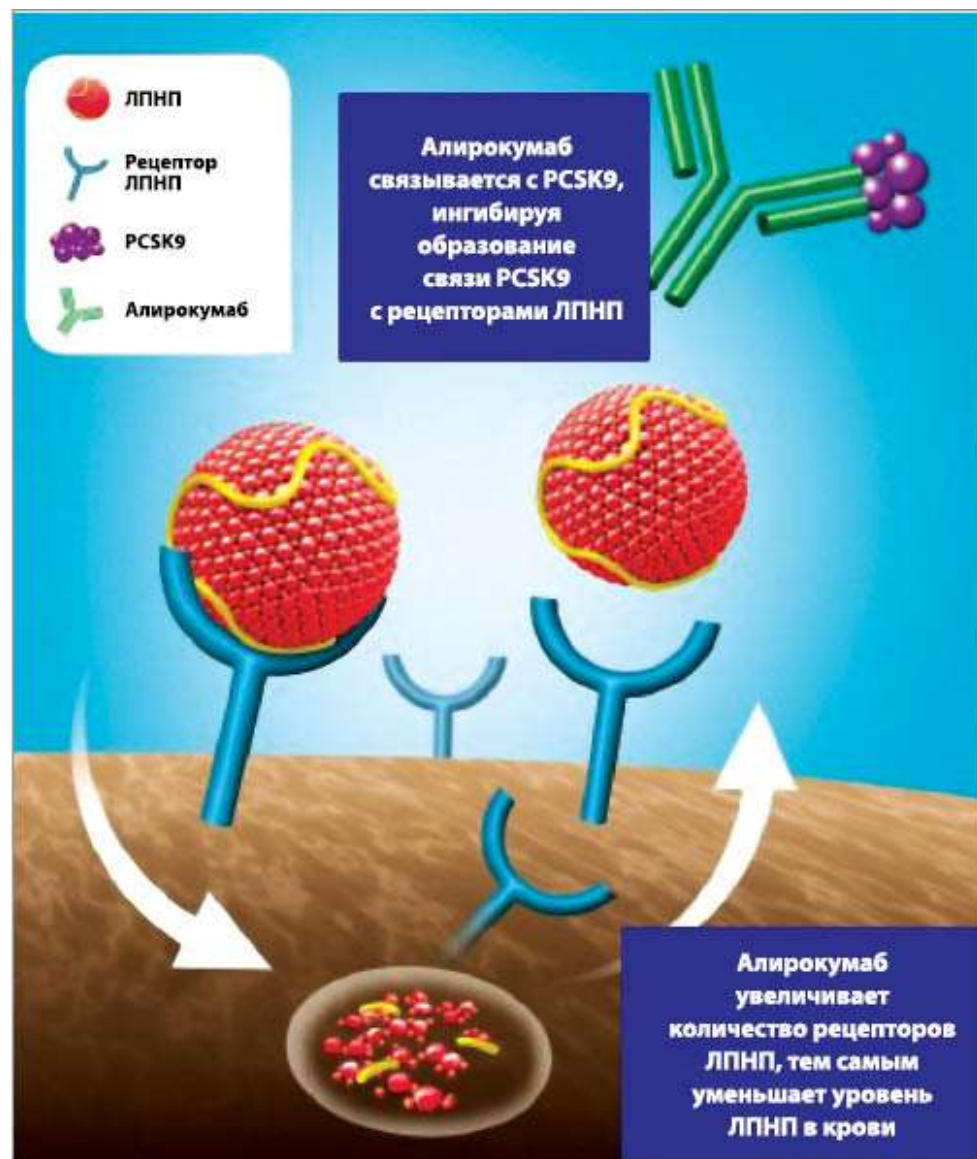
Ингибиторы PCSK9

алирокумаб и эволокумаб

- Применяются для первичной и вторичной профилактики, назначаются пациентам с семейными формами дислипидемии, при непереносимости статинов, при остром коронарном синдроме, при повышенном уровне гиперЛп (а), пациентам с сахарным диабетом.
- Ингибирование PCSK9 улучшает функцию эндотелия у пациентов с воспалительными состояниями, такими как ВИЧ-инфекция и дислипидемия, а также с исходной дисфункцией, которая, как известно, играет ключевую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза.

Алирокумаб. Механизм действия

- Препарат представляет собой моноклональные антитела человека (изотип IgG1), которые связываются с PCSK9 с высокой аффинностью и специфичностью и производятся с использованием технологии рекомбинантной ДНК в суспензионной культуре клеток яичников китайского хомячка



Режим дозирования



Рекомендуемая начальная доза алирокумаба

составляет **75 мг**. Вводят подкожно **1 раз в 2 нед.** Если ответ ЛПНП является неадекватным, доза может быть увеличена до 150 мг.

- Эволокумаб применяют 1-2 р в месяц (420 и 140 мг соответственно)



Фибраты-производные фиброевой кислоты

- Клофибрат, емфиброзил, безафибрат, ципрофибрат и фенофибрат спектра липопротеидов.
- Наиболее сильное снижающее действие фибраты оказывают на уровень триглицеридов (ТГ) как показателей содержания атерогенных – аполипопротеин (апо)В содержащих липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и их остатков после липопротеидлиполиза – ремнантов ЛОНП или липопротеидов промежуточной плотности (ЛПП).
- Степень снижения уровней ТГ прямо зависит от их исходных значений и обычно колеблется в пределах 30–50%.
- Фибраты снижают также уровни общего ХС и ХС, входящего в состав наиболее атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛНП), на 15–20%.

Фенофибрат

145 мг 1 р/сутки или 200 мг/сутки

Препарат принимают внутрь, во время еды. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая.



Омега-3-ПНЖК

- Омега-3-ПНЖК, наиболее эффективной из которых является эйкозапентаеновая, также обладают способностью снижать уровень ТГ. Эти препараты рекомендовано назначать в комбинации со статинами в тех случаях, когда не удастся достичь целевого уровня ТГ на фоне терапии
- Значимость этих классов препаратов (фибраты и омега-3-ПНЖК) определяется негативной ролью триглицеридемии в развитии ССО.
- Повышенный уровень ТГ значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых событий даже при достигнутых целевых показателях ЛПНП

Комбинированная терапия

В международных рекомендациях комбинированная терапия статинами с эзетимибом, включая фиксированные формы в одной таблетке, применяется в следующих случаях:

- 1) у больных, получающих максимально переносимую терапию статинами, которые не достигли целевых уровней ХС-ЛПНП на монотерапии (Ib);
- 2) в первичной профилактике у больных очень высокого СС-риска, не достигших целевых уровней ХС-ЛПНП (IIb C);
- 3) в комбинированной терапии со статинами во вторичной профилактике у больных очень высокого СС-риска, не достигших целевых уровней ЛПНП, когда возникает необходимость добавить ингибитор PCSK9 (IA);
- 4) в комбинированной терапии со статинами во вторичной профилактике у больных с семейной гиперлиппротеинемией (ГЛП), не достигших целевых уровней ЛПНП, когда возникает необходимость добавить ингибитор PCSK9 (IC);
- 5) у больных с непереносимостью терапии статинами (IIa C);
- 6) у больных с непереносимостью терапии статинами в комбинации с ингибитором PCSK9 (IIb C)