



Научно-практическая конференция
**«Актуальные вопросы внутренних болезней
и семейной медицины»**

ФГБОУ ВО Дон ГМУ им. М.Горького
МЗ Российской Федерации
Донецк, 17 мая 2024 г.

**Новые цели терапии у пациентов с
дислипидемией. Стратегия и
безопасность.**

**Л.И. Кардашевская, к.мед.н., доцент
кафедры внутренних болезней №3**

Основные факторы риска ССЗ в РФ (когортное исследование ЭССЕ-РФ)

10 регионов РФ
n= 18 305



Концепция холестерина «не высокой плотности»



Основные причины разрыва атеросклеротической бляшки и риска смертельных осложнений при ИБС (ХКС)

❖ *Изменение липидного ядра:*

- развитие непропорционально большого, эксцентрически расположенного липидного ядра;
- ув-ие содержания в ядре тромбогенных частиц;

↑ ХС ЛПНП

❖ *Ослабление (истончение) оболочки (покрышки):*

- воспалительная и иммунная реакция на ее поверхности ;
- уменьшение пролиферации ГМК;
- истончение фиброзной стромы;
- усиление экспансии макрофагами.

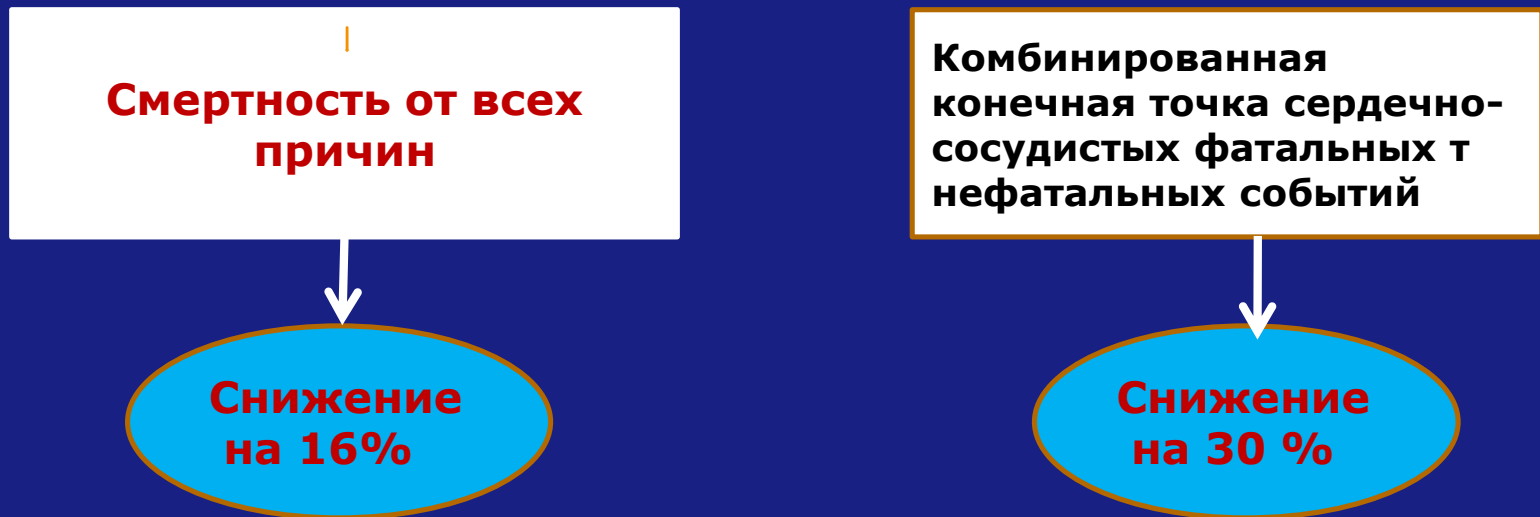
↑ СРБ

❖ *Дисфункция эндотелия на и в области бляшки.*

↓ ЭЗВД

Эффективность статинов при первичной профилактике ССЗ

- Кокрейновский обзор РКИ (16 исследований; 34 272 участников)



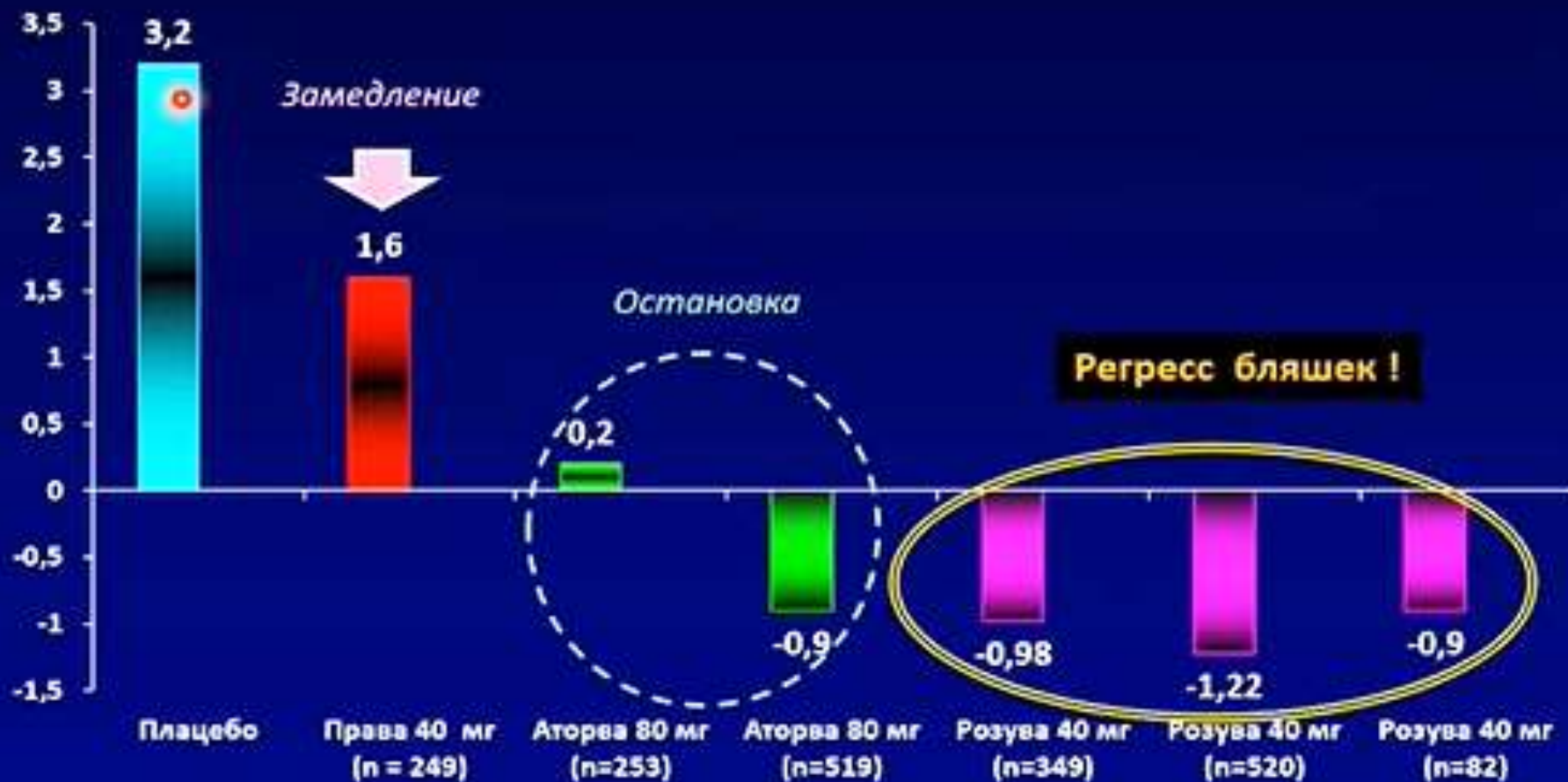
Отказ от курения - снижение смертности на 50%!!!!

Интрига действия статинов

- Статины – наиболее эффективные гиполипидемические средства.
- Доказанное влияние на снижение риска инфаркта миокарда, инсульта, реваскуляризации, СС смерти (на 44-54 %).
- Значимое **снижение риска смерти вне зависимости от ее причин** представляет собой уникальный результат для статинов у **пациентов без ИБС (на 20 %)**.

Почему статины снижают общую смертность ?

Изменение в коронарной артерии объема атеромы (%) при лечении статинами (REGRESS, REVERSAL, ASTEROID, SATURN, IBIS-4)

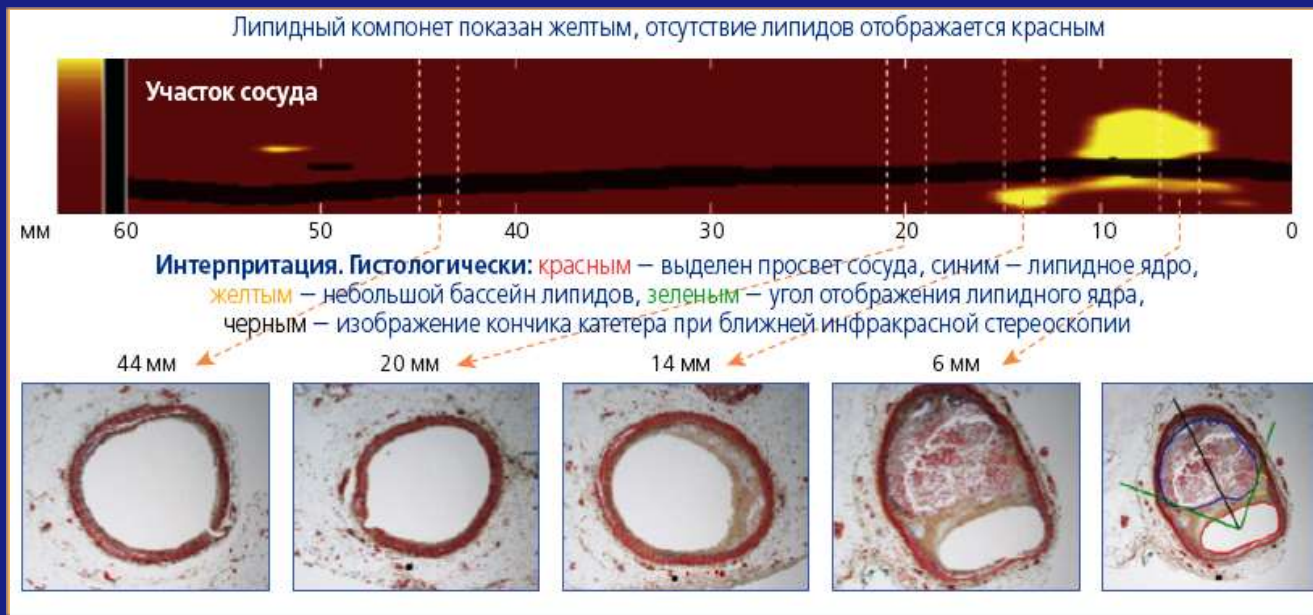


Nissen S et al. JAMA 2004. Vol 291;9:1071-1080

Nissen S Report on ESC meeting, Barcelona, 2 September, 2014

Исследование LUNAR

Выводы



- Агрессивная статинотерапия достоверно снижает липидную составляющую коронарной бляшки за короткий срок **по результатам ближней инфракрасной стереоскопии** (за 6-8 недель).
- Агрессивная статинотерапия модулирует липидный состав атеросклеротической бляшки.

Общая стратегия медикаментозного лечения дислипидемий

- Оценить общий кардиоваскулярный риск (КВР) субъекта.
- Вовлечь пациента в решение проблемы снижения КВР.
- Определить целевой ЛПНП для этого уровня КВР.
- Посчитать % снижения уровня ЛПНП, рекомендуемый для достижения этой цели.
- **Выбрать статин – тот, кот. может обеспечить это снижение.**
- **Обязательно титровать дозу статина** до достижения цели.
- Если статин не может достичь цели, рассматривается комбинация препаратов.

Категории сердечно-сосудистого риска с учетом экстремального риска и целевые уровни ХС ЛНП

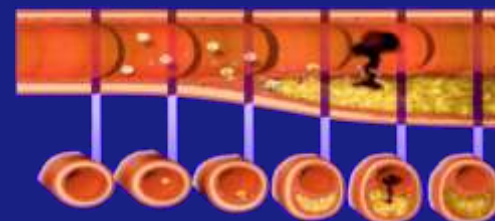
Федеральные клинические рекомендаций по нарушениям липидного обмена

Риск	Определение	Целевой уровень ХС ЛНП
Экстремальный	Наличие 2 и более сердечно-сосудистых осложнений в течение 2 лет, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП	<1,0 ммоль/л
Очень высокий	<ul style="list-style-type: none"> - Документированное атеросклеротическое ССЗ, клинически или по результатам обследования, включая ОКС, ИБС, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, поражения периферических артерий - атеросклеротическое ССЗ по данным обследований – значимая АСБ (стеноз >50%) - СД + поражение органов-мишеней, >3 ФР, а также раннее начало СД с длительностью >20 лет - ХБП с СКФ 7,5% (10% (50-69 лет), >15% (>70 лет)) 	<1,4 ммоль/л
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> - Значимо выраженный ФР — ОХС >8 ммоль/л и/или ХС ЛНП >4,9 ммоль/л и/или АД >180/110 мм рт.ст. - СГХС без ФР - СД без поражения органов-мишеней, СД >10 лет или с ФР - ХБП с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² - Гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(-ы) >25-49%) - SCORE2 2,5% — 7,5% (70 лет) 	<1,8 ммоль/л
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> - Молодые пациенты (СД 1-го типа моложе 35 лет, СД 2-го типа моложе 50 лет) с длительностью СД 70 лет) без поражения органов-мишеней и ФР - SCORE2 <2,5% (<50 лет), <5% (50-69 лет), <7,5% (>70 лет) 	<2,6 ммоль/л
Низкий	- SCORE2 <2,5% (<50 лет), <5% (50-69 лет), <7,5% (>70 лет)	<3,0 ммоль/л

АГ — артериальная гипертензия, ХБП — хроническая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, АСБ — атеросклеротическая бляшка, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ФР — фактор риска.

Почему необходимо оценивать суммарный сердечно-сосудистый риск?

- Множественные факторы риска обуславливают развитие атеросклероза.
- Эти факторы взаимодействуют, иногда мультипликативно.
- *Основной целью должно быть снижение суммарного риска.*
- Если не удастся достичь целевого уровня одного фактора, то суммарный риск можно снизить, воздействуя на другие



Пациенты с высоким и оч. высоким сердечно-сосудистым риском

Очень высокий риск

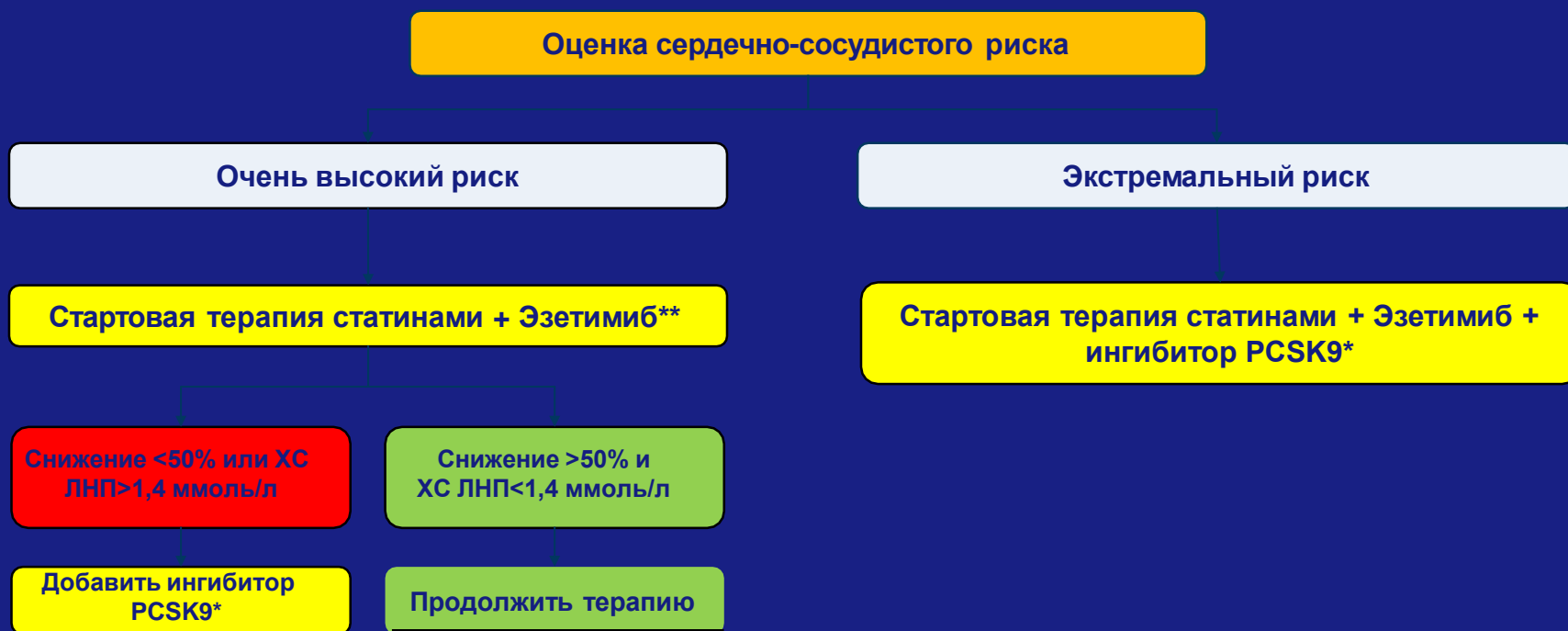
- Пациенты с документированным атеросклерозом любого участка сосудистого русла (КАГ, УЗДГ, стресс ЭхоКГ), перенесенный ИМ, инсульт или ТИА, реваскуляризация.
- Сахарный диабет 2 типа, СД 1 типа с МАУ.
- Пац. с ХБП и СКФ ≤ 60 мл/мин
- **10 летний риск по SCORE $\geq 10\%$.**

Высокий риск

- Значимое повышение 1 риска (тяжелая гипертензия или семейная гиперхолестеринемия)
- 10 летний риск по **SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$.**

Алгоритм медикаментозной терапии для достижения целевого уровня ХС ЛНП

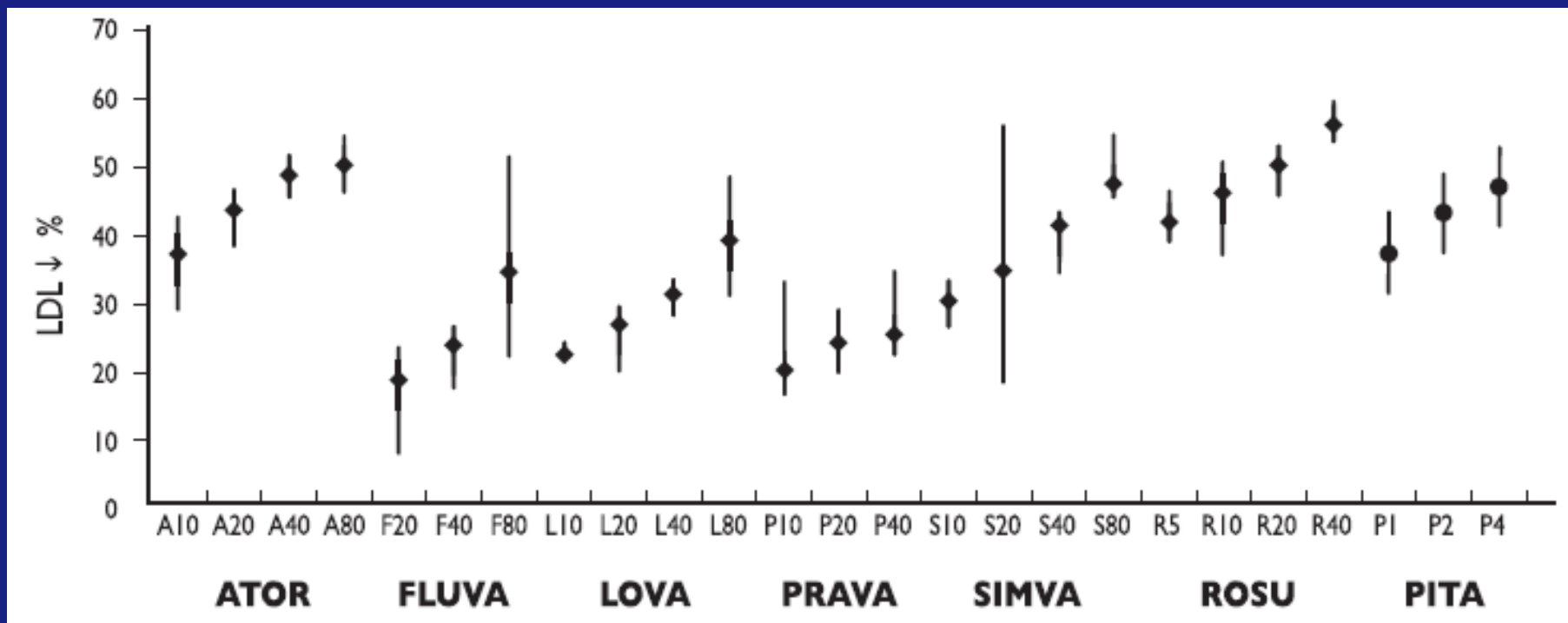
Федеральные клинические рекомендаций по нарушениям липидного обмена



Сводные данные по эффектам гиполипидемических препаратов

Код АТХ	Препараты и суточные дозы	Липидные эффекты	Побочные эффекты	Примечание
C10AA Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	Симвастатин** (20-40 мг) Аторвастатин* * (10-80 мг) Розувастатин 5-40 мг Питавастатин 1—4 мг	ХС ЛНП ↓ 20-60% ХС ЛВП ↑ 5-15% ТГ ↓ 7-30% ХС не-ЛВП ↓ 15-50%	Миалгия Миозит Увеличение сывороточных трансаминаз	Редкие осложнения: рабдомиолиз, снижение когнитивных способностей развитие СД
C10AX Другие Гиполипид-емические средства	Эзетимиб 10 мг	ХС ЛНП ↓ 15-22% ХС ЛВП ↑ 1-2% ТГ ↓ 5-10% ХС не-ЛВП ↓ 14-19%	Головная боль Боль в мышцах	Эффективен в сочетании со статинами
C10AX Другие Гиполипид-емические средства	Эволокумаб (**) (140 мг (1 мл), подкожно, раз в 2 нед./420 мг (3x1 мл), подкожно, раз в месяц Алирокумаб (**) (75 мг, подкожно, раз в 2 нед); 150 мг (1 мл) раз в 2 нед./300мг (2x1 мл или 2 мл) раз в месяц Инклисиран ** (284 мг, подкожно, 1-й год — 3 инъекции, далее 2 инъекции в год	ХС ЛНП ↓ 50-70% ХС ЛВП ↑ 4 -7% ТГ ↓ 6-19% ХС не-ЛВП ↓ 20-50%	Реакция в месте инъекции (5%)	Не влияет на уровень трансаминаз, требуется подкожная инъекция

% снижения ЛПНП на разных дозах разных статинов



Систематический обзор и результаты мета-анализа терапевтической эквивалентности статинов

Weng TC, et al. *J Clin Pharm Ther* . 2010;35:139-151

Mukhtar RY, et Al. *Int J Clin Pract* . 2005;59(2):239-252

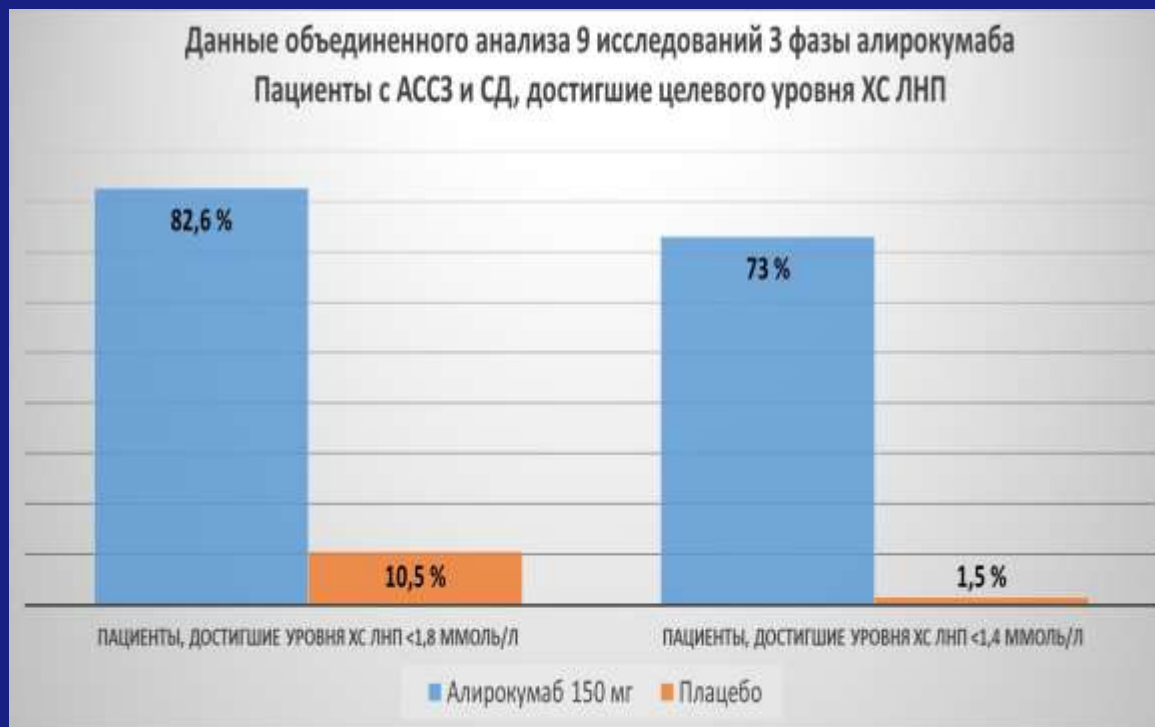
Какие требования мы должны предъявлять «идеальной статину»?

- Больше ↓ ХЛПНП в стартовой дозе;
- Ув. эффекта с ↑ дозы; это создает «резерв».
- Достижение ЦУ липидов у всех б-х с атеросклерозом.
- Способность к одновременному ↓ ХЛПНП и ↑ «антиатерогенных» ЛПВП.
- Улучшенный метаболизм и сохранение высокой безопасности
- Отсутствие лекарственного взаимодействия.

Комплексное лечение дислипидемий в XXI веке



Возможности ингибитора PCSK9 алирокумаба (ИНКЛИСИРАН) в достижении целей терапии у пациентов экстремального сердечно-сосудистого риска (с СД+АССЗ)



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 Obes Metab* . 2018 Oct;20(10):2389-2398.

ИНКЛИСИРАН ОБЕСПЕЧИВАЕТ УВЕРЕННОЕ И УСТОЙЧИВОЕ СНИЖЕНИЕ ХС ЛНП В ДОПОЛНЕНИЕ К МАКСИМАЛЬНО ПЕРЕНОСИМЫМ ДОЗАМ СТАТИНОВ

В клиническом исследовании ORION-10 при применении препарата ИНКЛИСИРАН наблюдалось¹:

52% –

**УВЕРЕННОЕ
СНИЖЕНИЕ ХС ЛНП**

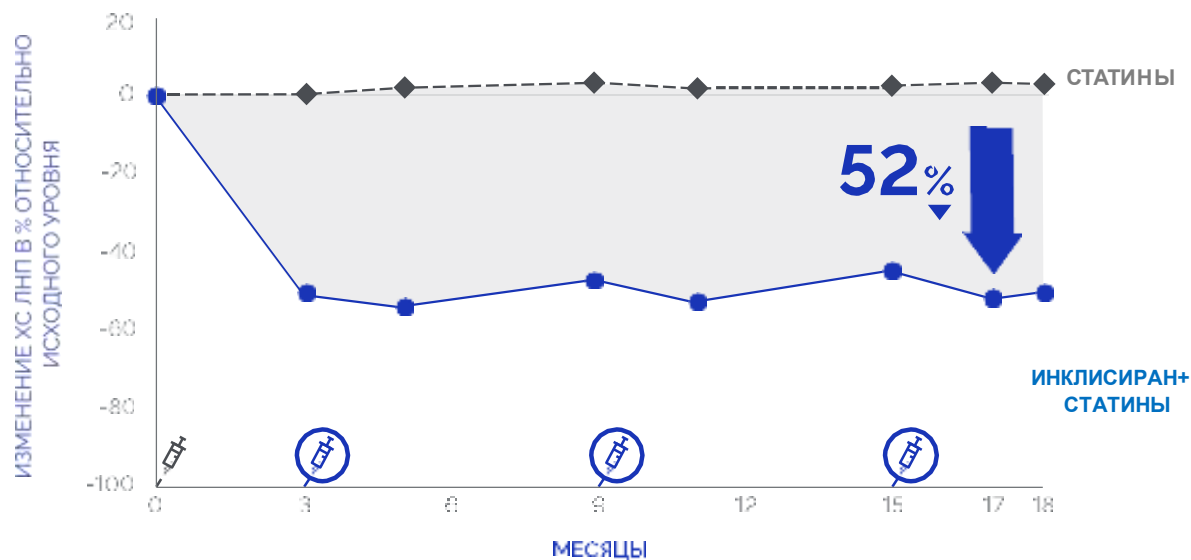
Различие между группами на 17-м месяце*

54% –

**УСТОЙЧИВОЕ
СНИЖЕНИЕ ХС ЛНП**

Различие между группами с 3-го месяца по 18-й

СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ ХС ЛНП ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТА ИНКЛИСИРАН¹



ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

1.Ray KK, Phill M, Scot Wright R et al. Two phase 3 trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. NEJM 2020;382:1507-1519

Проблемы статиноотерапии

- *Отсутствие приверженности врачей.*
- Отсутствие информации об исследованиях.
- Боязнь побочных эффектов (миалгия, миопатия, рабдомиолиз, гепатотоксичность).
- Экономические соображения.
- Нет «осязаемого» эффекта.
- Отсутствие приверженности пациентов.

Причины неприверженности пациентов к лечению статинами

сознательные (или умышленные)

- ↑ лаб.показателей безопасности терапии является независимым важным прогност. фактором риска полного прекращения пациентом терапии статинами и нерегулярности приема препаратов пациентами.
- Лаб. критерии эффективности терапии статинами достоверно связаны с самочувствием пациента.
- Фармако-эконом. Фактор.

неосознанные (неумышленные)

- Забывчивость
- Невнимательность
- Непонимание назначений врача
- Сложность режима приема
- Большое кол-во одновременно назначаемых лекарств.

Контроль липидов и активности ферментов печени на терапии СТАТИНАМИ

Липиды

До начала терапии нужно сделать два анализа (1-12 нед), за исключением специальных клинических ситуаций (ОКС и пациенты очень высокого СС риска)

После начала лечения статинами и коррекция терапии: 8 (\pm) нед

Достигли целевого уровня? 1/12 месяцев

Мониторинг активности ферментов печени и КФК

До начала терапии

Через 8-12 нед после старта терапии статинами или коррекции дозы

Рутинный контроль активности АСТ/АЛТ не рекомендован

ВПН=Верхний Предел Нормы.

Статины и функция печени (2006-2016)

Исследования / мета-анализы	Результаты	Выводы
2006: Ретроспективный анализ 49 Исследований (n=14236) Аторва 10, 80 мг или плацебо	Повышение АЛТ ≥ 3 ВПН x 2 раза А 10 – 0,1% А 80 -0,6% П – 0,2%	Клинически значимое повышение трансаминаз печени на статинотерапии - редко. Высокие дозы- выше риск. Статин-ассоциированное повреждение печени бывает очень очень редко.
2009 Swedish Adverse Drug Reaction Advisory Committee (1998-2010)	Критерий: \blacktriangle трансаминаз > 5 ВПН: Статин-ассоциированное повреждение печени: 1.2 на 100.000 пациентов	
2011 FDA Adverse Drug Event Reporting System database	Статин-ассоциированное повреждение печени: ≤ 2 на миллион пациенто-лет. Только 75 случаев серьезного повреждения печени (маловероятно, что статины)	
2013 Мета-анализ 135 RCT (n=246.955)	Лечение статинами: ~50% выше риск Повышения трансаминаз vs контроль Но все равно не часто...Высокие дозы: \blacktriangle риск	
2016 UK General Practice Database (1997-2006)	Первое назначение симва – или аторва без болезней печени. Умеренная/выраженная Гепатотоксичность : билирубин > 60 мкмоль/л, АСТ/АЛТ >200 Е/л, ЩФ > 1200 Е/л: Статин-ассоциированное повреждение печени редко: аторва- 0,09%, симва-0,06%.	

Активность АЛТ/АСТ и терапия статинами

- Умеренное ↑ ферментов- 0.5%-2,0% на любом статине, обычно в первые 3 месяца и клинически не значимо
- Мета-анализ 135 RCT (n=246000) ≈50% выше риск ↑ АСТ\АЛТ vs контроль
- Доза-зависимый эффект ▲ активности ферментов для аторва-, лова- и симва-, обычно ферменты возвращаются в норму.
- Анализ 49 исследований (n=14000): ↑ АСТ/АЛТ > 3 ВПН:

-Аторвастатин 10 мг/сут	-0.1%
-Аторвастатин 80 мг/сут	- 0.6%
-Плацебо	- 0.2%
- У пациентов со стеатозом или НАЖБП: терапия статинами не ухудшает течение заболевания.
- Мета-анализ (n=120.000) у больных с заболеваниями печени:
▼ риска декомпенсации печени, портальной гипертензии и общей смертности

Лекарственное повреждение печени и статины

- Лекарственное поражение печени на терапии статинами – (**Drug Induced Liver Injury, DILI**) -**очень редко (1%)**.
- United Kingdom General Practice Research Data Base (1997-2006): умеренная или выраженная гепатотоксичность (билирубин >60 мкмоль/л, АЛТ > 200 Е/л, ЩФ > 1200 Е/л) -аторва **0,09%** (71/76411) и симва **0,06%** (101/164407).
Высокие дозы- выше риск (**0,44%**-аторва 40-80 мг и **0,09%** - симва)
- Swedish Adverse Drug Reactions Advisory Committee (1998-2010): **DILI** (АЛТ >5 ВПН, ЩФ > 2 ВПН) -**1,2 на 100.000 пациентов**
- Несмотря на бум в назначении статинов в конце 90х: FDA Adverse Event Reporting System(USA) – **DILI** не увеличилось.
- До сих пор (2018):**ни одного случая DILI**, определенно связанного со статинами
- NLA Update Statin Liver Safety Update (2014): гепатотоксичность статинов – **очень редко**.

Статины и когнитивная функция(2014-2017)

Исследования / мета-анализы	Результаты	Вывод
Мета-анализ 25 исследований (n=46836), в 23х-использовали когнитивный тест	Когнитивные тесты: нет побочных эффектов статинов в норме (p=0,42) и у лиц с болезнью Альцгеймера (p=0.38)	Терапия статинами не связана с когнитивным нарушениями
IMPROVE-IT (n=15281), FOURIER (n=25982)	IMPROVE-IT: частота нейрокогнитивных АЕ не возрастала при ЛНП < 0,78 ммоль/л; FOURIER: Частота нейрокогнитивных АЕ не возрастала при ЛНП < 0,5ммоль/л	Очень низкий ХС-ЛНП: нет эффекта на когнитивную функцию
EBINGHAUS (n=1204) Проспективное когортное исследование FOURIER (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery)	19 мес наблюдения: Нет разницы эвалокумаб и плацебо (статины) spatial working memory strategy index of executive function	Низкий уровень ЛНП: нет влияния на когнитивные функции (19 мес)

АЕ=Adverse Reactions, побочные реакции

Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA et al Braunwald E. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol a respecified analysis of the IMPROVE-IT trial. JAMA Cardiol 2017;2:547-555; Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Gen Intern Med 2015;30:348-358; Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG et al FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDLcholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. Lancet 2017; 390:1962-1971. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al EBBINGHAUS Investigators. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. N Engl J Med 2017;377:633-643.

FOURIER: переносимость статинов в контрольной группе

Безопасность интенсивной терапии статинами 2017 (n=13756)

Table 3. Adverse Events and Laboratory Test Results.

Outcome	Evolocumab (N=13,769)	Placebo (N=13,756)
Adverse events — no. of patients (%)		
Any	10,664 (77.4)	10,644 (77.4)
Serious	3410 (24.8)	3404 (24.7)
Thought to be related to the study agent and leading to discontinuation of study regimen	226 (1.6)	201 (1.5)
Injection-site reaction*	296 (2.1)	219 (1.6)
<i>Allergic reactions</i>	<i>470 (3.4)</i>	<i>303 (2.2)</i>
Мышечные осложнения	682 (5,0)	656 (4,8%)
Рабдомиолиз	8 (0,1)	11 (0,1%)
Катаракта	228 (1.7)	242 (1,8%)
Доказанные новые случаи СД2Т	677 (8,1)	644 (7,7%)
Нейрокогнитивные расстройства	217 (1,6)	202 (1,5%)
<i>Лабораторные параметры</i>		
Повышение АСТ/АЛТ >3ВПН	240 (1,8)	242 (1,8%)
Повышение КФК >5 ВПН	95 (0,7)	99 (0,7%)

Как мы можем повлиять на приверженность

Подбор индивидуального режима терапии

- A. Обсудить с пациентом смысл и цели назначаемой терапии.**
- B. Определить вместе с пациентом реальные краткосрочные цели лечения.**
- C. Обсудить с пациентом возможные побочные эффекты препаратов.**
- D. Обучить пациента элементарным приемам самоконтроля за своим состоянием.**
- E. Минимизировать стоимость терапии.**

Выводы

Главным показанием назначения дислипидемических препаратов остается профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений

Заключение

- В Российской Федерации, по-прежнему *только каждый 10-й пациент* достигает рекомендуемых целевых значений ХС ЛНП. В Донецкой Народной Республике, наверное, данные приблизительно такие же.
- Нет никаких сомнений, что давно назрели объективные предпосылки по повышению средних доз статинов в повседневной клинической практике в первичной и (особенно) во вторичной профилактике.