

6. Sevastyanova D.S., Markov V.A., Vyslov E.V., Filyushkina V.Yu., Demyanov S.V. Myocardial reperfusion strategy: pharmacoinvasive revascularization or primary angioplasty in acute coronary syndrome with ST segment elevation. *Fundamental studies* 2013, No. 9, p.729 - 733. Russian. (Севастьянова Д.С., Марков В.А., Вышлов Е.В., Филюшкина В.Ю., Демьянов С.В. Стратегия реперфузии миокарда: фармакоинвазивная реваскуляризация или первичная ангиопластика при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST Фундаментальные исследования 2013, №9, с.729-33).
7. Zateyshnikov DA Thrombolytic therapy with tenecteplase in acute coronary syndrome under the conditions of the vascular program implementation // *Difficult patient*. - 2014. - №10. P. 5-11. Russian. (Затейщиков Д.А. Тромболитическая терапия теноктеплазой при остром коронарном синдроме в условиях реализации сосудистой программы // *Трудный пациент*. - 2014. - №10. С.5-11).
8. Poponina T.M., Poponina Yu.S., Vasiliev A.G. The risk and benefit of reperfusion strategies in the treatment of patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation // *Russian Cardiology Journal* - 2010. - №5, P. 103-115. Russian. (Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Васильев А.Г. Риск и выгода реперфузионных стратегий в лечении больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // *Российский кардиологический журнал* - 2010. - №5, С. 103-115).
9. Sulimov V.A. Thrombolysis or primary percutaneous intervention in myocardial infarction with ST-segment elevation? STREAM study // *Rational pharmacotherapy in cardiology* - 2013, T.9 №6 P. 640-645. Russian. (Сулимов В.А. Тромболитизис или первичное чрескожное вмешательство при инфаркте миокарда с подъемом ST-сегмента? Исследование STREAM // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013, T.9 №6 с.640-5).
10. Shpektor A.V., Vasilieva E.Yu. Acute myocardial infarction with ST-segment elevation on the ECG // *Creative Cardiology* - 2007. - №1-2. P. 204-213. Russian. (Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ // *Креативная кардиология*. - 2007. - №1-2. С. 204-13).
11. Alexander T, Victor S.M., Mullasari A.S., Veerasekar, G., Subramaniam, K., Nallamothu, B.K. Protocol for a prospective, controlled study of assertive and timely reperfusion for patients with ST-segment elevation myocardial infarction in Tamil Nadu: the TN-STEMI programme // *BMJ* - 2013.- V.2. - P.3-12.
12. Chakrabarti A.K., Gibson C.M., Pinto D.S. Optimal selection of STEMI treatment strategies in the current era: benefit of transferring STEMI patients for PCI compared with administration of onsite fibrinolytic therapy.// *JOURNAL ARTICLE* - 2012 - V.27 (6). - P.651-654.
13. Viikild J., Lilleberg J., Tierala I., Outcome up to one year following different reperfusion strategies in acute ST-segment elevation myocardial infarction: the Helsinki-Uusimaa Hospital District registry of ST-Elevation Acute Myocardial Infarction (HUS-STEMI). // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* - 2013 Dec; 2(4):371-8.
14. Zhou S., Chen J., Xu R.Y. Factors associated with the use of percutaneous coronary intervention in elderly Chinese patients with a first ST elevated acute myocardial infarction. *Patient Prefer Adherence*. 2014 Feb 17;8:257-62.
15. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. 3-е изд., М.: МИА, 2003. -465 с. Syrkin A.L. Myocardial infarction. 3th ed., M.: MIA, 2003. -465 p.
16. Bagai A., Al-Khalidi H.R., Sherwood M.W. Mucoz D., Roettig M.L., Jollis J.G., Granger C.B. Regional systems of care demonstration project: Mission: Lifeline STEMI Systems Accelerator: design and methodology. // *Am Heart J.* - 2014. -V. 167 (1). - P.15-21.
17. Bansal E., Dbawan R., Wagman B., Garren L., Chan L., Newton K., Stuart P., Testa N., David M. Importance of Hospital Entry: Walk-in STEMI and Primary Percutaneous Coronary Intervention. // *West J Emerg Med.* - 2014 -V.15 (1). - P.81-87.
18. Terkelsen C.J., Pinto D.S., Thiele H., 2012 ESC STEMI guidelines and reperfusion therapy: Evidence base ignored, threatening optimal patient management. // *Heart*. 2013 Aug; 99(16):1154-6.
19. Thiele H., Eitel I., Meinberg C. Randomized comparison of pre-hospital-initiated facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction very early after symptom onset: the LIPSIA-STEMI trial (Leipzig immediate prehospital facilitated angioplasty in ST-segment myocardial infarction). // *JACC Cardiovasc Interv* - 2011 Jun; 4(6):605-14.
20. Capodanno D., Dangas G. Facilitated/Pharmaco-invasive Approaches in STEMI // *Curr Cardiol. Rev.* - 2012 - Aug. - P.177-180.
21. Dalal J., Saboo P.K., Singh R.K., Role of thrombolysis in reperfusion therapy for management of AMI: Indian scenario. // *Indian Heart J.* - 2013 - V.65(5). - P.566-585.
22. Schoos M.M., Sejersten M., Hvelplund A., Reperfusion delay in patients treated with primary percutaneous coronary intervention: insight from a real world Danish ST-segment elevation myocardial infarction population in the era of telemedicine. // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* - 2012 - Sep; 1(3):200-9.
23. Sinnaeve P.R.I., Van de Werf F. Primary percutaneous coronary intervention not always the best reperfusion strategy? // *Circulation* - 2014 - Apr 22; 129(16): 1623-5.

Эволокумаб – новые возможности управления сердечно–сосудистым риском у пациентов с атеросклерозом и сахарным диабетом.

Резолюция Совета экспертов (НОА, РЭА, РНО СРДЛ, РосОКР)

Алекян Б. Г.¹, Бажан С. С.², Бойцов С. А.⁵ Бубнова М. Г.³, Воевода М. И.², Галстян Г. Р.⁴, Гуревич В. С.^{7,8,9}, Ежов М. В.⁵, Калашников В. Ю.⁴, Карпов Ю. А.⁵, Коновалов Г. А.⁶, Мешков А. Н.³, Сергиенко И. В.⁵, Шестакова М. В.⁴

¹ ФГБУ НМИЦ хирургии имени В.А. Вишневского МЗ РФ, Москва

² НИИТТМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск

³ ФГБУ НМИЦ профилактической медицины МЗ РФ, Москва

⁴ ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ, Москва

⁵ ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ, Москва

⁶ КДЦ МЕДСИ, Москва

⁷ КБ им. Л. Г. Соколова ФМБА МЗ РФ

⁸ Научно-клинический и образовательный Центр «Кардиология» СПбГУ

⁹ СЗГМУ им. И. И. Мечникова

Evolocumab – new opportunities for cardiovascular risk management in patients with atherosclerosis and diabetes

Alekyan B. G., Bazhan S. S., Boytsov S. A., Bubnova M. G., Voevoda M. I., Galstyan G. R., Gurevich V. S.,

Анотация

Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза являются основной причиной смертности пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что требует комплексного подхода в лечении данного заболевания и коррекции не только гипергликемии, но у других известных факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза, в том числе дислипидемии. В 2017 г были опубликованы результаты исследования FOURIER показавшие возможность значительного снижения уровня атерогенных липидов и уменьшение риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений при добавлении к стандартной гиполипидемической терапии ингибитора PCSK9 эволокумаба. В этом же году в рамках заранее запланированных субанализов FOURIER были получены и опубликованы результаты двух исследований, в первом из которых была показана высокая эффективность эволокумаба в предотвращении сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, а во втором у лиц с периферическим атеросклерозом, у которых также отмечалось снижение риска

возникновения основных нежелательных явлений, связанных с кровоснабжением нижних конечностей. Полученные данные укрепили позиции ингибиторов PCSK9 в ряде зарубежных рекомендации и легли в основу дополнительного снижения целевых уровней атерогенных липидов у пациентов очень высокого риска. Целью настоящего Совета экспертов, объединившего представителей кардиологических (НОА, РосОКР), эндокринологического (РЭА) и рентгенэндоваскулярного (РНО СРДЛ) научных обществ, стало обсуждение результатов исследования FOURIER и определение места эволокумаба в основных российских клинических рекомендациях.

Нерешенные вопросы лечения дислипидемий у пациентов с сахарным диабетом

Распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа в мире неуклонно растет. Согласно оценке Международной диабетической федерации (IDF) численность лиц в возрасте 20-79 лет, имеющих, СД увеличится с 425 млн человек в 2017г до 649 млн к 2045г [1]. В Российской Федерации,

по данным федерального регистра СД на окончание 2016 г. состояло на диспансерном учете 4,35 млн человек (3,0% населения), из них: 92% (4 млн) – СД 2 типа, 6% (255 тыс.) – СД 1 типа и 2% (75 тыс.) – другие типы СД [2]. Однако реальное количество пациентов с СД в РФ согласно данным эпидемиологического исследования NATION в два раза выше. Таким образом, высокая распространенность СД является одной из важнейших причин, препятствующих снижению показателей сердечно-сосудистой смертности, поскольку, именно системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей, наиболее часто развиваются у лиц СД и являются основной причиной их инвалидизации и смертности [2]. Известно, что наличие у человека СД 2 типа увеличивает риск развития у него инфаркта и инсульта в 2–3 раза [3–5], что диктует необходимость тщательного контроля известных факторов риска развития атеросклероза, прежде всего дислипидемии.

Как и в общей популяции, у пациентов с СД 2 типа ХС-ЛНП является ключевым модифицируемым фактором риска и предиктором развития ССЗ атеросклеротического генеза [6]. Однако изолированное повышение ХС-ЛПН встречается лишь у 23% пациентов с СД, для которого свойственно развитие смешанной дислипидемии, проявляющейся также снижением уровня ХС-ЛВП и гипертриглицеридемией, возникающей за счет увеличения синтеза триглицерид-богатых крупных ЛОНП-частиц [7]. Кроме того, нужно отметить, что при СД образуются малые плотные ЛНП-частицы, которые обладают высокой атерогенностью, даже при формально не повышенном уровне ХС-ЛНП [8]. В целом, около 97% пациентов с СД имеют одно или более отклонение липидных параметров, поэтому определение такого параметра как ХС-нелВП (равного разнице ОХ и ХС-ЛВП) позволяет оценить уровень всех Аров-содержащих атерогенных липопротеидов – ЛНП, ЛОНП, ЛПП и Лп(а) [9]. Именно ХС-нелВП является основных предиктором развития и прогрессирования атеросклеротических ССЗ при СД и должен рассматриваться как ориентир для гиполипидемической терапии особенно в тех, случаях, когда достигнуты целевые уровни ХС-ЛНП [9–12].

Мета-анализ 14 РКИ показал, что у пациентов с СД снижение ХС-ЛНП на каждый 1 ммоль/л ассоциируется со уменьшением риска общей смертности и основных сердечно-сосудистых событий на 9% и 21% соответственно, что сопоставимо с аналогичными показателями у лиц без СД [11]. Согласно рекомендациям ESC/EAS 2016 г. пациенты с СД 2 типа относятся к группе высокого, а при наличии ССЗ или поражении органов мишеней очень высокого риска СС осложнений. Гиполипидемическая терапия (статины или статины+эзетимиб) должна быть назначена всем пациентам с СД 2 типа

в возрасте старше 40 лет с целью снижения уровня ХС-ЛНП ниже 2,6 ммоль/л или 1,8 ммоль/л для лиц высокого или очень высокого СС риска соответственно. [10].

Однако на фоне терапии статинами целевого уровня ХС-ЛНП <2,6 ммоль/л достигает 63% пациентов с СД 2 типа [13], а <1,8 ммоль/л только лишь 16% [14]. Таким образом, в большинстве случаев у лиц с СД 2 типа необходимо назначение комбинированной гиполипидемической терапии для оптимального снижения уровня атерогенных липидов и риска сердечно-сосудистого осложнений. Кроме того, в ряде случаев в том числе у пациентов с СД 2 типа рекомендуется исследовать уровень Лп(а), повышение которого ≥50 мг/дл является дополнительным фактором атеротромботических осложнений. Определения Лп(а) рекомендовано в следующих ситуациях: наличие у пациента высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (раннее развитие ССЗ (мужчины <55 лет, женщины <60 лет), семейная гиперхолестеринемия, рецидив ССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию, 10-летний риск фатального события по шкале SCORE ≥5%) или у пациентов с наследственным анамнезом ранней ИБС, а также для рестратификации у пациентов с умеренным риском по шкале SCORE 1–5% (класс IIa, уровень С). [10].

Инновационные возможности управления сердечно-сосудистым риском у пациентов с сд 2 типа. Результаты исследования fourier – новые данные

Понимание роли пропротеинконвертазы субтилизин/кесин типа 9 (PCSK9) как молекулы, способствующей снижению экспрессии рецептора ЛНП на гепатоцитах, позволило создать новый класс гиполипидемических препаратов – ингибиторы PCSK9, которые блокируя PCSK9 «спасают» рецепторы ЛНП от разрушения, что ведет к повышению их плотности на мембране гепатоцита и снижению уровня ХС-ЛНП в крови за счет активного рецептор-опосредованного удаления ЛПН частиц из кровотока [15]. Различные подходы были предложены для ингибирования PCSK9, однако в настоящий момент наиболее исследованным направлением является применение полностью человеческих моноклональных антител, блокирующих эту молекулу. Эволокумаб стал первым препаратом из этой группы, одобренным к клиническому применению, как в мире, так и России. В программе клинических исследований эволокумаба приняло участие более 35 000 пациентов.

Гиполипидемическая эффективность эволокумаба была подтверждена у широкого круга пациентов: умеренного, высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе у пациентов с СД 2 типа. Так в мета-анализе, включавшем три исследования с эволокумабом, была изучена гипо-

липидемическая активность препарата у пациентов с СД 2 типа (n = 413) по сравнению с таковой у лиц без СД (n = 2119). Было показано, что у пациентов с СД 2 типа назначение эволокумаба в течение 12 недель приводило по сравнению с плацебо к снижению уровня всех атерогенных липидопротеидов: ХС-ЛНП на 60%, ХС-нелВП на 55%, ОХ на 38%, Лп(а) на 31%, а также к повышению ХС-ЛВП на 7%, что было сопоставимо с динамикой данных показателей у лиц без СД. Кроме того, в исследовании продемонстрировано, что гиполипидемическая эффективность эволокумаба была значимо выше, чем эзетимиба. Полученные результаты не зависели от уровня гликемии, терапии инсулином, почечной функции и наличия ССЗ [16].

В исследовании DECARTES, включавшем 905 пациентов, проводилась оценка эффективности, безопасности и гликемических эффектов эволокумаба у лиц с гиперхолестеринемией, стратифицированных по степени нарушения углеводного обмена в подгруппы СД 2 типа, НТГ, метаболического синдрома и нормогликемии. Период наблюдения составил 52 недели, в ходе которого пациенты получали один из режимов гиполипидемической терапии, подобранный в соответствии с уровнем исходной гиперхолестеринемии и СС риском плюс эволокумаб или плацебо. В исследовании подтверждена высокая гиполипидемическая эффективность эволокумаба, так уровень ХС-ЛНП снижался более чем на 50% во всех подгруппах наблюдения вне зависимости от наличия или отсутствия тех или иных нарушений углеводного обмена. Кроме того, за период наблюдения не было выявлено различий в уровне глюкозы, HbA1c, инсулина, С-пептида и расчетного индекса инсулинорезистентности (НОМА) ни в одной из подгрупп между пациентами, получавшими эволокумабом и плацебо, а также не отмечалось увеличения частоты развития новых случаев СД (5,6% на терапии эволокумабом, 6,6% – плацебо) [17].

В настоящий момент эволокумаб является единственным представителем ингибиторов PCSK9, для которого было доказано уменьшение выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий. В исследовании GLAGOV (Global Assessment of Plaque regression With a PCSK9 antibody as Measured by intraVascular Ultrasound (Комплексная оценка регрессии бляшки методом внутрисосудистого ультразвука при использовании антител к PCSK9)) было включено 970 пациентов с ИБС, находившихся на терапии статинами. Участники были разделены поровну в группы эволокумаба и плацебо. Срок наблюдения составил 78 недель. Было показано, что эволокумаб способствует достоверному снижению относительного объема атеросклеротической бляшки (PAV) на 1% и ее общего объема (TAV) на 4,9 мм³. Предварительно запланированный подгрупповой анализ показал, что данный эффект не зависел от исходных клинико-демографических характеристик, в том

числе наличия или отсутствия СД 2 типа [18].

Следующим важнейшим этапом стало доказательство эффективности эволокумаба при вторичной профилактике в исследовании FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk (Дальнейшее изучение сердечно-сосудистых исходов при ингибировании PCSK9 у лиц с повышенным риском)). В это исследование было включено 27 564 участника с наличием в анамнезе атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), и имевших дополнительно ≥ 1 фактора риска ССЗ, при условии, что уровень ХС-ЛНП ≥ 1,8 ммоль/л (или ХС-нелВП ≥ 2,6 ммоль/л) на фоне терапии аторвастатином в дозе ≥ 20 мг (или другим статином в эквивалентной дозе) в сочетании с эзетимибом или без него. Пациенты были рандомизированы в отношении 1:1 в группы эволокумаба или плацебо. Протоколом была определена следующая первичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или коронарная реваскуляризация миокарда, а также ключевая вторичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт. Медиана наблюдения составила 2,2 года. В группе эволокумаба было продемонстрировано снижение относительного риска развития комбинированной первичной конечной точки на 15%, а ключевой вторичной точки на 20% по сравнению с группой плацебо [19].

В дальнейшем были опубликованы очень важные результаты нескольких исходно запланированных протоколом субанализов исследования FOURIER.

Безопасность и эффективность эволокумаба у пациентов с наличием и отсутствием сахарного диабета, влияние эволокумаба на уровень гликемии и риск возникновения новых случаев сахарного диабета

Исходно 11 031 пациент (40%) в исследовании FOURIER имели СД. Из 16 533 пациентов без СД (60%) у 10 344 человек был метаболический синдром, а у 6189 – не имелось нарушений углеводного обмена и метаболического синдрома. Был подтвержден мощный гиполипидемический эффект эволокумаба, как в группе диабета, где достигнутое к 48 неделе снижение ХС-ЛНП на 57% по сравнению с плацебо сохранялось в течение всего последующего наблюдения, так и в группе лиц без диабета, в которой снижение ХС-ЛНП было схожим и составило 60% против плацебо. Эволокумаб достоверно снижал относительный риск наступления первичной конечной точки на 17% и 13%, а ключевой вторичной конечной точки на 18% и 22% у лиц с наличием и отсутствием СД соответственно. Уровень HbA1c и глюкозы натощак был сопоставим в группах эволокумаба и плацебо среди пациентов с диабетом, предиабетом и нормогликемией в ходе всего периода наблюдения. Назна-

чение эволокумаба не приводило к увеличению риска новых случаев сахарного диабета (ОР=1,05; 0,94–1, 17) в том числе среди лиц с предиабетом (ОР=1,00; 0,89–1,13). Частота нежелательных явлений среди пациентов, исходно имевших СД была практически одинаковой в группе эволокумаба (78,5%) и плацебо (78,3%), аналогично среди лиц исходно не имевших СД, получавших эволокумаб и плацебо этот показатель был равен и составлял 76,8% [20].

Влияние эволокумаба на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с периферическим атеросклерозом.

Известно, что наличие периферического атеросклероза является неблагоприятным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых осложнений [21]. У 3642 пациентов (13,2%), включенных в исследование FOURIER исходно был диагностирован периферический атеросклероз. Среди лиц с периферическим атеросклерозом у 43% был СД. В отношении первичной конечной точки было показано ее статистически значимое снижение на фоне терапии эволокумабом на 21% и 14%, а по ключевой вторичной конечной на 27% и 19% среди лиц, имевших и не имевших периферического атеросклероза, соответственно, на момент включения в исследование. Перевод данных значений в показатель, характеризующий, какое число пациентов необходимо пролечить для предотвращения одного события (NNT – number need to treat), показывает, что для первичной конечной точки показатель NNT равняется 29 пациентам в случае наличия и 63 – отсутствия периферического атеросклероза. Таким образом, можно говорить о том, что наибольший эффект в плане снижения риска основных сердечно-сосудистых событий может быть достигнут при применении эволокумаба именно у лиц с периферическим атеросклерозом. Кроме того, было показано, что эвололкумаб способствует снижению на 42% относительного риска наступления основных нежелательных явлений, связанных с кровоснабжением нижних конечностей (комбинированная конечная точка: острая ишемия нижних конечностей, большие ампутации или экстренная реваскуляризация вследствие ишемии). При этом наибольшее снижение данного показателя на 57% было выявлено у лиц с сочетанием периферического атеросклероза и инфаркта миокарда или атеротромботического инсульта в анамнезе. Важно также отметить, то что была показана прочная прямая взаимосвязь между выраженностью снижения ХС-ЛНП (вплоть до уровня 0,26 ммоль/л) и риском развития нежелательных явлений, связанных с кровоснабжением нижних конечностей [22].

Клиническая эффективность и безопасность достижения очень низкого уровня ХС-ЛНП на фоне терапии эволокумабом

В целях данного анализа участники исследования FOURIER были разделены на 5 групп в зави-

симости от достигнутого к 4 неделе лечения уровня ХС-ЛНП: менее 0,5 ммоль/л (2660 пациентов (10%)); 0,5–1,3 ммоль/л (8003 пациента (31%)); 1,3–1,8 ммоль/л (3444 пациента (13%)); 1,8–2,6 ммоль/л (7421 пациента (29%)); более 2,6 ммоль/л (4395 пациентов (17%)). Было показано наличие высокодостоверной практически линейной взаимосвязи между достижением более низкого уровня ХС-ЛНП (вплоть до ≤0,2 ммоль/л) и уменьшением риска развития, как первичной, так и вторичной конечной точки. Важно, что не было выявлено дисбаланса, как по частоте развития серьезных, так и остальных нежелательных явлений между группами с разным уровнем ХС-ЛНП. В том числе не обнаружено увеличения риска развития новых случаев СД по мере достижения все более низких значений ХС-ЛНП в ходе трех лет наблюдения (медиана 2, 2 года). Важно подчеркнуть, что в исследовании FOURIER впервые были получены данные проспективного наблюдения за большой когортой пациентов, достигших низких значений ХС-ЛНП (2669 человек имело уровень ХС-ЛНП <0,5 ммоль/л) в течение достаточно длительного времени [23].

Таким образом, в настоящий момент доказано, что эволокумаб:

1) обладает выраженным, стабильным и предсказуемым гиполипидемичекиим эффектом, позволяющим добиться достижения целевых уровней атерогенных липидов у большинства пациентов: умеренного, высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе у лиц с СД 2 типа.

2) обеспечивает уменьшение выраженности коронарного атеросклероза за счет снижения относительного и абсолютного объема атеросклеротических бляшек вне зависимости от исходных клинико-демографических характеристик, в том числе наличия или отсутствия СД 2 типа. Чем больше снижается ХС-ЛНП, тем выраженнее регрессия атеросклероза.

3) параллельно со снижением ХС-ЛНП уменьшается риск развития основных СС осложнений при вторичной профилактике у пациентов очень высокого СС риска. Чем ниже ХС-ЛНП, тем меньше риск СС осложнений,

4) обеспечивает сопоставимое снижение риска СС осложнений у лиц с наличием и отсутствием СД 2 типа,

5) у лиц с симптоматическим периферическим атеросклерозом продемонстрировал не только снижение риска СС осложнений, но и основных нежелательных явлений, связанных атеросклерозом с нижних конечностей,

6) обладает сопоставимым с плацебо профилем безопасности, отсутствием иммуногенности,

7) не ухудшает показателей углеводного обмена (глюкоза натощак, HbA1c, С-пептид, индекс НОМА), а также не вызывает увеличения частоты развития новых случаев СД, как у лиц с предиабетом, так и нормогликемией.

Данные характеристики эволокумаба могут помочь в решении проблем, связанных с лечением пациентов с рефрактерными нарушениями липидного обмена, прогрессирующим течением атеросклероза, в том числе мультифокального и сахарным диабетом 2 типа.

Статус ингибиторов pcsk9 в современных клинических рекомендациях

После публикации в начале 2017г. результатов исследования FOURIER, убедительно показавших возможность снижения СС риска на фоне терапии эволокумабом позиции данного класса препаратов были значительно усилены в вышедших позднее в этом же году клинических рекомендациях [24, 25, 26]. Кроме того, полученные в FOURIER данные подтвердили результаты опубликованного ранее исследования IMPROVE-IT, в котором также было показано, что снижение уровня ХС-ЛНП ниже 1,8 ммоль/л сопровождается дальнейшим уменьшением риска развития СС осложнений [27]. Это дало основание для снижения в ряде рекоменда-

ций целевого уровня ХС-ЛНП ниже 1,5 ммоль/л для пациентов с установленным атеросклеротическим ССЗ [24, 26]. Помимо этого, эксперты американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE) и американского колледжа эндокринологии (ACE) предложили выделить группу пациентов крайне высокого СС риска [26]. К этой группе были отнесены следующие лица:

1) с прогрессирующим течением атеросклеротического ССЗ, несмотря на достижение ХС-ЛНП < 1,8 ммоль/л. ИЛИ

2) с наличием ССЗ атеросклеротического генеза и сопутствующим СД, хронической болезнью почек (ХБП) 3-4 ст. и/или гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (геСГХС) ИЛИ

3) с анамнезом раннего начала атеросклеротического ССЗ (<55 лет у мужчин или <65 у женщин).

Для данной группы риска был установлен целевой уровень ХС-ЛНП< 1,4 ммоль/л.

В таб. 1 представлены основные клинические рекомендации 2017г и предложенные в них показания для назначения ингибиторов PCSK9 у лиц с наличием ССЗ, обусловленных атеросклерозом.

Таблица 1. Статус ингибиторов PCSK9 в современных клинических рекомендациях

Название рекомендаций/Общество/год	Показания для ингибиторов PCSK9 у лиц с ССЗ атеросклеротического генеза
Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации VI пересмотр/РКО,НОА, РосОКР/2017 [24]	У пациентов с очень высоким риском и невозможностью достичь целевого уровня* ХС ЛНП, несмотря на применение максимальной переносимой дозы статинов в монотерапии или в комбинации с эзетимибом, или у пациентов с непереносимостью статинов назначить ингибитор PCSK9 (класс IIa. Уровень В)
Обновленные рекомендации совета экспертов национальной липидной ассоциации по использованию ингибиторов PCSK9 у взрослых: /NLA/2017 [25]	Ингибиторы PCSK9 могут быть назначены для снижения СС риска у пациентов со стабильным ССЗ атеросклеротического генеза особенно при наличии дополнительных факторов риска, находящихся на максимально переносимой терапии статином ± эзетимиб, на фоне которой ХС-ЛНП ≥1,8 ммоль/л или ХС-неЛВП ≥2,6 ммоль/л. УУР: А, УДД: Высокий.
Рекомендации по лечению дислипидемии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний/AACE, ACE/2017 [26]	Ингибиторы PCSK9 могут быть назначены у лиц с атеросклеротическим ССЗ, у которых не достигаются целевые уровни ХС-ЛНП/ХС-неЛВП на фоне приема максимально переносимой терапии статинами. Данные препараты не должны назначаться как монотерапия кроме случаев непереносимости статинов. УУР: А; УУД: 1.

РКО – Российское кардиологическое общество,
НОА – Национальное общество по изучению атеросклероза,
РосОКР – Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики.
NLA – National lipid association (национальная липидная ассоциация)
AACE – American association of clinical endocrinologists American college of endocrinology (американская ассоциация клинических эндокринологов).
ACE – American college of endocrinology (американский колледж каридологов)
*Целевой уровень согласно данным рекомендациям определен как ХС-ЛНП< 1,5 ммоль/л
УУР – уровень убедительности рекомендаций, УДД – уровень достоверности доказательств.

Видно, что все указанные руководства относятся к рекомендациям по нарушениям липидного обмена. Между тем, как было показано выше, применение эволокумаба является эффективным и безопасным методом снижения сердечно-сосудистых осложнений и осложнений, связанных с кровоснабжением нижних конечностей в группах пациентов, имеющих такие сопутствующие заболевания как сахарный диабет и/или периферический атеросклероз [20,22]. Снижение частоты нежелательных явлений, связанных с кровоснабжением нижних конечностей особенно актуально у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, у которых частота ампутаций при невозможности или неэффективности реваскуляризации хронической критической ишемии нижних конечностей достигает 46% в год [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ:

Пациенты с СД 2 типа представляют группу высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений и должны получать гиполипидемическую терапию.

С целью повышения приверженности пациента к гиполипидемической терапии необходимо на каждом визите к врачу акцентировать внимание пациента с СД 2 на необходимости достижения целевых уровней атерогенных липидов с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Для пациентов СД2 типа необходимо добиваться достижения целевого уровня не только для ХС-ЛНП, но и ХС-нЛВП. Алгоритм назначения гиполипидемической терапии для пациентов с СД2 типа представлен на Рис.1. Также Совет экспертов рекомендует определять у данной группы лиц уровень Лп(а), с целью дополнительной стратификации риска атеротромботических осложнений.

Гиполипидемическая терапия должна обеспечивать эффективное и безопасное снижение всех атерогенных фракций липопротеидов, что особенно важно для лиц с СД 2 типа.

Основываясь на рекомендации ААСЕ/АСЕ Совет экспертов рекомендует профильным обществам рассмотреть возможность выделения группы пациентов крайне высокого СС риска, которым необходима интенсивная комбинированная липидснижающая терапия и более низкие

целевые уровни ХС-ЛНП (<1,4 ммоль/л):

- с прогрессирующим течением атеросклеротического ССЗ, несмотря на достижение ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л. ИЛИ
 - с наличием ССЗ атеросклеротического генеза и сопутствующим СД, ХБП 3–4 ст. и/или геСГХС ИЛИ
 - с анамнезом раннего начала атеросклеротического ССЗ (<55 лет у мужчин или <65 у женщин).
- б) Учитывая повышение риска развития СД 2 типа на фоне лечения статинами, при решении вопроса о назначении высокоинтенсивной терапии статинами Совет экспертов рекомендует обращать внимание на следующих пациентов, с целью регулярного наблюдения за параметрами их гликемии и современного принятия решения о назначении комбинированной гиполипидемической терапии для предотвращения развития СД 2 типа:
- Семейный анамнез СД,
 - Возраст старше 65 лет,
 - Метаболический синдром,
 - Ожирение,
 - Гестационный диабет в анамнезе,

- Предиабет (нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак).

Принимая во внимание полученные данные по эффективности и безопасности эволокумаба, Совет экспертов предлагает:

- рассмотреть вопрос о повышении класса и уровня доказанности его назначения до IIA в рекомендациях: «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» и «Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца»,
- профильным обществам рассмотреть возможность включения показаний к назначению эволокумаба в следующих пересмотрах российских клинических рекомендаций и клинических руководств, посвященных вопросам лечения сахарного диабета, периферического атеросклероза, ИБС, реабилитации и вторичной профилактики, коронарного шунтирования и кардиоваскулярной профилактики. (см. Таб. 2).

Рис. 1. Алгоритм назначения гиполипидемической терапии для пациентов с СД2 типа

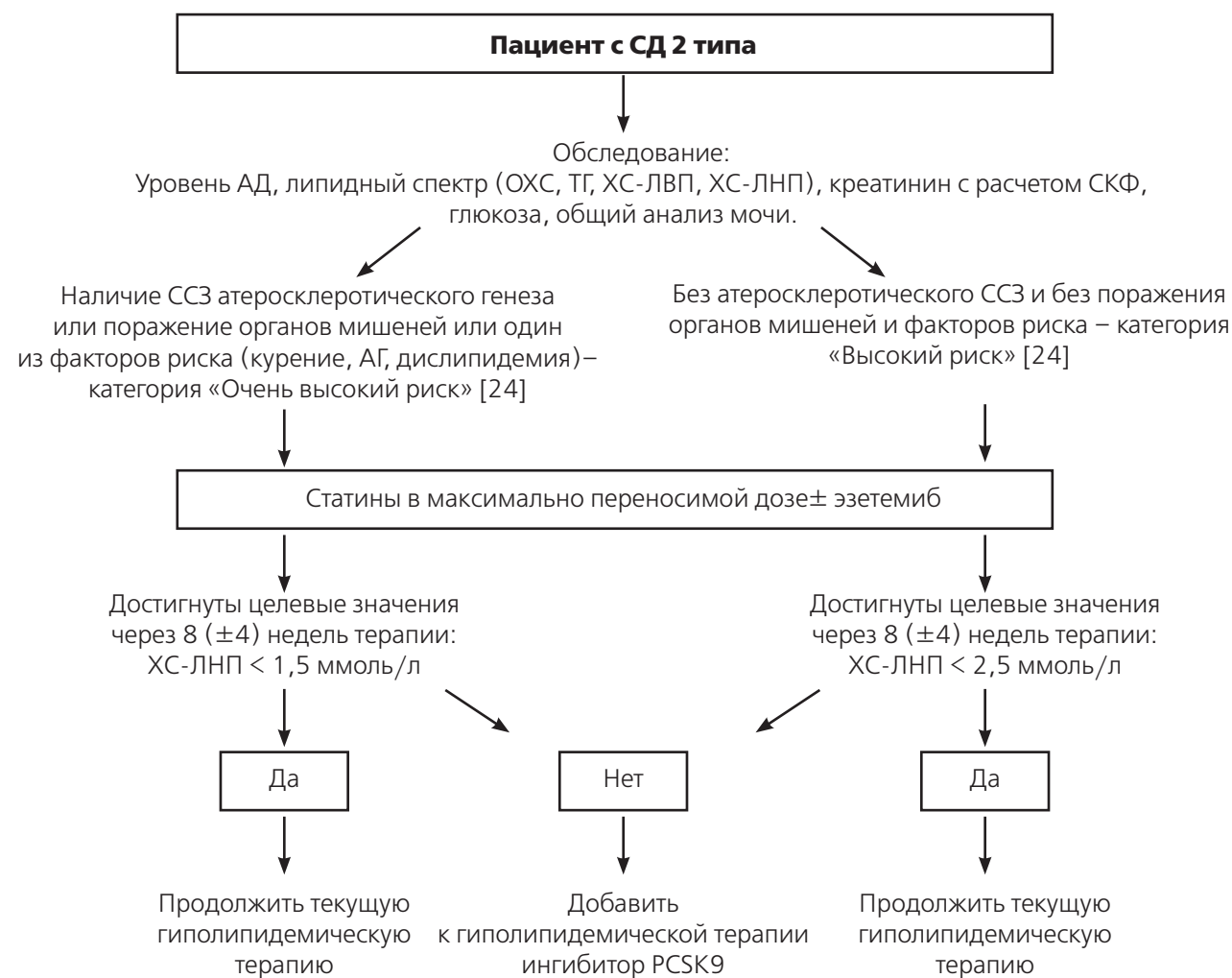


Таблица 2. Перечень основных российских клинических рекомендаций и руководств, в которых целесообразно рассмотреть место эволокумаба в лечении дислипидемий

Название рекомендаций	Общество
Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом	РАЭ
Клинические рекомендации «Сахарный диабет с поражением почек»	РАЭ
Клинические рекомендации «Заболевания артерий нижних конечностей»	АССХ/АФР/РКО/РНОСРДЛ/РОАИСХ
Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза	РКО, НОА, РосОКР
Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца»	РКО/НОА/НОАТ
Реабилитация и вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	РосОКР/РКО/СРР
Коронарное шунтирование больных ИБС: реабилитация и вторичная профилактика	РосОКР/ АССХ/РКО/СРР
Кардиоваскулярная профилактика	РКО

РАЭ – Российская ассоциация эндокринологов, АФР – Ассоциация флебологов России; РНО СРДЛ – Российского Научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, РОАИСХ – Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, НОА – Национальное общество по изучению атеросклероза, РКО – Российское кардиологическое общество, НОАТ – Национальное общество по атеротромбозу, РосОКР – Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, АССХ – Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, СРР – Союз реабилитологов России.

Список литературы

1. *IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels: International Diabetes Federation; 2017.*
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет.* 2017;20(1):13-41
3. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215-2222.
4. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and metaanalysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet.* 2014;383(9933):1973-1980.
5. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia.* 2014;57(8):1542-1551.
6. Turner RC, Millns H, Neil HA et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23) *BMJ.* 1998;316:823-828.
7. Toth PP, Zarotsky V, Sullivan JM, Laitinen D. Dyslipidemia treatment of patients with diabetes mellitus in a US managed care plan: a retrospective database analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2009 May 18;8:26.
8. Kotani K, Tsuzaki K, Traniguchi N, Sakane N. LDL particle size and reactive oxygen metabolites in dyslipidemic patients. *Int J Prev Med.* 2012;3(3):160-6.
9. Peters AL. Clinical relevance of non-HDL cholesterol in patients with diabetes. *Clin Diabetes.* 2008;26:3-7.
10. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058.
11. Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* (2013) 34, 3035–3087
12. Bays HE, Jones PH, Orringer CE, et al. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2016. *J Clin Lipidol.* 2016 Jan-Feb;10(1 Suppl):S1-43.
13. Bohn B, Schufl C, Zimmer V et al. Achievement of treatment goals for secondary prevention of myocardial infarction or stroke in 29,325 patients with type 2 diabetes: a German/Austrian DPV-multicenter analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2016; 15:72.
14. Kennedy AG, MacLean CD, Littenberg B, et al. The challenge of achieving national cholesterol goals in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1029-1034.
15. Chan JC, Piper DE, Cao Q et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:9820-9825.
16. Sattar N, Preiss D, Robinson JG et al. Lipid-lowering efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab (AMG 145) in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 May;4(5):403-10.
17. Blom DJ, Koren MJ, Roth E et al. Evaluation of the efficacy, safety and glycaemic effects of evolocumab (AMG 145) in hypercholesterolaemic patients stratified by glycaemic status and metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Jan;19(1):98-107.
18. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(22):2373-2384.
19. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. [Epub ahead of print].
20. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Dec;5(12):941-950.
21. Subrez C, Zeymer U, Limbourg T et al. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. *Insights from the REACH Registry.* *Vasc Med.* 2010 Aug;15(4):259-65.
22. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation.* 2018 Jan 23;137(4):338-350.
23. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *The Lancet.* 2017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0).
24. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. российские рекомендации VI пересмотр. // *Атеросклероз и дислипидемии-2017-№3-С.* 5-22.
25. Orringer CE, Jacobson TA, Saseen JJ et al. Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2017 Jul - Aug;11(4):880-890.
26. 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. *Endocr Pract.* 2017 Apr;23(Suppl 2):1-87.
27. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, et al. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 547–55.
28. Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Особенности клинического течения критической ишемии нижних конечностей и роль эндоваскулярной реваскуляризации у больных сахарным диабетом // *Сахарный диабет.* - 2015. - Т. 18. - №3. - С. 57-69.