

Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю., Скопец И. С., Везикова Н. Н.
ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» (ПетрГУ), Петрозаводск, Россия

Опыт применения ингибитора PCSK9 АЛИРОКУМАБА У ПАЦИЕНТОВ ЭКСТРЕМАЛЬНО ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Цель	Анализ эффективности и безопасности алирокумаба у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в Республике Карелия, оценка приверженности пациентов к терапии алирокумабом.
Материалы и методы	Дизайн исследования – наблюдательное несравнительное. Группу наблюдения составили 9 пациентов, которым проводилась терапия алирокумабом (Пралуэнт®), средний возраст 48,6±4,7 года, мужчин 7. У семи пациентов диагностирована семейная гиперхолестеринемия, определенная форма по DLCN-критериям, пять пациентов перенесли ИМ. Оценивались показатели липидного спектра, уровни трансаминаз, креатинина, глюкозы, липопротеина (а) (Лп (а)) через 3, 6, 12 и 18 мес. Проводился электрокардиографический контроль и оценивалась клиническая картина (развитие острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения, транзиторных ишемических атак, реваскуляризация миокарда, сердечно-сосудистая смерть). Критерии оценки эффективности: отсутствие вышеуказанных клинических проявлений, доля пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП, снижение уровня Лп (а). Безопасность оценивалась на основании клинических данных и лабораторных показателей, таких как уровни трансаминаз, общего билирубина, креатинина и глюкозы крови. Время наблюдения составило от 6 месяцев до 1,5 лет.
Результаты	Целевые уровни показателей ХС ЛНП при подключении к терапии алирокумаба были достигнуты у 7 (77,8%) пациентов. Средний уровень Лп (а) снизился с 0,39 до 0,28 г/л, степень снижения у пациентов колебалась от 20 до 33%. Дестабилизации течения ИБС (развитие острого коронарного синдрома), а также новых случаев острого нарушения мозгового кровообращения и транзиторных ишемических атак не зарегистрировано. Ни один из пациентов за время наблюдения терапию алирокумабом не прекратил, побочных эффектов, в том числе и местного характера, отмечено не было.
Заключение	Целевые уровни ХС ЛНП при подключении к терапии алирокумаба были достигнуты у 77,8% пациентов. Уровень Лп (а) на фоне терапии ингибитором PCSK9 снижался на 20–33%. Для терапии алирокумабом в реальной клинической практике характерна высокая приверженность и хорошая переносимость с отсутствием побочных реакций, в том числе и местного характера.
Ключевые слова	Семейная гиперхолестеринемия; гиполипидемическая терапия; сердечно-сосудистые заболевания; алирокумаб
Для цитирования	Korneva V. A., Kuznetsova T. Yu., Scopets I. S., Vezikova N. N. Experience of the use of the PCSK9 inhibitor Alirocumab in patients with extremely high cardiovascular risk. Kardiologiya. 2020;60(8):71–77. [Russian: Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю., Скопец И. С., Везикова Н. Н. Опыт применения ингибитора PCSK9 алирокумаба у пациентов экстремально высокого сердечно-сосудистого риска. Кардиология. 2020;60(8):71–77]
Автор для переписки	Корнева Виктория Алексеевна, E-mail: vikkorneva@mail.ru

На сегодняшний день холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) признан основным предиктором развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и катастроф, при этом главной целью липидснижающей терапии является снижение уровня ХС ЛНП до целевых уровней [1]. Данные генетических, эпидемиологических и клинических исследований свидетельствуют о прямой зависимости между уровнем ХС ЛНП в крови и риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Имеет значение также так называемое «кумулятивное бремя холестерина» – время, в течение которого уровень ХС повышен.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза целевым уровнем ХС ЛНП для пациентов очень высокого риска является показатель менее 1,4 ммоль/л, для пациентов, относящихся к категории высокого риска – менее 1,8 ммоль/л. Помимо достижения целевого уровня, рекомендовано также снижение ХС ЛНП на 50% от исходного [2].

Терапия статинами в максимально переносимых дозах с достижением целевых уровней ХС ЛНП является принципиальной для улучшения прогноза у пациентов очень высокого риска, особенно перенесших острый коронар-

ный синдром (ОКС) [2–4]. Высокоинтенсивная терапия статинами также играет немаловажное значение для пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), однако в реальной клинической практике целевые уровни ХС ЛНП достигаются крайне редко [5].

По данным исследования в реальной клинической практике EUROASPIRE IV, проводившегося в 2012–2015 гг., только одна треть пациентов получала терапию статинами в высоких дозах после ОКС или плановой коронарной реваскуляризации, при этом целевой уровень ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л был достигнут у 19,3% пациентов [6]. Однако, как показывают результаты недавно закончившегося исследования EUROASPIRE V, увеличение в 2 раза числа пациентов, получающих высокодозовую терапию статинами, привело к увеличению достижения целевых показателей только на 7% для целевого уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л, составив всего 32% [7].

Одним из ведущих факторов, объясняющих данную ситуацию, является недостаточная приверженность врачей к достижению целевых уровней липидных показателей, а также в ряде случаев низкая приверженность пациентов к гиполипидемической терапии [8]. Кроме того, достаточно часто встречается выраженная гиперхолестеринемия (в том числе генетически обусловленная), особенно среди пациентов, перенесших ОКС в молодом возрасте. Среди российских пациентов, госпитализированных в связи с ОКС, встречаемость выраженной гиперхолестеринемии (ХС ЛНП $\geq 5,0$ ммоль/л) достигает 10% [9]. При этом только 2,3% пациентов с СГХС, получавших высокоинтенсивную терапию статинами, достигали целевого уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л [10].

Еще одной важной проблемой является непереносимость статинов. Частота нежелательных реакций, самой частой из которых является миалгия, может достигать 17% и выше, что нередко сопровождается снижением дозы препарата или его отменой [11–13]. Непереносимость статинов была установлена у 1,65% пациентов и ассоциировалась с увеличением частоты коронарных событий (повторный инфаркт миокарда (ИМ) или коронарная реваскуляризация) на 43%; повторного ИМ на 36% по сравнению с пациентами, имеющими высокую приверженность терапии статинами [14].

Поиск новых возможностей снижения уровня ХС ЛНП, особенно у пациентов из группы высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, больных с СГХС и непереносимостью статинов, определили разработку новой группы лекарственных средств – моноклональных антител к ферменту пропротеиновой конвертазе субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9), они воздействуют только на один белок – PCSK9, функция которого заключается в регуляции экспрессии рецепторов к ЛНП. На сегодняшний день в России, Европе и США зарегистрированы

два препарата этого класса – алирокумаб и эвалокумаб.

Алирокумаб (Пралуэнт®) является полностью человеческим моноклональным антителом (IgG1), обладающим высоким сродством и специфичностью к PCSK9. Алирокумаб ингибирует связывание циркулирующего в крови PCSK9 с рецепторами ЛНП на поверхности гепатоцитов, что приводит к увеличению количества этих рецепторов и активному выведению циркулирующих ЛНП из системного кровотока. Поскольку рецепторы ЛНП также связывают богатые триглицеридами (ТГ) ремнантные липопротеины очень низкой плотности и липопротеины промежуточной плотности, алирокумаб может снижать уровни аполипопротеина В, холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности и ТГ. Алирокумаб может также снижать уровень липопротеина (а) (Лп (а)), несмотря на то, что рецепторы ЛНП обладают низким сродством к этому липопротеину. Точный механизм данного эффекта пока не установлен [15].

В Российской Федерации алирокумаб был зарегистрирован в 2017 г. и представлен в виде раствора для подкожного введения с дозировкой 75 или 150 мг/мл. Эффективность и безопасность алирокумаба были установлены в крупной международной программе клинических исследований ODYSSEY [8].

Цель настоящей работы: анализ эффективности и безопасности алирокумаба у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в Республике Карелия; оценка приверженности пациентов к терапии алирокумабом.

Материалы и методы

Дизайн исследования: наблюдательное, несравнительное. Группу наблюдения составили 9 пациентов, получавших терапию алирокумабом (Пралуэнт®), средний возраст $48,6 \pm 4,7$ года, мужчин 7. В данной группе было 7 пациентов с СГХС, пять пациентов перенесли ИМ. До начала терапии алирокумабом 8 пациентов получали интенсивную терапию статинами, эквивалентную розувастатину в дозе 20–40 мг/сут., одна пациентка в связи с непереносимостью статинов (развитие рабдомиолиза) получала только эзетимиб.

Безопасность оценивалась на основании клинических данных и лабораторных показателей, таких как уровни трансаминаз, общего билирубина, креатинина и глюкозы крови.

Всем пациентам проводилась оценка показателей липидного спектра, уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, глюкозы, Лп (а) через 3, 6, 12 и 18 мес. Проводился контроль электрокардиограммы (ЭКГ) и оценивалась клиническая картина (развитие острого коронарного син-

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии алирокумабом

Период наблюдения	ОХС, ммоль/л	ХС ЛНП, ммоль/л	ХС ЛВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	Лп (а), г/л	Креатинин, мкмоль/л	АЛТ, МЕ/л	АСТ, МЕ/л	Глюкоза, ммоль/л
Исходно	7,4±1,3	4,8±0,9	1,2±0,4	1,7±0,8	0,39±0,04	76,8±3,6	29±1,2	31±2,4	4,7±0,8
3 мес.	4,37±1,46	2,6±0,87	1,21±0,35	1,6±0,4	0,28±0,03	74,5±3,7	27±1,1	30,5±2,7	4,8±0,7
6 мес.	4,34±1,2	2,6±0,78	1,3±0,33	1,55±0,45	0,27±0,03	73,6±4,8	28±1,3	30,4±3,6	4,9±0,6
1 год	4,4±1,1	2,8±0,9	1,3±0,42	1,54±0,5	0,27±0,02	74,1±3,7	26,9±1,2	29,7±3,4	5,1±0,7
1,5 года	4,45±1,3	2,81±1,1	1,32±0,44	1,55±0,3	0,27±0,04	72,8±3,9	27,4±1,8	31,5±2,7	5,0±0,4

ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, Лп (а) – липопротеин (а).

дрома, острого нарушения мозгового кровообращения, транзиторных ишемических атак, реваскуляризация миокарда, сердечно-сосудистая смерть). Критерии оценки эффективности: отсутствие вышеуказанных клинических проявлений, доля пациентов, достигших целевого ХС ЛНП, снижение уровня Лп (а).

Время наблюдения составило от 6 месяцев до 1,5 лет.

Целевыми уровнями показателей липидного спектра считали: для пациентов очень высокого риска ХС ЛНП менее 1,4 ммоль/л, высокого риска – менее 1,8 ммоль/л [2]. Проведенное исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписывали информированное согласие перед включением в исследование.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA, ver.10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены как $M \pm SD$. Для оценки межгрупповых различий применяли t-коэффициент Стьюдента.

Ограничения исследования

Данное исследование представляет собой первые результаты регистра пациентов, получающих ингибиторы PCSK9 (иPCSK9). На момент написания статьи в Республике Карелия в регистр включено 18 больных, отдаленные результаты оценивались у пациентов, получающих терапию от 6 мес. до 1,5 лет.

Результаты

Исходные лабораторные показатели и их динамика на фоне терапии алирокумабом представлены в таблице 1.

Ни один из пациентов за время наблюдения терапию алирокумабом не прекратил, побочных эффектов, в том числе и местного характера, отмечено не было.

Целевые уровни показателей ХС ЛНП при подключении к терапии алирокумаба были достигнуты у 7 (77,8%) пациентов.

У 2 (28,6%) пациентов с СГХС целевые уровни ХС ЛНП, соответствующие категории риска, на дозе 75 мг 2 раза в месяц достигнуты не были. Это было связано с объективными трудностями проведения гиполипидемической терапии – исходно высокие показатели липидного спектра (в одном случае), непереносимость статинов (один случай). В то же время у этих пациентов было отмечено снижение уровня ХС ЛНП на 50% от исходного. Пациентам рекомендовано увеличение дозы алирокумаба до 150 мг 2 раза в месяц.

Уровень Лп (а) был оценен у 8 (88,7%) пациентов. Повышенный уровень Лп (а) был отмечен у 7 пациентов, нормальной считалась концентрация Лп (а) менее 0,3 г/л.

Снижение уровня Лп (а) на фоне терапии иPCSK9 достигало 20–33%, снизившись с 0,39 до 0,28 г/л. Снижение Лп (а) было отмечено у всех пациентов, его уровень начинал снижаться к 3-му месяцу от начала терапии, достигая максимума к 6-му месяцу.

На фоне терапии иPCSK9 дестабилизации течения ИБС (развития новых случаев ИМ и нестабильной стенокардии), а также новых случаев острого нарушения мозгового кровообращения и транзиторных ишемических атак не зарегистрировано. С учетом ограниченности опыта применения иPCSK9 в нашей стране считаем целесообразным рассмотреть примеры из практики применения иPCSK9 в различных клинических ситуациях.

Клинический пример № 1

Пациент П., 36 лет. Диагноз: семейная гиперхолестеринемия (DLCN-определенная). ИБС, стенокардия функциональный класс (ФК) 3. Постинфарктный кардиосклероз (ИМ от июля 2017 г.). Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Чрескожное коронарное вмешательство со стентированием правой коронарной артерии от 21.11.17. Осложнения: Хроническая сердечная недостаточность 2А ст., 2 ФК. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 3 ст., риск 4. Стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий.

Направлен на консультацию на кафедру факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии ПетрГУ в связи с перенесенным в молодом возрасте (36 лет) ИМ.

Из анамнеза: ранее – курильщик, сахарный диабет отрицает. Наследственность отягощена по сердечно-сосудистой патологии: у отца в 40 лет ИМ, в 60 лет повторный ИМ (фатальный). В анамнезе с 2014 г. транзиторное повышение артериального давления (АД) до 140/100 мм рт.ст. Регулярно АД не измерял, до 2017 г. без гипотензивной терапии. В последующем постоянный прием периндоприла 5 мг/сут.

Дебют ИБС 21.07.17 г. передне-боковой Q-ИМ. Выполнена коронарная ангиография – острая тромботическая окклюзия передней межжелудочковой артерии. Субокклюзия огибающей артерии, стенозы правой коронарной артерии до 70%, стеноз ветви тупого края 60% диаметра. Выполнена тромбоаспирация. Далее – стентирование передней межжелудочковой артерии двумя голометаллическими стентами, балонная ангиопластика проксимального отдела. При контроле не контрастировался дистальный отдел, попытки катетеризации огибающей артерии безуспешны. В ходе манипуляции развился кардиогенный шок.

Течение заболевания также осложнилось синдромом Дресслера (перикардит, плеврит, пневмонит). При контрольной эхокардиографии в динамике фракция выброса левого желудочка 28–37%, дисфункция папиллярных мышц. Митральная регургитация 3-й ст. 21.11.17 выполнено ЧКВ со стентированием правой коронарной артерии. В последующем – терапия β -адреноблокаторами, антиагрегантами, высокодозовая терапия статинами. На этом фоне сохраняется клиника стенокардии. По данным триплексного сканирования брахиоцефальных артерий от 2017 г. – стеноз бифуркации общей сонной артерии справа 40–45%, слева 50–55%, устьев внутренних сонных артерий с обеих сторон 40–45%. Выписан на терапии аторвастатином 80 мг/сут. (при этом контрольные показатели липидного спектра составили: общий ХС (ОХС) 5,3 ммоль/л, ХС ЛНП 3,35 ммоль/л, ТГ 1,2 ммоль/л).

Со слов пациента отмечалось повышение ОХС до 9 ммоль/л, ХС ЛНП до 5 ммоль/л. При осмотре ксантом сухожилий, липоидной дуги роговицы не выявлено. Позже предоставлена медицинская документация (от 03.10.16): ОХС 12,1 ммоль/л, ХС ЛНП 6,48 ммоль/л, ХС ЛВП 1,5 ммоль/л, ТГ 1,92. На фоне приема аторвастатина 80 мг/сут.: ОХС 5,3 ммоль/л, ХС ЛНП 3,35 ммоль/л, ТГ 1,2 ммоль/л. Отмечался исходно повышенный уровень Лп (а) 1,3 г/л, что также является фактором, предрасполагающим к развитию ранних сосудистых катастроф.

Таким образом, ретроспективно была клинически диагностирована определенная СГХС, диагноз подтвержден при генетическом анализе (выявлена мутация рецептора ЛНП).

В связи с недостижением целевых уровней липидного спектра, несмотря на интенсивную гиполипидемическую терапию (высокие дозы статинов), у пациента с клинически диагностированной СГХС, наличием стенозирующего мультифокального атеросклероза, отягощенной наследственностью и ранним ИМ, повышенным уровнем Лп (а) (исходно 1,3 г/л) пациенту начата терапия иPCSK9 алирокумабом (Пралуэнт®) в стартовой дозе 75 мг/мл (для введения 1 раз в 2 недели).

Результаты биохимических показателей через 3 месяца на фоне комбинированной терапии аторвастатином 80 мг/сут. + алирокумаб 75 мг 2 раза в месяц: ОХС 3,12 ммоль/л, ХС ЛНП 1,6 ммоль/л, ХС ЛВП 0,98 ммоль/л, ТГ 1,13 ммоль/л, билирубин общий 15,4 мкмоль/л, билирубин прямой 3,8 мкмоль/л, АЛТ 21 Ед/л, АСТ 19 Ед/л, глюкоза 5,9 ммоль/л (исходно 6,1 ммоль/л), креатинфосфокиназа 151 Ед/л. Уровень Лп (а) снизился до 0,87 г/л (на 33% от исходного уровня).

Особенностью данного случая является диагностика СГХС ретроспективно у пациента, перенесшего в молодом возрасте ИМ. По данным исследований Nanchen D., частота развития ОКС в молодом возрасте у пациентов с СГХС выше в несколько раз [9], кроме того, следует отметить повышенный уровень Лп (а), отягощающий прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях.

С учетом развития ИМ в молодом возрасте на фоне повышенного уровня Лп (а) пациенту сразу после статинов вторым шагом были рекомендованы иPCSK9. Для достижения целевых уровней показателей ХС ЛНП пациенту рекомендовано увеличение дозы алирокумаба до 150 мг/сут., что может обеспечить дополнительное снижение ХС ЛНП в среднем на 14% от исходного уровня (т.е. может быть достигнут уровень примерно 1,38 ммоль/л) [16].

Клинический пример № 2

Пациент Б., 42 года. Не курит с 2010 г. Наследственность отягощена по сердечно-сосудистой патологии: отец перенес ИМ в 63 года. Сахарный диабет, артериальную гипертензию отрицает.

Дебют ИБС в 2009 г. острым передним не Q-ИМ, лечился в ЦРБ. В связи со стенокардией высокого ФК в 2020 г. выполнена коронароангиография, стентирование голометаллическим стентом передней нисходящей артерии (стеноз до 90%). Получал терапию розувастатином 40 мг без достижения целевых уровней ХС ЛНП.

В декабре 2015 г. перенес повторный нижне-боковой Q-ИМ, выполнялась тромболитическая терапия

альтеплазой. 25.12.15 г. выполнено стентирование голометаллическим стентом задней межжелудочковой ветви (стеноз до 90%). Получал терапию ацетилсалициловой кислотой, биспрололом, ивабрадином, ингибитором ангиотензинпревращающего фермента. С учетом дислипидемии (исходно отмечалось повышение ОХС до 6,5 ммоль/л, ХС ЛНП – до 3,9–4,1 ммоль/л), получал розувастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг. На этом фоне: ОХС 3,85 ммоль/л, ХС ЛНП 2,63 ммоль/л, ТГ 1,2 ммоль/л, ХС ЛВП 0,8 ммоль/л. Уровень Лп (а) в пределах нормальных значений – 0,02 г/л.

Ухудшение состояния в августе 2018 г. – возобновление стенокардии, ангинозные боли при небольшой физической нагрузке (ходьба на расстояние 100 м). Затяжные болевые приступы отрицает. С учетом положительного тропонинового теста диагностирован повторный ИМ. На ЭКГ: синусовый ритм. ЧСС 58 в минуту. Очаговые изменения в области нижней стенки и передне-верхушечных отделов.

По данным коронароангиографии: сбалансированный тип коронарного кровотока, передняя нисходящая артерия – субокклюзирующий рестеноз в стенке среднего сегмента, интермедиарная артерия – устьевой стеноз до 20% диаметра, в проксимальной трети стент с минимальным рестенозом, устьевой стеноз до 50% диаметра. В дистальном сегменте стент с минимальным рестенозом. Выполнено стентирование передней нисходящей артерии и балонная ангиопластика со стентированием стентом с лекарственным покрытием (Biomatrix 3×18 мм). В дальнейшем состояние стабильное, ангинозных болей нет. При подъеме до 4 этажа одышка. Нарушений сердечного ритма, осложнений ИМ нет. Профиль АД 100–120/70–80 мм рт. ст.

С учетом недостижения целевых уровней ХС ЛНП к терапии добавлен алирокумаб 75 мг 2 раза в месяц. Контроль показателей через 2 месяца гиполипидемической терапии: ОХС – 2,02 ммоль/л, ХС ЛВП – 0,99 ммоль/л, ХС ЛНП – 0,62 ммоль/л, ТГ – 1,1 ммоль/л. Креатинин – 78,6 мкмоль/л, АЛТ – 25 Ед/л, АСТ – 24 Ед/л, глюкоза – 4,7 ммоль/л.

Таким образом, на трехкомпонентной терапии (розувастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг + алирокумаб 75 мг 2 раза в месяц) был достигнут целевой уровень ХС ЛНП.

По имеющимся на сегодняшний день данным достижение уровня ХС ЛНП 0,62 ммоль/л является безопасным и не требует коррекции дозировки проводимой липидснижающей терапии [17, 18]. В реальной клинической практике современная интенсивная липидснижающая терапия позволила достигать низких показателей липидного спектра у пациентов с СГХС, а также у лиц, перенесших ОКС, для которых приняты на сегодня достаточно жесткие целевые уровни ХС ЛНП, и они оказались безопасными.

По данным регистра PLANET, в Чехии и Словакии только 15–18% пациентов с СГХС достигают целевого уровня ХС ЛНП на фоне высокодозовой терапии статинами (аторвастатином, розувастатином). При применении иPCSK9 число пациентов с СГХС, достигших целевых уровней ХС ЛНП, возрастает в 3 раза [19].

Проблема остаточного сердечно-сосудистого риска также сегодня активно обсуждается. Даже в условиях рандомизированных клинических исследований на фоне применения высоких доз статинов и комбинации статина с эзетимибом, наряду с другой оптимальной терапией, влияющей на прогноз, у пациентов после ОКС сохраняется высокий остаточный риск сердечно-сосудистых событий. В исследовании PROVE IT у пациентов, перенесших ОКС и получающих высокоинтенсивную терапию аторвастатином в дозе 80 мг, кумулятивная частота больших сердечно-сосудистых событий за 2 года составила 22,4% [20].

У наших пациентов в 7 из 9 случаев применялся алирокумаб в дозе 75 мг, у 2 пациентов, перенесших ИМ, потребовалось увеличение дозы до 150 мг (у пациента с СГХС и у пациентки с рабдомиолизом, ассоциированным со статинами). Важно подчеркнуть, что иPCSK9 обладают дополнительным важным свойством – снижение уровня Лп (а). По нашим данным, совпадающим с опубликованными, снижение Лп (а) на фоне терапии иPCSK9 составляет около 30%.

На сегодняшний день доказано, что наряду с мощным гиполипидемическим действием, безопасностью применения алирокумаб эффективен также и в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний. Так, результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES свидетельствуют, что у пациентов, недавно перенесших ОКС, не достигших целевых значений ХС ЛНП на фоне высокоинтенсивной терапии статинами, терапия алирокумабом снижала риск больших сердечно-сосудистых событий, таких как смерть от ИБС, нефатальный ИМ, ишемический инсульт или нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, а также ассоциировалась со снижением общей смертности. Наибольшая польза алирокумаба была продемонстрирована у пациентов с исходным уровнем ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л и у пациентов с атеросклеротическим поражением трех сосудистых бассейнов. В данных подгруппах отмечено снижение относительного риска больших сердечно-сосудистых событий на 24 и 36% соответственно. Что касается относительного риска смерти от всех причин, то на фоне терапии алирокумабом в подгруппе с исходным уровнем ХС ЛНП >2,6 ммоль/л он снижался на 29%, а среди пациентов с поражением трех сосудистых бассейнов – на 77% [21].

Благоприятный эффект алирокумаба в отношении общей смертности, помимо снижения сердечно-сосудистой

смертности, был опосредован снижением частоты нефатальных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, пациенты с меньшим количеством сердечно-сосудистых событий имеют также меньший риск умереть от несердечно-сосудистых причин [22].

Как показывают результаты последних дополнительных анализов исследований с алирокумабом и эволокумабом, наиболее перспективным для клинической практики может быть применение этих препаратов у пациентов, которые, помимо клинически выраженного атеросклероза, имеют дополнительные факторы риска, такие как мультифокальное поражение, семейная гиперхолестеринемия, сахарный диабет и др. [23]. Важным аспектом является обеспечение доступа пациента к этим препаратам с целью эффективной профилактики повторных событий. Представляется, что своевременное начало терапии и PCSK9, уже после первого сердечно-сосудистого события, а в ряде случаев и до развития клинически выраженного атеросклероза, позволит предотвратить большее количество сосудистых катастроф, особенно это касается молодых пациентов, имеющих наследственные формы гиперхолестеринемии.

Выводы

1. Целевые уровни ХС ЛНП при подключении к терапии алирокумабом были достигнуты у 77,8% пациентов (у всех пациентов без СГХС и у 71,4% пациентов с СГХС). У двух пациентов с СГХС целевые уровни ХС ЛНП на терапии алирокумабом в дозе 75 мг 2 раза в месяц не были достигнуты, что связано с объективными трудностями проведения гиполипидемической терапии: исходно высокие показатели липидного спектра (один случай), непереносимость статинов (один случай). Пациентам рекомендовано увеличение дозы алирокумаба до 150 мг 2 раза в месяц.
2. Снижение уровня Лп (а) на фоне терапии алирокумабом достигало 20–30%.
3. Для терапии алирокумабом в реальной клинической практике характерны высокая приверженность и хорошая переносимость с отсутствием побочных реакций, в том числе и местного характера.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.02.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017;38(32):2459–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
3. 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
4. Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, Redondo-Diéguez A, Peña-Gil C, Bouzas-Cruz N et al. The Risk of Cardiovascular Events After an Acute Coronary Event Remains High, Especially During the First Year, Despite Revascularization. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2016;69(1):11–8. DOI: 10.1016/j.rec.2015.06.015
5. Ezhov M.V., Bliznyuk S.A., Tmoyan N.A., Rozhkova T.A., Duplyakov D.V., Salchenko V.A. et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RE-NESSANS). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(5):7–13. [Russian: Ежов М.В., Близняк С.А., Тмоян Н.А., Рожкова Т.А., Дупляков Д.В., Сальченко В.А. др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). Российский кардиологический журнал. 2019;24(5):7–13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13
6. 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
7. Kotseva K. Reaching lipid targets in coronary patients – Temporal trends and state of the art. A presentation from the Implementation of cardiovascular disease prevention in daily practice - Insights from EUROASPIRE V session at ESC Congress 2018. [Internet] Available at: <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congress-2018/Implementation-of-cardiovascular-disease-prevention-in-daily-practice-Insig/174542-reaching-lipid-targets-in-coronary-patients-temporal-trends-and-state-of-the-art>
8. Karpov Yu.A. The Role of PCSK9 Inhibitors in the Improvement of Outcomes in Patients after Acute Coronary Syndrome: Results of ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;14(6):922–34. [Russian: Карпов Ю.А. Ингибиторы PCSK9 в улучшении прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: данные исследования ODYSSEY OUTCOMES. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):922–34]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-922-934
9. 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
10. Ezhov M.V., Lazareva N.V., Sagajdak O.V., Vygodin V.A., Chubykina U.V., Bliznyuk S.A. et al. The frequency of lipid metabolism disorders and the use of statins in acute coronary syndrome (according to the Federal Register of Acute Coronary Syndrome). *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2018;1(30):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(30):47–57]
11. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M et al. Discontinuation of Statins in Routine Care Settings: A Co-

- hort Study. *Annals of Internal Medicine*. 2013;158(7):526–34. DOI: 10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004
12. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *American Heart Journal*. 2014;168(1):6–15. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.03.019
13. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *Journal of Clinical Lipidology*. 2012;6(3):208–15. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.03.003
14. 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
15. State Register of Medicines. Instructions for medical use of drug Praluent. Av. at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=72fb3609-34cf-40e6-b158-50d388a4d0d8&t=2018. [Russian: Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пралуэнт. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=72fb3609-34cf-40e6-b158-50d388a4d0d8&t=2018]
16. Kastelein JJP, Kereiakes DJ, Cannon CP, Bays HE, Minini P, Lee LV et al. Effect of alirocumab dose increase on LDL lowering and lipid goal attainment in patients with dyslipidemia. *Coronary Artery Disease*. 2017;28(3):190–7. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000438
17. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L et al. Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(5):471–82. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.037
18. Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Drexel H et al. Effect of Alirocumab on Stroke in ODYSSEY OUTCOMES. *Circulation*. 2019;140(25):2054–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043826
19. Vrablik M, Raslová K, Vohnout B, Blaha V, Satny M, Kyselak O et al. Real-life LDL-C treatment goals achievement in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in the Czech Republic and Slovakia: Results of the PLANET registry. *Atherosclerosis*. 2018;277:355–61. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.008
20. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(15):1495–504. DOI: 10.1056/NEJMoa040583
21. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA et al. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(9):1167–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.013
22. Schwartz GG, Szarek MM, Bhatt DL, Bittner VA, Bregeault M-F, Dalby AJ et al. Alirocumab Reduces Risk of Death after Acute Coronary Syndrome in Patients with Persistently Elevated Atherogenic Lipoproteins on Intensive Statin Treatment. 2018. [Internet] 2018. Available at: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4682/presentation/59973>
23. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, Claessen BE, Camaj A, Kalkman DN et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal*. 2019;ehz430. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz430