



СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Современная липидснижающая терапия – путь к снижению сердечно-сосудистого риска при ИБС

Татьяна Николаевна Новикова

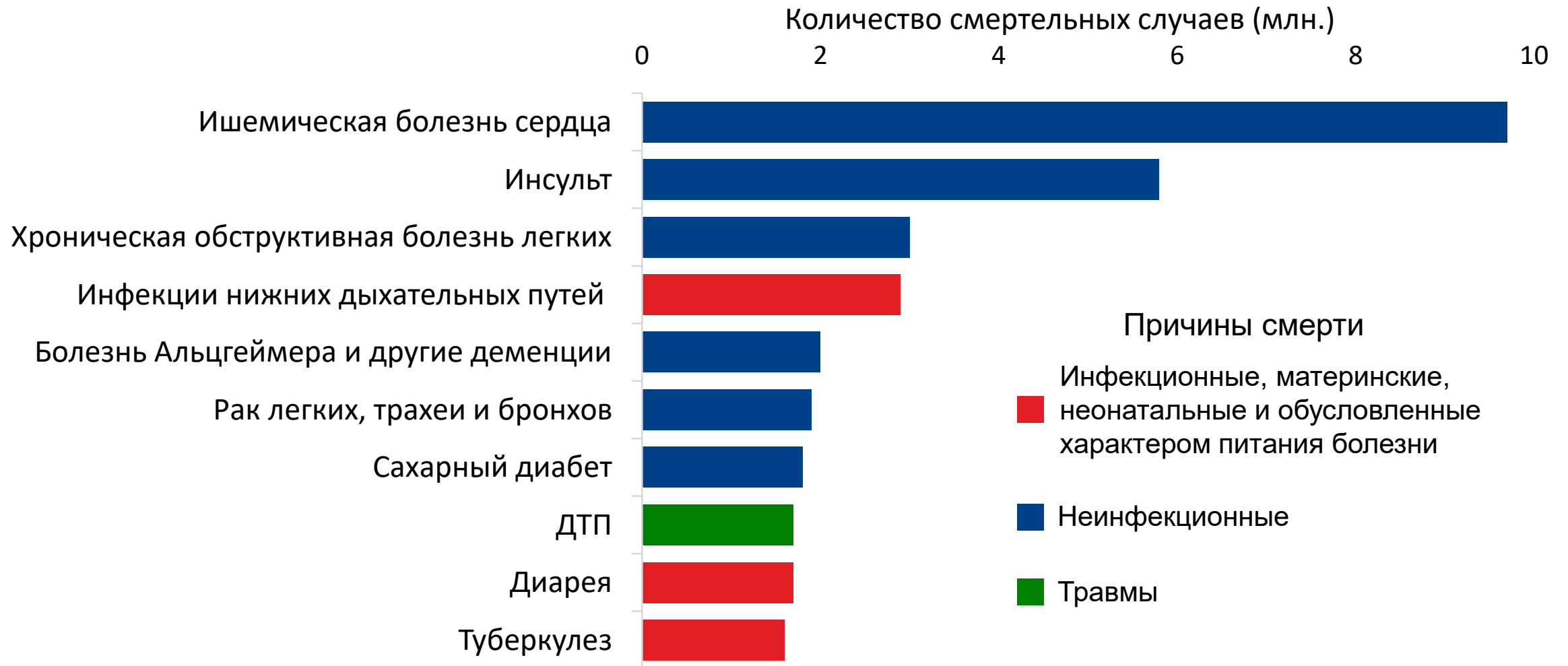
Доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского

СЗГМУ им. И. И. Мечникова

Заместитель директора Института сердца и сосудов по клинической работе

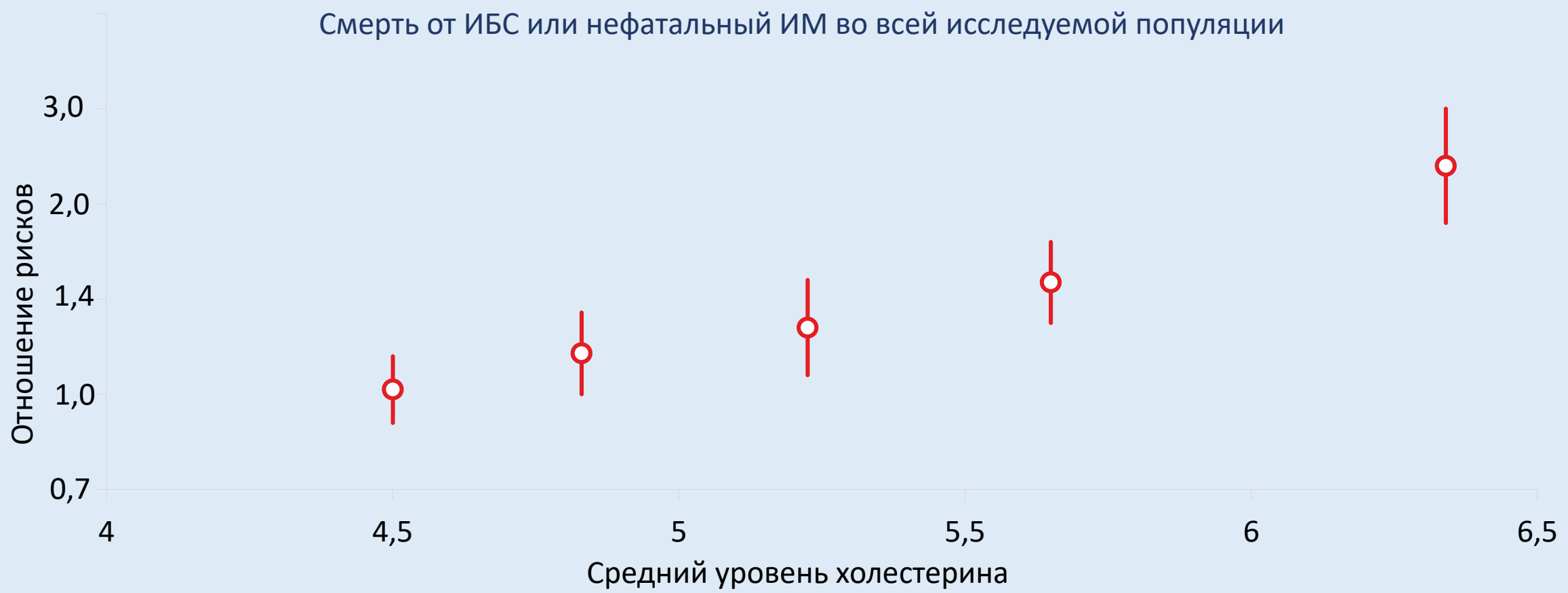
30.06.2022

ИБС – ключевая причина смерти по данным ВОЗ



Высокий уровень холестерина связан с повышенным риском неблагоприятных событий при ИБС

При повышении холестерина на каждый 1 ммоль/л выше нормального уровня риск смерти от ИБС или нефатального ИМ увеличивается на 45%



Снижение уровня ХС-ЛПНП на 1 ммоль/л ассоциируется с сокращением относительного риска сердечно-сосудистых событий на 22%.

Мета-анализ клинических исследований (>160 000 пациентов)

	Более интенсивная терапия статинами	Менее интенсивная терапия статинами		Относительный риск (ДИ)
Несмертельный ИМ	3485 (1.0)	4593 (1.3)		0.73 (0.69 - 0.78)
Смерть от ССЗ	1887 (0.5)	2281 (0.6)		0.80 (0.74 - 0.87)
Любое серьезное коронарное событие	5105 (1.4)	6512 (1.9)		0.76 (0.73 - 0.78)
АКШ	1453 (0.4)	1857 (0.5)		0.75 (0.69 - 0.82)
ЧКВ	1767 (0.5)	2283 (0.7)		0.72 (0.65 - 0.80)
Неопределенные	2133 (0.6)	2667 (0.8)		0.76 (0.70 - 0.82)
Любой коронарный реваск	5353 (1.5)	6807 (2.0)		0.75 (0.72 - 0.78)
Ишемический инсульт	1427 (0.4)	1751 (0.5)		0.79 (0.72 - 0.87)
Геморрагический инсульт	257 (0.1)	220 (0.1)		1.12 (0.88 - 1.43)
Неизвестный инсульт	618 (0.2)	709 (0.2)		0.88 (0.76 - 1.01)
Любой инсульт	2302 (0.6)	2680 (0.8)		0.84 (0.79 - 0.89)
Любое ССО	10973 (3.2)	13350 (4.0)		0.78 (0.76 - 0.80)



ССО – сердечно-сосудистые осложнения

Цели терапии дислипидемий основаны на определении сердечно-сосудистого риска

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХБП – хроническая болезнь почек.

* Под осложненной бляшкой подразумевается наличие гипоехогенности и/или шероховатой, изъязвленной поверхности

Риск	Определение	Целевой уровень ХС ЛНП (ммоль/л)
Экстремальный	Сочетание АССЗ ¹ с СД 2 типа и/или СГХС или два сердечно-сосудистых осложнения в течение 2 лет ² у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию ³ и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л	< 1,4, оптимально < 1,0
Очень высокий	<ul style="list-style-type: none"> – Документированное ССЗ клинически или по результатам обследования (перенесенный ОКС, стабильная стенокардия, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, атеросклероз периферических артерий) – Значимая АСБ по данным КАГ/КТ (стеноз $\geq 50\%$ в двух коронарных артериях) или дуплексное сканирование сонных артерий (стеноз(ы) $> 50\%$) – СД + поражение органов-мишеней + ≥ 3 ФР, а также раннее начало СД 1 типа с длительностью > 20 лет – Выраженная ХБП с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² – Оценка риска по шкале SCORE $\geq 10\%$ – СГХС + ССЗ или ФР 	< 1,4 и снижение $\geq 50\%$ от исходного
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> – 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 ФР – СД без поражения органов-мишеней, СД ≥ 10 лет или с ФР – Умеренная ХБП с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² – Оценка риска по шкале SCORE 5–10% – Гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(ы) 25–49%) 	< 1,8 и снижение $\geq 50\%$ от исходного
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> – Молодые пациенты (СД 1 типа – моложе 35 лет, СД 2 типа – моложе 50 лет) с длительностью течения СД < 10 лет без поражения органов-мишеней и ФР – Оценка риска по шкале SCORE 1–5% 	< 2,6
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> – Оценка риска по шкале SCORE $< 1\%$ 	< 3,0

Методы коррекции дислипидемий

Немедикаментозная коррекция. Модификация образа жизни



Повышение физической активности



Снижение массы тела



Коррекция питания

Медикаментозная коррекция



Статины – препараты для снижения уровня ЛПНП



Эзетимиб – ингибитор всасывания холестерина



Ингибитор PCSK9 – ингибиторов пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9



Фенофибрат – препарат для снижения уровня ТГ, мЛПНП и повышения ЛПВП



Фиксированная комбинация розувастатин 10 мг + фенофибрат 145 мг (Suprozafen)

ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП - липопротеины высокой плотности; ТГ - триглицериды

Рекомендации по медикаментозной терапии дислипидемий

Рекомендации	Класс	Уровень
Терапия статинами в макс	I	A
Если на фоне максимально переносимых доз статинов целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, добавить эзетимиб	I	B
Для вторичной профилактики 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
Для первичной профилактики 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

~80% пациентов не достигают целевых значений ЛНП

2/3 пациентов прекращают прием статинов через год

Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации, VII пересмотр (2020)

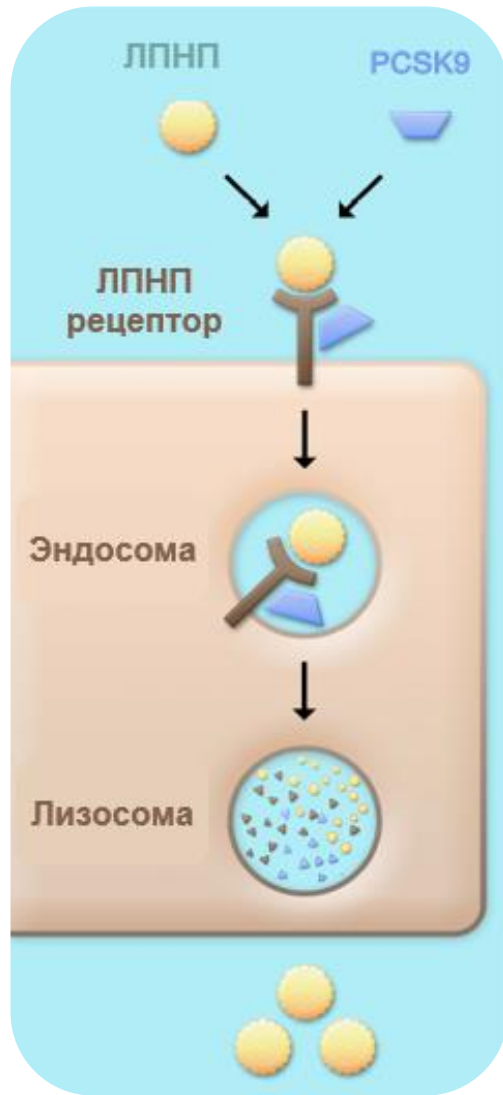
Пациентам высокого и очень высокого риска с ТГ >1,7 ммоль/л требуется комбинированная терапия фенофибрат+статин

Таблица 20. Рекомендации по лекарственной терапии гипертриглицеридемии [64]

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

Примечания: ТГ – триглицериды; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

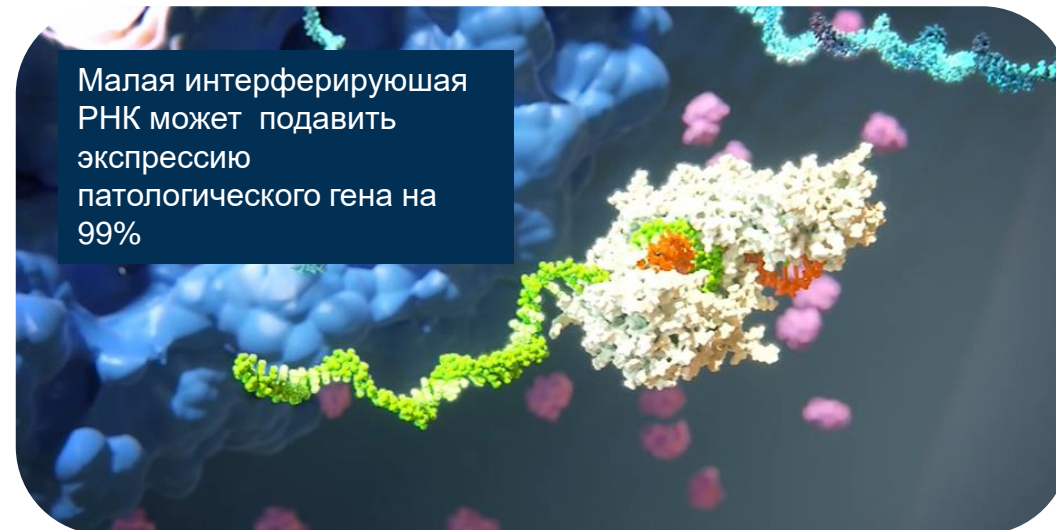
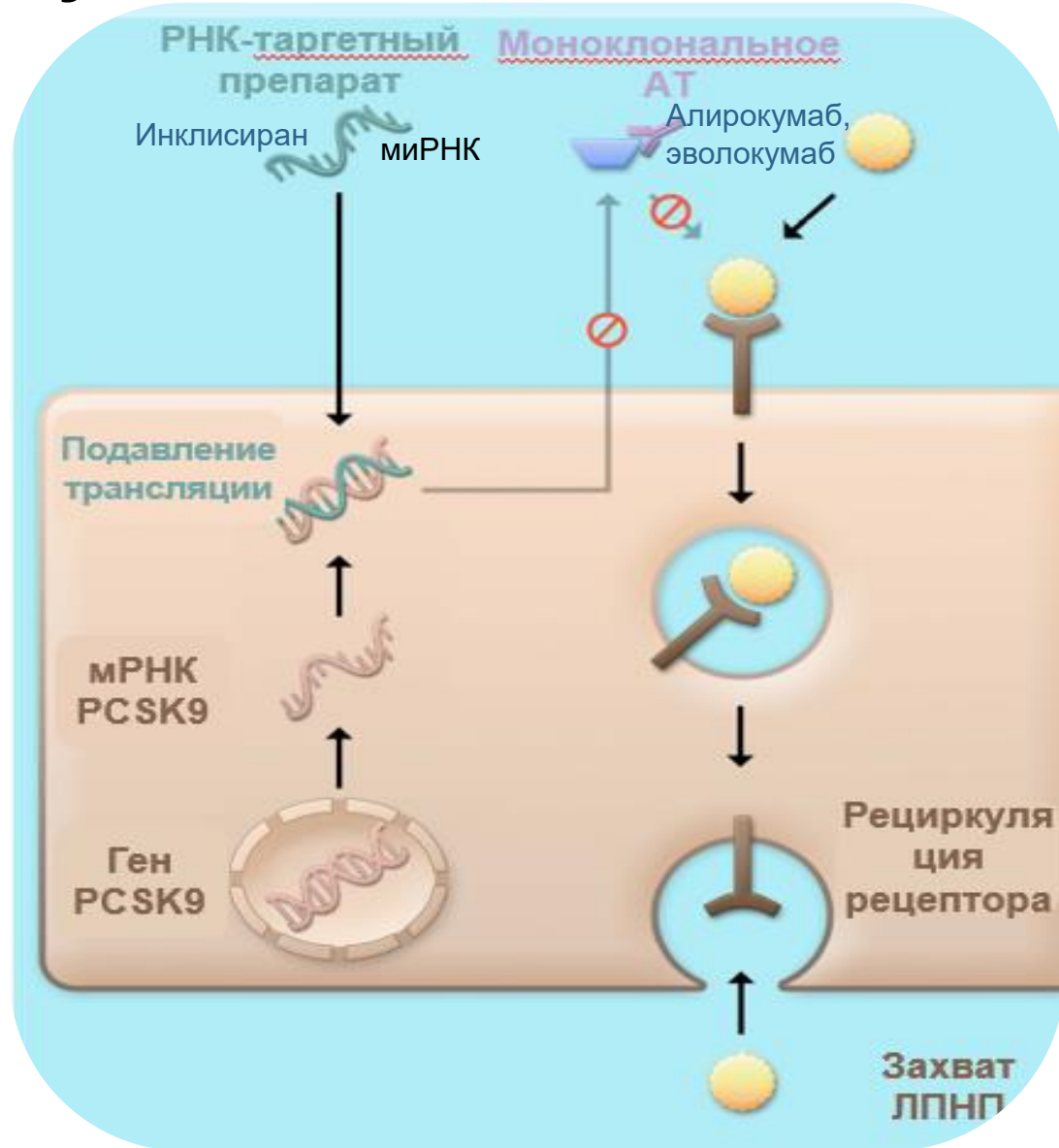
Функция PCSK9 и возможности его контроля



Открытие в 2003 году пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) дало начало новому способу контроля над уровнем холестерина ЛПНП. Профермент PCSK9 — сериновая протеаза, которая связывается с ЛПНП-рецепторами на поверхности гепатоцитов, способствуя их лизосомной деградации в печени. Поскольку ЛПНП-рецепторы являются первичными рецепторами для выведения циркулирующих ЛПНП из системного кровотока, снижение доступного пула ЛПНП-рецепторов отражается ростом холестерина ЛПНП в плазме крови. Подавление PCSK9 приводит к увеличению числа ЛПНП-рецепторов, доступных для клиренса холестерина ЛПНП.

ЛПНП -липопротеин низкой плотности;
PCSK9 – пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин 9-го типа.

Функция PCSK9 и возможности его контроля



АТ - антитело
ЛПНП - липопротеин низкой плотности;
PCSK9 – пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин 9-го типа
мРНК – малая рибонуклеиновая кислота
миРНК (siRNA) – малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота

Эффективное и стойкое снижение на терапии инклисираном ЛПНП по сравнению с плацебо у пациентов с гетерозиготной СГХС

ORION-9

Исследование у пациентов с АССЗ, получающих терапию статинами в максимально переносимой дозе* (N = 482)

47,9%

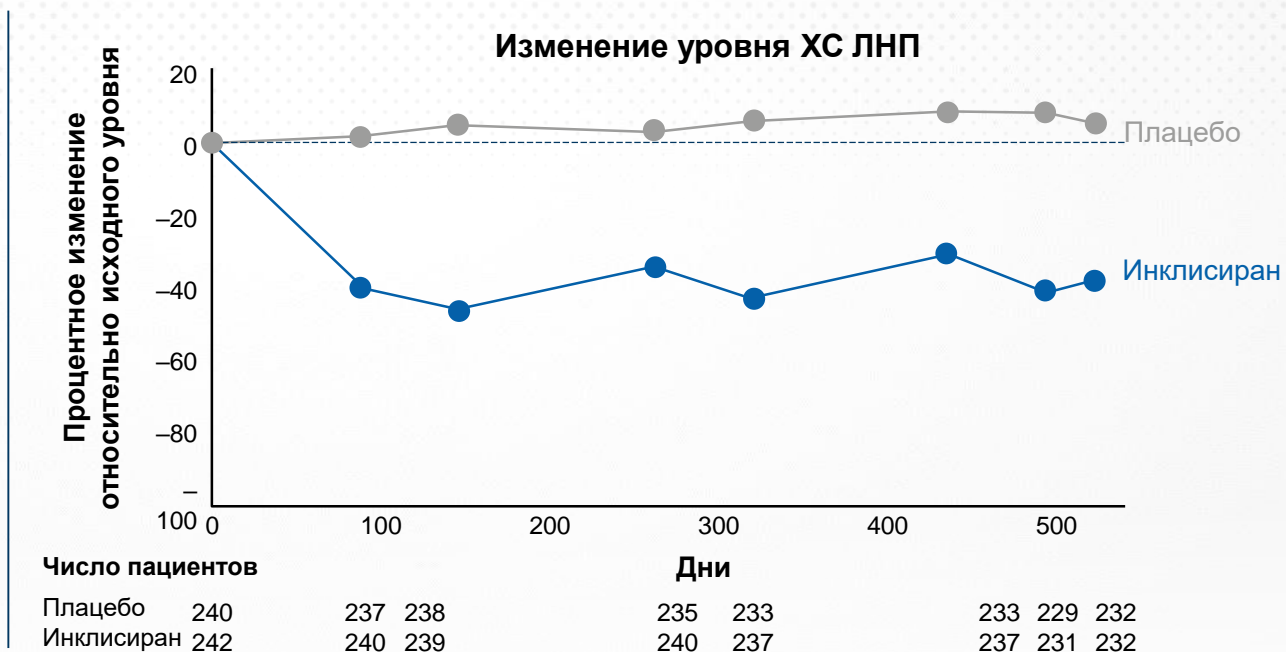
эффективное
Снижение уровня
ХС ЛНП

разность между группами лечения через 17 месяцев†
($p < 0,001$)

44,3%

стойкое
Снижение уровня
ХС ЛНП

разность между группами лечения после 3 месяцев и до 18-го месяца†



Использовано с разрешения авторов. Raal FJ и соавт. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-1530.

*Пациенты получали статины в максимально переносимой дозе или имели документально подтвержденную непереносимость статинов. Допускалось применение эзетимиба.

†Комбинированные первичные конечные точки.

ЛПНП – липопротеины низкой плотности, АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, СГХС – семейная гиперхолестеринемия

Raal FJ и соавт. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-1530.

Эффективное и стойкое снижение на терапии инклизираном уровня ЛПНП по сравнению с плацебо у пациентов с АССЗ на терапии инклизираном

ORION-10¹

Исследование у пациентов с АССЗ, получающих терапию статинами в максимально переносимой дозе* (N = 1561)

52%

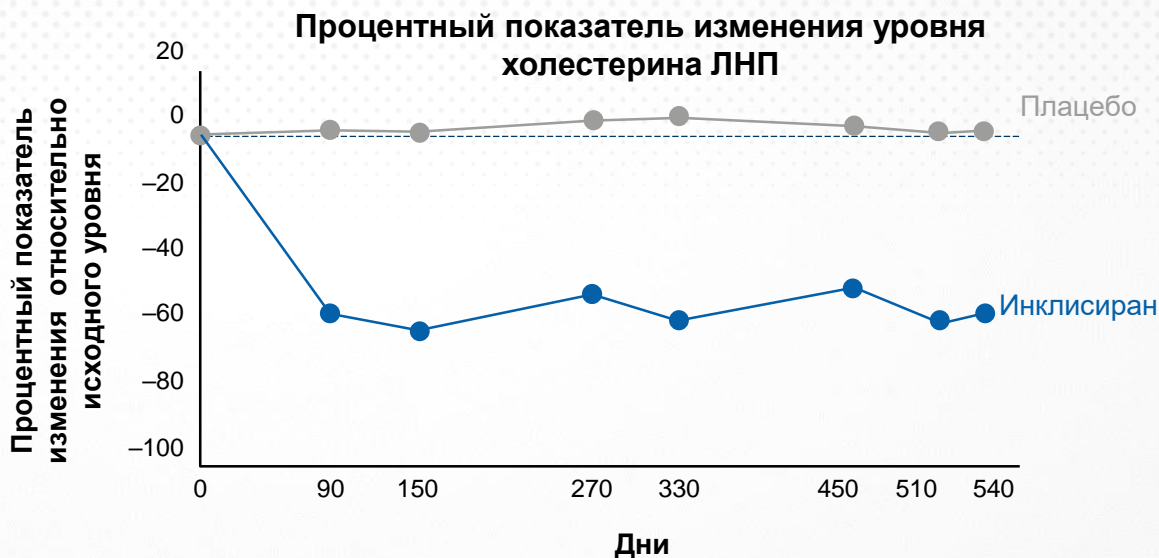
эффективное
Снижение уровня ХС ЛНП

разность между группами лечения через 17 месяцев† (p < 0,001)

54%

стойкое
Снижение уровня ХС ЛНП

разность между группами лечения после 3 месяцев и до 18-го месяца†



Число

пациентов

Плацебо

Инклизиран

780	762	745	724	715	698	666	670
781	758	757	737	731	721	691	705

Поддержание низкого уровня ХС ЛНП уменьшает бремя атеросклеротических бляшек и благоприятно влияет на риск^{2‡}

Использовано с разрешения авторов. Ray KK и соавт. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-1519.

*Пациенты получали статины в максимально переносимой дозе или имели документально подтвержденную непереносимость статинов.

Допускалось применение эзетимиба.

†Комбинированные первичные конечные точки.

‡Исследование по изучению исходов ССЗ продолжается.

ЛПНП – липопротеины низкой плотности, АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания

1. Ray KK и соавт. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-1519.

2. Ference BA и соавт. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(10):1141-1156.

Эффективное и стойкое снижение на терапии инклисираном уровней ЛПНП по сравнению с плацебо у пациентов с АССЗ или высоким риском АССЗ

ORION-11¹

Исследование среди пациентов с АССЗ или с заболеванием, эквивалентным АССЗ по риску, получающих терапию статинами в максимально переносимой дозе* (N = 1617)

50%

эффективное

Снижение уровня ХС ЛНП

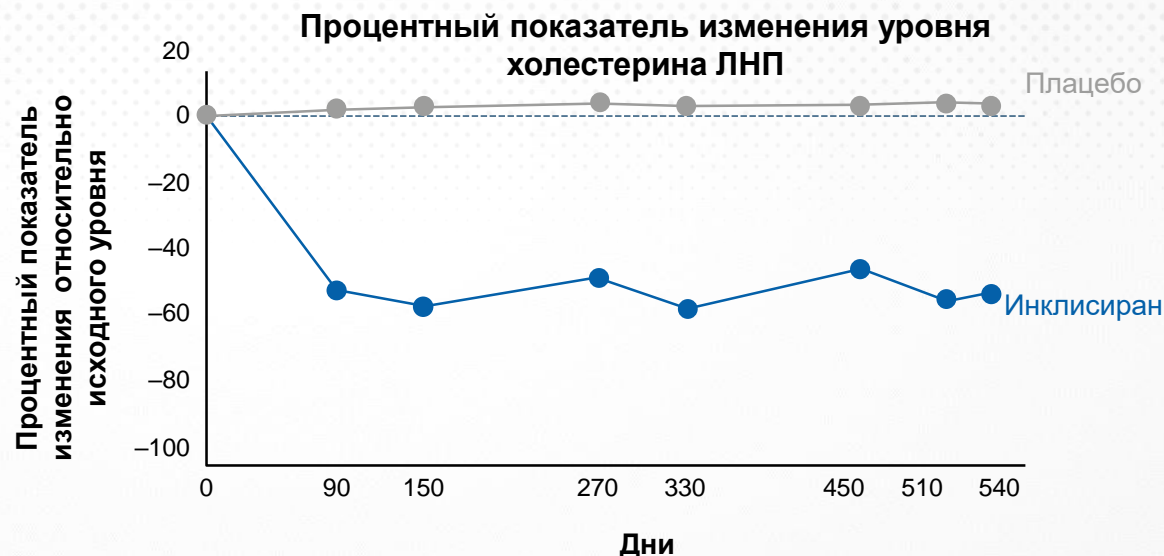
разность между группами лечения через 17 месяцев[†] (p < 0,001)

49%

стойкое

Снижение уровня ХС ЛНП

разность между группами лечения после 3 месяцев и до 18-го месяца[‡]



Число пациентов

Плацебо	807	797	785	785	773	764	739	749
Инклисиран	810	790	796	796	773	768	724	742

Поддержание низкого уровня ХС ЛНП уменьшает бремя атеросклеротических бляшек и благоприятно влияет на риск^{2‡}

Использовано с разрешения авторов. Ray KK и соавт. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-1519.

*Пациенты получали статины в максимально переносимой дозе или имели документально подтвержденную непереносимость статинов.

Допускалось применение эзетимиба.

[†]Комбинированные основные конечные точки.

[‡]Исследование по изучению исходов ССЗ продолжается.

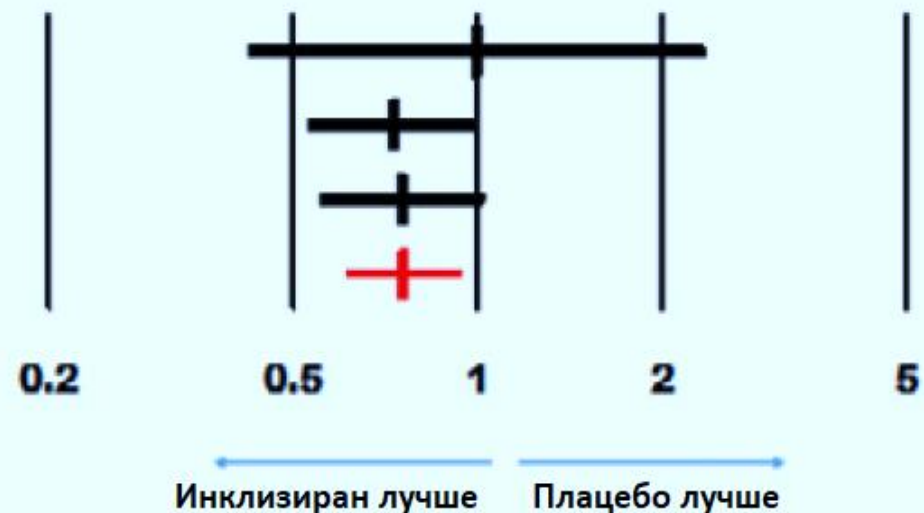
ЛПНП – липопротеины низкой плотности, АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания

1. Ray KK и соавт. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-1519.

2. Ference VA и соавт. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(10):1141-1156

Терапия Инклисираном уменьшает риск МАСЕ на 24%

	ОР	Верхнее значение	Нижнее значение	p
ORION-9	1.00	0.42	2.35	0.992
ORION-10	0.73	0.53	1.01	0.058
ORION-11	0.75	0.55	1.03	0.075
ВСЕГО	0.76	0.61	0.94	0.012

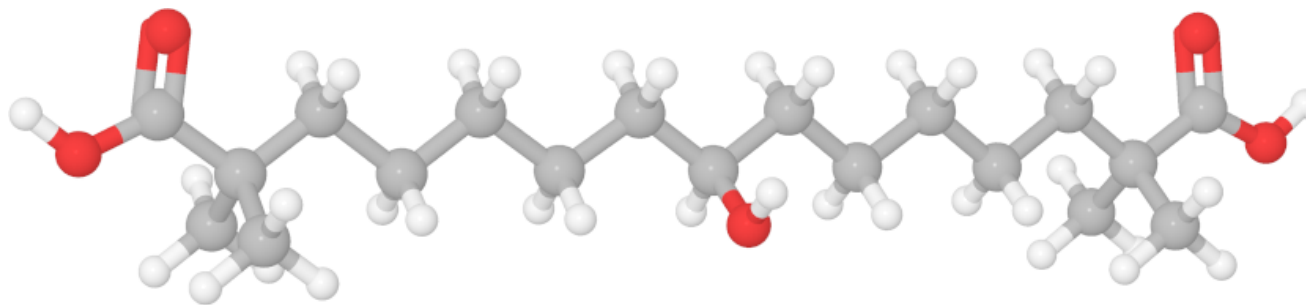
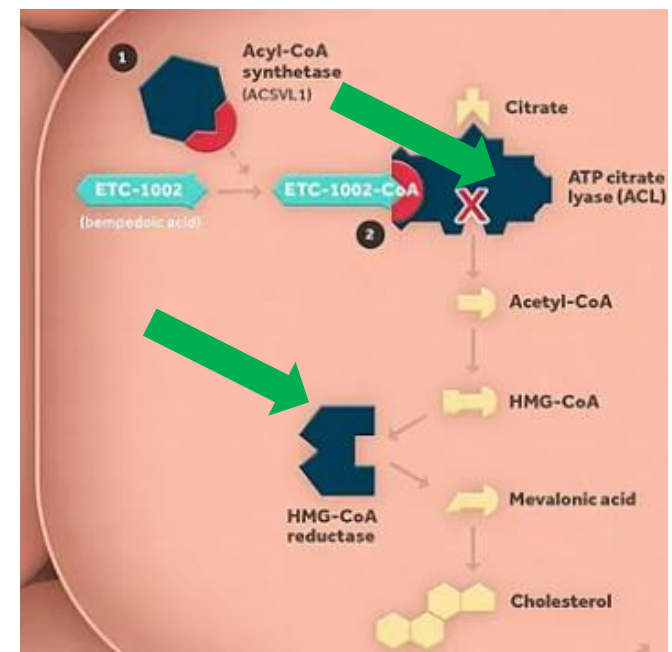


МАСЕ: кардиальная смерть и любые остановки сердца, нефатальный ИМ или инсульт

Новые направления в лечении дислипидемий

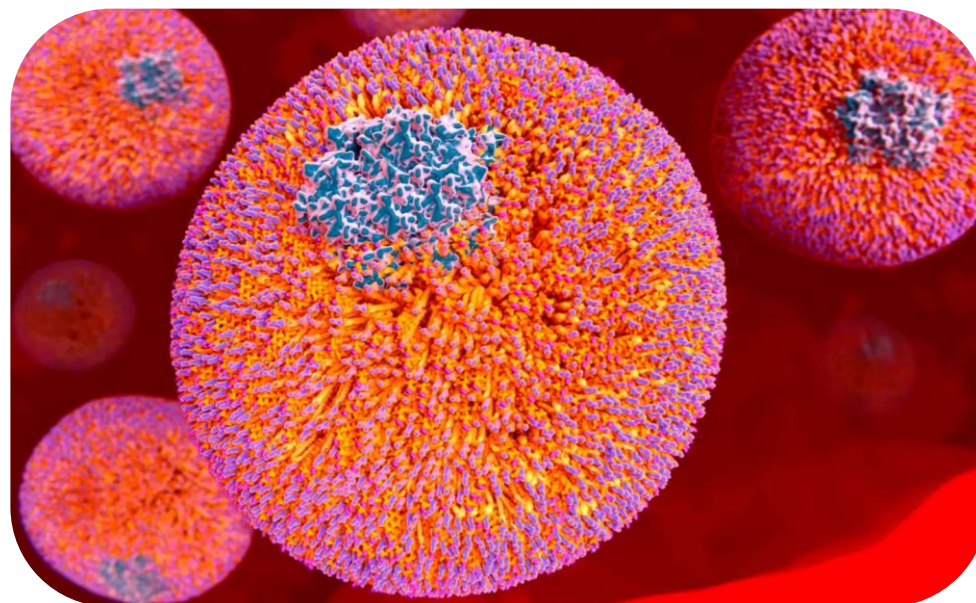
Бемпедоевая кислота – ингибитор фермента АТФ-цитратлиазы, катализирующей одну из реакций синтеза холестерина (эта реакция находится «выше» по каскаду, чем процесс, катализируемый ГМГ-КоА редуктазой, который блокируют статины). АТФ-цитратлиаза инактивирована в скелетных мышцах.

Известно, что порядка 90% всех случаев непереносимости терапии статинами связано с мышечными симптомами. Таким образом, этот препарат представляется перспективным для использования, в том числе, у пациентов с непереносимостью статинов.



Новые направления в лечении дислипидемий

Эвинакумаб (evinacumab) — полностью человеческое моноклональное антитело, специфически связывающее ангиопоэтин-подобный белок 3 (ANGPTL3), являющийся ингибитором липопротеинлипазы (LPL) и эндотелиальной липазы (LIPG) и играющий центральную роль в метаболизме липопротеинов.



<https://mosmedpreparaty.ru/news/18513>

Evinacumab Offers 'Remarkable' Lipid Lowering in Severe HoFH – Medscape – Oct 12, 2020. <https://www.medscape.com/>

Raal FJ et al. N Engl J Med. 2020 Aug 20;383(8):711–720. doi: 10.1056/NEJMoa2004215. PMID: 32813947. <https://www.nejm.org/>

Новые направления в лечении дислипидемий: АСО — антисмысловые олигонуклеотиды

Пелакарсен — антисмысловой олигонуклеотид ингибитор аполипопротеина (а)

Таргетно действует на мРНК апо(а)

Параметр	АСО (пелакарсен)
Химическая структура	Схожи с одноцепочечной РНК/ДНК
Молекулярная масса (кДа)	~12
Механизм действия	Действие направлено на деградацию транскриптов мРНК
Место приложения действия	Внутриклеточный компонент
Иммуногенность	Высокое
Терапевтическое направление	Таргетно действует на мРНК апо(а)
Варьирование ответа на препарат	Низкое
Период полувыведения	Месяцы
Путь введения	Подкожно
Частота применения	Один раз в месяц

Будущее гиполипидемической терапии – повышение эффективности и приверженности

Ежегодная лекарственная нагрузка для достижения 50% снижения ХС-ЛНП



**Благодарю за внимание!
Здоровья!**

