

Ахмеджанов Н. М.¹, Везикова Н. Н.², Воевода М. И.³,
 Галявич А. С.⁴, Гуревич В. С.^{5,6}, Дупляков Д. В.⁷, Ежов М. В.⁸, Карпов Ю. А.⁸,
 Кашталап В. В.⁹, Коновалов Г. А.¹⁰, Смоленская О. Г.¹¹, Яковлев А. Н.¹²

- ¹ – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ, Россия, Москва,
- ² – ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Россия, Петрозаводск,
- ³ – НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН, Россия, Новосибирск,
- ⁴ – ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Россия, Казань,
- ⁵ – ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Россия, Санкт-Петербург,
- ⁶ – ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова», Россия, Санкт-Петербург,
- ⁷ – ГБУЗ «Самарский Областной клинический кардиологический диспансер», Россия, Самара,
- ⁸ – ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, Россия, Москва,
- ⁹ – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, Кемерово,
- ¹⁰ – Клинико-диагностический центр «Медси», Россия, Москва,
- ¹¹ – ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Россия, Екатеринбург,
- ¹² – ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Россия, Санкт-Петербург

УЛУЧШЕНИЕ ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА: РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ PCSK9. РЕЗОЛЮЦИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО НАУЧНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

Ключевые слова: острый коронарный синдром, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин 9 типа, алирокумаб, сердечно-сосудистый риск

Ссылка для цитирования: Ахмеджанов Н. М., Везикова Н. Н., Воевода М. И., Галявич А. С., Гуревич В. С., Дупляков Д. В. и др. Улучшение прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: роль ингибиторов PCSK9. Резолюция Национального научного совета экспертов. Кардиология. 2019;59(5S):58–64

РЕЗЮМЕ

9 апреля 2018 года в Москве состоялся Национальный совет экспертов «Улучшение прогноза у пациентов после ОКС: роль ингибиторов PCSK9», в котором приняли участие ведущие российские специалисты в области атеросклероза и липидснижающей терапии. Целью Совета было определить место ингибиторов PCSK9 в терапии, направленной на улучшение прогноза у пациентов с недавним (менее 1 года) острым коронарным синдромом (ОКС). Были обсуждены три важнейших аспекта липидснижающей терапии в указанной группе пациентов: 1) проблемы недостижения целевых уровней ХС ЛПНП в клинической практике у пациентов, перенесших ОКС; 2) результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES и их значение для улучшения прогноза у пациентов, перенесших ОКС; 3) возможности применения ингибиторов PCSK9 у пациентов с недавним (менее 1 года) ОКС в повседневной клинической практике, роль липидных центров.

Akhmedzhanov N. M.¹, Vezikova N. N.², Voevoda M. I.³,
 Galyavich A. S.⁴, Gurevich V. S.^{5,6}, Duplyakov D. V.⁷, Ezhov M. V.⁸, Karpov Yu. A.⁸,
 Kashtalap V. V.⁹, Konovalov G. A.¹⁰, Smolenskaya O. G.¹¹, Yakovlev A. N.¹²

- ¹ – National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Moscow,
- ² – Petrozavodsk State University, Russia, Petrozavodsk,
- ³ – National Research Institute for Therapy and Preventive Medicine, Russia, Novosibirsk,
- ⁴ – Kazan State Medical University, Russia, Kazan,
- ⁵ – Saint-Petersburg State University, Russia, Saint-Petersburg,
- ⁶ – North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Russia, Saint-Petersburg,
- ⁷ – Samara Region Clinical and Diagnostic Cardiology Centre, Russia, Samara,
- ⁸ – National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Moscow,
- ⁹ – Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russia, Kemerovo,
- ¹⁰ – Clinical and Diagnostic Centre “Medsi”, Russia, Moscow,
- ¹¹ – Ural State Medical University, Russia, Ekaterinburg,
- ¹² – Federal State Budgetary Institution “Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Saint-Petersburg

IMPROVEMENT OF OUTCOMES IN PATIENTS WITH RECENT ACUTE CORONARY SYNDROME: THE PLACE OF PCSK9 INHIBITORS. THE RESOLUTION OF NATIONAL ADVISORY BOARD

Keywords: acute coronary syndrome, pro-protein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors, alirocumab, cardiovascular risk

For citation: Akhmedzhanov N. M., Vezikova N. N., Voevoda M. I., Galyavich A. S., Gurevich V. S., Duplyakov D. V. et al.

Improvement of outcomes in patients with recent acute coronary syndrome: the place of PCSK9 inhibitors. The Resolution of National Advisory Board. *Kardiologiya*. 2019;59(5S):58–64

SUMMARY

On April 9, 2018, the national advisory board “Improvement of outcomes in patients with recent ACS: the place of PCSK9 inhibitors” was held in Moscow. Leading Russian experts in the field of atherosclerosis and lipid-lowering treatment attended the board. The purpose of the Board was to determine the place of PCSK9 inhibitors in the improvement of outcomes in patients with recent (less than 1 year) acute coronary syndrome (ACS). During the Board, three major aspects of lipid-lowering treatment were discussed: 1) issues in reaching the target levels of LDL cholesterol in real clinical practice among patients with recent ACS; 2) the results of ODYSSEY OUTCOMES study and their role in the improvement of outcomes in patients with recent ACS; 3) treatment with PCSK9 inhibitors in the management of patients with recent (less than 1 year) ACS in everyday clinical practice, the role of lipid centers.

Information about the corresponding author:

Karpov Y. A., e-mail: yuri_karpov@inbox.ru

Проблема недостижения целевых уровней ХС липопротеидов низкой плотности в клинической практике у пациентов, перенесших ОКС

Пациенты с недавним (менее 1 года) ОКС относятся к категории очень высокого риска повторных сердечно-сосудистых событий [1]. Эффективная липидснижающая терапия, обеспечивающая достижение и стабильное поддержание целевых уровней ХС ЛПНП, является ключевым фактором улучшения прогноза у таких пациентов [2]. В реальной клинической практике большинство пациентов, перенесших ОКС, не достигают целевых значений ХС ЛПНП при назначении высокоинтенсивной терапии статинами [3]. Клиническими группами, для которых проблема недостижения целей липидснижающей терапии стоит особенно остро, являются группы пациентов так называемого экстремально высокого сердечно-сосудистого риска [4], к которым относятся:

- пациенты, перенесшие ОКС, при наличии сопутствующего СД;
- пациенты, перенесшие ОКС, при наличии тяжелой гиперхолестеринемии (ХС ЛПНП ≥ 5 ммоль/л), в том числе пациенты с семейной гиперхолестеринемией;
- пациенты, перенесшие ОКС, в течение 5 лет после предшествующего сердечно-сосудистого события или лечения с помощью высокотехнологичных методов, несмотря на максимально переносимую гиполипидемическую терапию (так называемый быстро прогрессирующий атеросклероз);
- пациенты, у которых ОКС развивается в молодом возрасте (мужчины <55 лет и женщины <65 лет).

К основным причинам недостижения целей липидснижающей терапии в указанных категориях пациентов относятся:

- низкий уровень преемственности, с одной стороны, между стационарным и амбулаторным звеньями медицинской помощи пациентам, перенесшим ОКС, с другой стороны – между специалистами различных специальностей, в частности, кардиологом, терапевтом и эндокринологом;
- отсутствие достижения целевого уровня ХС ЛПНП в качестве критерия оценки качества оказания медицинской помощи пациентам, перенесшим ОКС;
- достаточно высокая распространенность (до 10%) тяжелых форм гиперхолестеринемии (в том числе семейных форм) особенно среди пациентов, перенесших ОКС в молодом возрасте [5, 6]; низкая осведомленность врачей и общественности о проблеме семейной гиперхолестеринемии;
- проблемы переносимости статинов, особенно у коморбидных пациентов, например, при наличии СД и хронической болезни почек [7, 8].

Результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES и их значение в улучшении прогноза у пациентов, перенесших ОКС

Представленные недавно результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES демонстрируют возможность применения ингибиторов PCSK9 для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов, перенесших ОКС [9, 10].

ODYSSEY OUTCOMES – крупнейшее исследование ингибитора PCSK9 алирокумаба III фазы, в кото-

рое было включено почти 19 тыс. пациентов с недавним (менее одного года) ОКС, получавших максимально переносимые дозы статинов и несмотря на это не достигших адекватного контроля уровня атерогенных липопротеинов. Основной целью исследования было оценить влияние терапии алирокумабом на частоту крупных сердечно-сосудистых событий (ИМ, ишемический инсульт, смерть от ИБС или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации – комбинированная первичная конечная точка) у таких пациентов.

Результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES по первичной конечной точке доказали возможность воздействия на резидуальный сердечно-сосудистый риск посредством дополнительного снижения ХС ЛПНП у пациентов, перенесших ОКС и получающих максимально возможную на сегодняшний день терапию, влияющую на прогноз, в том числе максимальную терапию статинами (89% пациентов при включении в исследование получали терапию высокими дозами статинов).

Впервые для липидснижающей терапии, не относящейся к классу статинов, была продемонстрирована ассоциация со снижением показателя общей смертности [11, 12]. Частично полученный результат можно объяснить выбором популяции пациентов, что подтверждает концепцию «более высокий риск – больше преимуществ от дополнительной липидснижающей терапии» [13].

Учитывая отсутствие данных по долгосрочной безопасности очень низких уровней ХС ЛПНП, в исследовании ODYSSEY OUTCOMES был выбран подход с использованием двух доз алирокумаба и применением алгоритмов как повышения дозировки, так и ее снижения вплоть до заслепленного перехода на плацебо, для достижения и поддержания строго определенного целевого уровня ХС ЛПНП. Исходя из результатов исследования эффективность и безопасность такого подхода в настоящее время не вызывают сомнения. Таким образом, принимая во внимание результаты исследований FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES, в клинической практике могут быть применены обе стратегии в отношении снижения ХС ЛПНП: стратегия «чем ниже – тем лучше» и стратегия достижения и поддержания определенного целевого уровня ХС ЛПНП, что является вполне оправданным в силу отсутствия на сегодняшний день доказательств высокого уровня в отношении долгосрочной безопасности очень низких значений ХС ЛПНП [14].

Полученные в исследовании результаты свидетельствуют о пользе инициации терапии ингибиторами PCSK9 в первые 3 мес. у пациентов после перенесенного ОКС. В то же время, по мнению международных и российских экспертов [4], пациенты с ИМ в анамнезе

и наличием других дополнительных критериев, позволяющих отнести их к группе экстремально высокого риска, в частности, таких как семейная гиперхолестеринемия и/или сопутствующий СД, могут рассматриваться в качестве кандидатов, у которых терапия ингибиторами PCSK9 принесет наибольшую пользу вне зависимости от давности коронарного события. В отношении пациентов, которые имеют признаки быстрого прогрессирования атеросклероза и переносят ИМ на фоне липидснижающей терапии с достижением целевого уровня ХС ЛПНП, вопрос об инициации терапии ингибиторами PCSK9 должен быть решен как можно раньше после коронарного события, включая стационарный этап.

Учитывая данные анализов в подгруппах исследования ODYSSEY OUTCOMES, имеющиеся на сегодняшний день наибольшие преимущества в отношении снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности могут получить пациенты, перенесшие ОКС, у которых на фоне терапии высокими дозами статинов, сохраняются существенно повышенные уровни ХС ЛПНП ($\geq 2,6$ ммоль/л); в то же время в соответствии с критериями включения в исследование и действующими рекомендациями терапия может быть рассмотрена также у пациентов с уровнями ХС ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л ($\geq 1,5$ ммоль/л в соответствии с российскими рекомендациями) [2, 15].

Внедрение полученных в исследовании ODYSSEY OUTCOMES результатов в клиническую практику будет иметь большое значение для дальнейшего снижения показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов, перенесших острое коронарное событие.

Возможности применения ингибиторов PCSK9 у пациентов с недавним (менее 1 года) ОКС в повседневной клинической практике. Роль липидных центров

Очень важным, по мнению экспертов, является дальнейшее развитие и совершенствование системы липидных клиник/кабинетов, которые могут играть ведущую роль в вопросах маршрутизации пациентов, нуждающихся в терапии ингибиторами PCSK9, выступая в качестве центров экспертизы. В отдельных случаях пациентов с ИМ следует при выписке из кардиологического стационара направлять на плановый прием в липидную клинику/кабинет для контроля липидного спектра и решения вопроса о дальнейшей тактике липидснижающей терапии. В этом случае критериями для направления в липидную клинику/кабинет могут быть наличие прогрессирующего атеросклероза, а также развитие заболевания в молодом возраст-

ВРЕМЯ ПРАЛУЭНТА

ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ХС-ЛНП



ПРАЛУЭНТ (алирокумаб) – единственный¹ ингибитор PCSK9 с двумя доступными дозировками, позволяющими индивидуально подходить к коррекции дислипидемии²

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ С ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ ИЛИ СМЕШАННОЙ ДИСЛИПИДЕМИЕЙ С НЕКОНТРОЛИРУЕМЫМ УРОВНЕМ ХС-ЛНП В КОМБИНАЦИИ С МАКСИМАЛЬНО ДОПУСТИМЫМИ ДОЗАМИ СТАТИНОВ ИЛИ КАК МОНОТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ СТАТИНОВ²

ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

1. McDonagh M. et al. A systematic review of PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab // Journal of managed care & specialty pharmacy. – 2016. – Т. 22. – №. 6. – С. 641-653q.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Пралуэнт. Регистрационное удостоверение ЛП-004078 от 16.01.2017.

Краткая инструкция по применению препарата Пралуэнт. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: алирокумаб. СОСТАВ: алирокумаб 75 мг/мл или 150 мг/мл. ФОРМА ВЫПУСКА: раствор для подкожного введения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Длительное лечение взрослых пациентов с первичной гиперхолестеринемией (несемейной и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемией, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общего-ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПнВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛП а) и повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1). Препарат Пралуэнт показан: в комбинации со статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации ХС-ЛПНП при приеме максимально допустимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не содержащей статинов липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат вводят подкожно. Начальная доза препарата составляет 75 мг 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели (ежемесячно). У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП (>60%), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят 1 раз в 2 недели. Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально на основании таких параметров как исходные значения ХС-ЛПНП, цели терапии и ответ пациента на лечение. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к алирокумабу или какому-либо вспомогательному веществу препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Почечная недостаточность тяжелой степени; печеночная недостаточность тяжелой степени. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В клинических исследованиях сообщалось о развитии генерализованных аллергических реакций. При появлении симптомов и признаков серьезных аллергических реакций лечение препаратом Пралуэнт должно быть прекращено и следует начать проведение соответствующей симптоматической терапии. Данные о применении алирокумаба у пациентов старше 75 лет ограничены. Пралуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ. Не ожидается каких-либо фармакокинетических эффектов алирокумаба на другие лекарственные препараты. В клинических исследованиях не наблюдалось каких-либо значимых изменений концентраций статинов в крови при повторных введениях алирокумаба. Повышение концентрации PCSK9 может привести к уменьшению системной экспозиции алирокумаба. Однако это не влияет на продолжительность действия препарата при применении алирокумаба 1 раз в 2 нед. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Субъективные симптомы и объективные признаки со стороны верхних дыхательных путей, включая боль в ротоглотке, ринорею, чихание; кожный зуд; реакции в месте введения препарата. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ПЕРЕДОЗИРОВКА. В контролируемых клинических исследованиях не было выявлено никаких изменений безопасности при более частом введении доз, чем рекомендованный режим дозирования 1 раз в 2 недели. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: С10АХ14. Ингибируя связывание PCSK9 с рецепторами ЛПНП, алирокумаб увеличивает количество рецепторов ЛПНП для выведения ЛПНП, снижая концентрацию ХС-ЛПНП в крови. Лечение алирокумабом может снижать концентрацию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов промежуточной плотности (ЛППНП), липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПнВП) и ТГ. Алирокумаб также снижает концентрацию липопротеинов (а). РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ В РФ: ЛП-004078. Дата регистрации: 16.01.2017. SARU.ALI.17.12.2247b.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

те и/или наличие тяжелой гиперхолестеринемии (ХС ЛПНП более 5 ммоль/л) у пациента с ОКС при поступлении в стационар.

В настоящее время одним из работающих механизмов обеспечения пациентов ингибиторами PCSK9 является адресная помощь, которая выделяется региональными министерствами и департаментами здравоохранения на основании заключения врачебной комиссии за счет средств субъекта РФ. При использовании этого способа дорогостоящие препараты по решению врачебной комиссии могут быть назначены на основании наличия у пациента одного из перечисленных ниже показаний:

- жизненные показания (например, тяжелые нарушения обмена липидов с быстрым прогрессированием атеросклероза и/или выставленный диагноз семейная гиперхолестеринемия в молодом и юношеском возрасте) или индивидуальная непереносимость текущей терапии, в частности, статинами;
- нетипичное течение заболевания, наличие осложнений основного заболевания и (или) сопутствующих заболеваний, при назначении лекарственных препаратов, особенности взаимодействия и совместимости, которые согласно инструкциям по их применению приводят к снижению эффективности и безопасности фармакотерапии и (или) создают потенциальную опасность для жизни и здоровья пациента¹.

Для оптимизации процесса оформления документов, перспективным видится создание специальной анкеты, которая подтверждает факт того, что пациент получает оптимальную на сегодняшний день терапию (включая не только липидснижающие препараты), а также строго выполняет рекомендации в отношении жизни и питания.

В случае непереносимости статинов обязательным является направление извещения установленной формы о таком случае в Росздравнадзор. Также следует применять более строгие критерии непереносимости статинов (например, непереносимость двух и более статинов с наличием подтверждения этого факта в медицинской документации).

В отношении других путей обеспечения пациентов эксперты пришли к следующему заключению:

- необходимо создание специальной клинко-статистической группы для пациентов, перенесших ИМ и имеющих дополнительные факторы, повышающие степень риска: тяжелая гиперхолестеринемия, СД, прогрессирующее течение атеросклероза, непереносимость статинов с присвоением коэффициента затратно-стоимости, учитывающего стоимость лечения ингибиторами PCSK9 для оплаты медицинской помо-

щи за счет средств обязательного медицинского страхования в дневных стационарах;

- возможно обеспечение отдельных категорий пациентов, используя добровольное медицинское страхование с частичным или полным возмещением стоимости препарата;
- перспективным является создание региональных или отраслевых программ по профилактике сердечно-сосудистых осложнений с заложенным финансированием терапии ингибиторами PCSK9 для отдельных категорий пациентов, перенесших ОКС, в соответствии с ранее обозначенными показаниями.

Среди других аспектов, которые являются важными в отношении улучшения помощи пациентам, перенесшим ОКС, эксперты отметили необходимость следующего:

- включение показателей достижения целевого уровня ХС в крови в Межведомственную Стратегию формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года, а также государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения»;
- повышение осведомленности населения в отношении нарушений липидного обмена в целом и семейной гиперхолестеринемии, в частности;
- формирование региональных и общероссийских пациентских организаций больными с тяжелыми нарушениями липидного обмена; информационно-образовательная работа Национального общества по изучению атеросклероза и Российского кардиологического общества с такими организациями;
- актуализация проблемы экстремально высокого сердечно-сосудистого риска и тяжелой гиперхолестеринемии у пациентов, перенесших ИМ, среди терапевтов и кардиологов;
- внесение в действующие клинические рекомендации показателей оценки качества липидснижающей терапии на амбулаторном этапе, в частности, таких критериев, как достижение целевых уровней ХС ЛПНП и необходимости документирования действий врача по оптимизации терапии при получении нецелевых цифр.

В ходе всестороннего обсуждения эксперты пришли к следующим заключениям

1. Эффективная липидснижающая терапия с достижением и поддержанием целевых показателей ХС ЛПНП является важнейшим фактором, определяющим прогноз у пациентов, перенесших ОКС. В реаль-

¹ – Приказ Минздрава РФ от 20.12.2012 N 1175Н. Зарегистрировано в Минюсте России 25 июня 2013 г. N 28883. [Доступно на: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=306572>]

ной клинической практике большинство пациентов не достигают рекомендуемых целей лечения даже на фоне высокоинтенсивной терапии статинами.

2. Проблема недостижения целевых значений ХС ЛПНП у пациентов, перенесших ОКС, в настоящее время наиболее остро стоит в клинических группах так называемого экстремально высокого сердечно-сосудистого риска, к которым относятся пациенты с ОКС и сопутствующим СД; пациенты с ОКС и тяжелыми формами гиперхолестеринемии (в т.ч. семейными); пациенты с признаками прогрессирования атеросклероза; пациенты с развитием ОКС в раннем возрасте.
3. Применение ингибиторов PCSK9, дополняя терапию статинами, а в случае непереносимости последних выступая в качестве альтернативного лечения, позволяет более эффективно достигать целей липидснижающей терапии и тем самым может способствовать существенному улучшению прогноза в указанных выше группах пациентов с недавним ОКС.
4. Исследование ODYSSEY OUTCOMES является важнейшим этапом изучения эффективности липидснижающей терапии. В соответствии с полученными в нем результатами наибольшие преимущества от назначения ингибитора PCSK9 алирокумаба в отношении снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности могут иметь пациенты, перенесшие ОКС, у которых на фоне терапии высокими дозами статинов сохраняются существенно повышенные уровни ХС ЛПНП ($\geq 2,6$ ммоль/л). В то же время в соответствии с критериями включения в исследование и действующими рекомендациями терапия может быть рассмотрена также у пациентов с уровнями ХС ЛПНП вплоть до $\geq 1,8$ ммоль/л ($\geq 1,5$ ммоль/л в соответствии с российскими рекомендациями).
5. Полученные в исследовании результаты свидетельствуют в пользу инициации терапии ингибиторами PCSK9 в первые 3 мес. после перенесенного ОКС. В отношении пациентов, которые имеют признаки быстрого прогрессирования атеросклероза и переносят ИМ на фоне липидснижающей терапии с достижением целевых уровней ХС ЛПНП, вопрос об инициации терапии ингибиторами PCSK9 должен

быть решен как можно раньше после коронарного события, включая стационарный этап.

6. Необходимо дальнейшее развитие и совершенствование системы липидных клиник/кабинетов, которые могут играть ведущую роль в вопросах маршрутизации пациентов, нуждающихся в терапии ингибиторами PCSK9, выступая в качестве центров экспертизы.
7. При решении вопросов обеспечения пациентов, перенесших ОКС, ингибиторами PCSK9 в настоящее время единственным работающим механизмом является адресная помощь на основании решения врачебной комиссии. В то же время, учитывая масштаб проблемы, остро стоит вопрос разработки других путей обеспечения пациентов, к которым следует прежде всего отнести:
 - создание специальной клинико-статистической группы для пациентов, перенесших ИМ и имеющих дополнительные факторы, повышающие степень риска: тяжелая гиперхолестеринемия, СД, прогрессирующее течение 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 или отраслевых программ по профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших ОКС.
8. В целом для оптимизации липидснижающей терапии в клинической практике, в том числе у пациентов, перенесших ОКС, эксперты видят необходимость в принятии следующих мер:
 - внесение в действующие клинические рекомендации показателей оценки качества липидснижающей терапии на амбулаторном этапе, в частности, таких критериев, как достижение целевых уровней ХС ЛПНП и необходимости документирования действий врача по оптимизации терапии при получении нецелевых значений;
 - включение показателей достижения целевых уровней ХС ЛПНП в крови в межведомственную стратегию формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года, а также государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *European Heart Journal*. 2015;36(19):1163–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu505
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
3. Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, Kotseva K, Tokgözoğlu L, Wood D et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016;246:243–50. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018

4. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ 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(Supplement 2):1–87. DOI: 10.4158/EP171764.APPGL
5. Nanchen D, Gencer B, Auer R, Räber L, Stefanini GG, Klingenberg R et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2015;36(36):2438–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv289
6. Ezhov M.V., Lazareva N.V., Sagaydak O.V., Vygodin V.A., Chubykina U.V., Bliznyuk S.A. et al. Prevalence of Dyslipidemia and Statins Use In Russian Acute Coronary Syndrome Registry. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2018;1:47–57. [Russian: Ежов М.В. Лазарева Н.В., Сагайдак О.В., Выгодин В.А., Чубыкина У.В., Близняк С.А. и др. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным Федерального Регистра острого коронарного синдрома). *Атеросклероз и дислипидемии*. 2018;1:47-57]
7. Tonelli M, Wanner C. Lipid Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 Clinical Practice Guideline. *Annals of Internal Medicine*. 2014;160(3):182–9. DOI: 10.7326/M13-2453
8. Serban M-C, Colantonio LD, Manthripragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(11):1386–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.036
9. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: Rationale and design of the ODYSSEY Outcomes trial. *American Heart Journal*. 2014;168(5):682–689.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.07.028
10. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097–107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
11. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P 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
12. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA 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
13. Annemans L, Packard CJ, Briggs A, Ray KK. ‘Highest risk–highest benefit’ strategy: a pragmatic, cost-effective approach to targeting use of PCSK9 inhibitor therapies. *European Heart Journal*. 2018;39(27):2546–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx710
14. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarenco P, Belch JFF, Borén J 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*. 2018;39(14):1131–43. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx549
15. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N. M., Bazhan S.S. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;3:5–22. [Russian: Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3:5-22]

Статья поступила 23.11.19 (Received 23.11.19)