

## Применение ингибиторов PCSK9 на госпитальном этапе лечения пациентов с острым коронарным синдромом и тяжелыми нарушениями липидного обмена

Барбараш О. Л.<sup>1,2</sup>, Федорова Н. В.<sup>1</sup>, Седых Д. Ю.<sup>1</sup>, Груздева О. В.<sup>1,2</sup>, Хрячкова О. Н.<sup>1</sup>, Кашталап В. В.<sup>1,2</sup>, Филимонова А. А.<sup>3</sup>

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность применения ингибитора PCSK9 алирокумаба в составе комбинированной липидснижающей терапии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в раннем госпитальном периоде лечения.

**Материал и методы.** В проспективное открытое одноцентровое исследование с активным лечением включено 13 пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС. Главным критерием включения явилось недостижение целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) <1,4 ммоль/л на фоне предшествующей до развития ОКС высокоинтенсивной терапии статинами. В течение первых 30 дней после развития ОКС всем больным проводилась терапия аторвастатином 40-80 мг/сут. или розувастатином 20-40 мг/сут. в комбинации с подкожными инъекциями алирокумаба (Пралунта) в дозе 150 мг/мл, с контролем липидограммы, биохимического анализа крови. Первая инъекция ингибитора PCSK9 выполнялась на 3-5 сут. госпитального этапа лечения, вторая — через 2 нед. на этапе реабилитации.

**Результаты.** При поступлении в стационар медиана ХС-ЛНП составила 4,3 [3,5;5,3] ммоль/л. Через сутки после введения препарата отмечалось снижение ХС-ЛНП на 41,9% (медиана 2,5 [1,8;3,2] ммоль/л;  $p=0,001$ ) без негативного влияния на липопротеины высокой плотности (медиана 1,2 [0,8;1,4] ммоль/л;  $p=0,270$ ). Показатель ХС-ЛНП накануне следующей инъекции снизился еще на 8% (медиана 2,3 [1,1;4,1] ммоль/л), а через сутки после второй инъекции снижение ХС-ЛНП от исходного составило 69,8% (медиана 1,3 [0,7;1,5] ммоль/л;  $p=0,010$ ). Усиление липидснижающей терапии ингибитором PCSK9 в течение 30 дней после развития ОКС не привело к ухудшению клинических и биохимических показателей.

**Заключение.** Применение алирокумаба 150 мг подкожно 2 раза/нед. в течение 30 дней после развития ОКС у пациентов, не достигших целевых значений ХС-ЛНП на фоне ранее назначенной терапии статинами, проявляется снижением ХС-ЛНП на 69% от исходных значений и является безопасной.

**Ключевые слова:** дислипидемия, острый коронарный синдром, ингибиторы PCSK9, алирокумаб.

**Отношения и деятельность.** Материал для статьи взят из базы данных наблюдательного регистрового исследования стационарного этапа ведения пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена в рамках выполнения поискового научного исследования НИИ КПССЗ 2020\_419\_23 "Комплексное лечение пациентов с наследственными формами нарушений липидного обмена с применением ЛНП-афереза и медикаментозной терапии", финансируемого по Программе Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия.

Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор; зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Федорова Н. В. — к.м.н., кардиолог-липидолог, зав. клинко-диагностическим отделением, ORCID: 0000-0002-3841-8539, Седых Д. Ю.\* — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7058-2008, Груздева О. В. — д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины; профессор кафедры патофизиологии, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Хрячкова О. Н. — м.н.с. лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6620-5960, Кашталап В. В. — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии; доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-3729-616X, Филимонова А. А. — к.м.н., доцент кафедры сестринского дела, ORCID: 0000-0001-7524-3195.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
md-sedih@mail.ru

АпоА1 — аполипопротеин А1, АпоВ — аполипопротеин В, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ПНИ — поисковое научное исследование, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеин конвертазы субтилизина/кексина типа 9.

Рукопись получена 06.07.2020

Рецензия получена 17.07.2020

Принята к публикации 24.07.2020



**Для цитирования:** Барбараш О. Л., Федорова Н. В., Седых Д. Ю., Груздева О. В., Хрячкова О. Н., Кашталап В. В., Филимонова А. А. Применение ингибиторов PCSK9 на госпитальном этапе лечения пациентов с острым коронарным синдромом и тяжелыми нарушениями липидного обмена. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):4010. doi:10.15829/1560-4071-2020-4010

## PCSK9 inhibitors for in-hospital treatment of patients with acute coronary syndrome and severe lipid metabolism disorders

Barbarash O. L.<sup>1,2</sup>, Fedorova N. V.<sup>1</sup>, Sedykh D. Yu.<sup>1</sup>, Gruzdeva O. V.<sup>1,2</sup>, Khryachkova O. N.<sup>1</sup>, Kashtalap V. V.<sup>1,2</sup>, Filimonova A. A.<sup>3</sup>

**Aim.** To assess the efficacy and safety of PCSK9 inhibitor alirocumab as part of a combination lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndrome (ACS).

**Material and methods.** This prospective, open-label, single-center active-treatment study included 13 patients hospitalized due to ACS. The main inclusion criterion was nonachievement of target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)

values (<1,4 mmol/L) with high-intensity statin therapy prior to ACS. During the first 30 days after ACS, all patients received therapy with atorvastatin 40-80 mg/day or rosuvastatin 20-40 mg/day in combination with alirocumab 150 mg/ml (Praluent) administered by subcutaneous injection. Lipid and biochemical profiles were monitored. The first injection of the PCSK9 inhibitor was performed on days 3-5 of hospitalization, the second — after 2 weeks.

**Results.** On admission, the median LDL-C was 4,3 [3,5;5,3] mmol/L. A day after administration, there was a decrease in LDL-C by 41,9% (median 2,5 [1,8;3,2] mmol/L;  $p=0,001$ ) without a negative effect on high-density lipoproteins (HDL-C) (median 1,2 [0,8;1,4] mmol/L;  $p=0,270$ ). Before the next injection, LDL-C decreased by another 8% (median 2,3 [1,1;4,1] mmol/L). A day after the second injection, a decrease in LDL-C from the baseline values was 69,8% (median 1,3 [0,7;1,5] mmol/L;  $p=0,010$ ). Strengthening lipid-lowering therapy with a PCSK9 inhibitor within 30 days after ACS did not lead to clinical and biochemical deterioration.

**Conclusion.** The use of subcutaneous 150-mg injections of alirocumab 2 times a week 30 days after ACS in patients who did not reach target LDL-C values with statin therapy, leads to a 69% decrease in LDL-C from baseline values and is safe.

**Key words:** dyslipidemia, acute coronary syndrome, PCSK9 inhibitors, alirocumab.

**Relationships and Activities.** The material was taken from the database of the observational register study on the management of inpatients with severe lipid metabolism disorders within the exploratory research 2020\_419\_23 "Complex treatment of patients with familial lipid disorders using LDL apheresis and drug therapy", funded by Program by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Ключевым аспектом ведения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) является эффективная профилактика повторных сердечно-сосудистых событий [1]. Известно, что первый год после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) характеризуется максимальной частотой развития повторных ИМ [2]. Высокоинтенсивная липидснижающая терапия, заключающаяся в назначении максимально переносимых доз статинов с первых суток развития острого коронарного события, является доказанной опцией улучшения прогноза после ОКС (доказательность I A) [3]. Контроль эффективности такой терапии, согласно рекомендациям, необходимо провести через 4-6 нед. (доказательность Pa C). При недостижении целевых значения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) <1,4 ммоль/л необходимо дополнительно назначить эзетимиб 10 мг/сут. (доказательность I B) и вновь через 4-6 нед. оценить достижение целевых значений. При дальнейшем сохранении высоких значений ХС-ЛНП необходимо рассмотреть дальнейшую интенсификацию липидснижающей терапии за счет ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9) (доказательность I B). У пациентов с ОКС и исходными тяжелыми нарушениями липидного обмена (ХС-ЛНП >4,9 ммоль/л) прием высокоинтенсивной терапии статинами даже в комбинации с другими липидснижающими препаратами (эзетимиб) может не сопровождаться достижением целевых показателей липидограммы, что значительно повышает риск развития повторных сердечно-сосудистых событий [3, 4]. У таких пациентов целесообразно в более ранние сроки обсуждать назначение двойной и тройной комбинированной терапии [3, 5]. Действующие европейские и российские рекомендации по ведению пациентов с дислипидемиями [3, 4] позволяют применять инги-

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; <sup>2</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo; <sup>3</sup>I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.

Barbarash O.L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Fedorova N.V. ORCID: 0000-0002-3841-8539, Sedykh D.Yu.\* ORCID: 0000-0001-7058-2008, Gruzdeva O.V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Khryachkova O.N. ORCID: 0000-0002-6620-5960, Kashtalov V.V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, Filimonova A.A. ORCID: 0000-0001-7524-3195.

\*Corresponding author:  
md-sedih@mail.ru

**Received:** 06.07.2020 **Revision Received:** 17.07.2020 **Accepted:** 24.07.2020

**For citation:** Barbarash O.L., Fedorova N.V., Sedykh D.Yu., Gruzdeva O.V., Khryachkova O.N., Kashtalov V.V., Filimonova A.A. PCSK9 inhibitors for in-hospital treatment of patients with acute coronary syndrome and severe lipid metabolism disorders. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):4010. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4010

биторы PCSK9 у пациентов с ОКС уже на стационарном этапе лечения, если сердечно-сосудистое событие у такого пациента развилось на фоне приема холестеринснижающей терапии и недостижения целевых уровней ХС-ЛНП. Такой подход к терапии позволяет суммарно снижать исходный уровень ХС-ЛНП (как маркера и значимого фактора сердечно-сосудистого риска (ССР) при дислипидемиях) на 85% [6]. Тем не менее, внедрение такого подхода в реальную клиническую практику в медицинских организациях Российской Федерации и других стран имеет определенные ограничения, в основном вследствие нерешенной проблемы финансирования дорогостоящей терапии, а также из-за опасений практических врачей в безопасности высокоинтенсивной липидснижающей терапии [7-9].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения ингибиторов PCSK9 в составе комбинированной липидснижающей терапии у пациентов с ОКС в раннем госпитальном периоде лечения.

### Материал и методы

Настоящее исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации "Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека". Протокол поискового научного исследования (ПНИ) разработан научными сотрудниками отдела клинической кардиологии НИИ КПССЗ и одобрен Локальным этическим комитетом учреждения.

Критериями включения пациентов были: 1) наличие подписанного информированного добровольного согласия для участия в исследовании, 2) возраст пациента старше 18 лет, 3) подтвержденный диагноз ОКС (ИМ или нестабильная стенокардия), 4) доку-

ментированные тяжелые нарушения липидного обмена (ХС-ЛНП  $\geq 3,5$  ммоль/л) на фоне длительной (более года) высокоинтенсивной статинотерапии (аторвастатин 40–80 мг/сут., розувастатин 20–40 мг/сут. или комбинации статина и эзетимиба 10 мг/сут. (принимали 6 пациентов), ранее не лечившиеся ингибиторами PCSK9), 5) отсутствие индивидуальной непереносимости и/или противопоказаний к применению ингибиторов PCSK9.

В исследование не включались пациенты: 1) не подписавшие информированное добровольное согласие для участия в ПНИ, 2) дети и подростки до 18 лет, 3) пациенты с хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС), 4) пациенты с “низкой” ожидаемой продолжительностью жизни (до 1 года) ввиду наличия тяжелой сопутствующей соматической патологии без возможности компенсации, 5) пациенты без тяжелых нарушений липидного обмена, а также пациенты с целевыми показателями липидограммы на фоне высокоинтенсивной статинотерапии, 6) при индивидуальной непереносимости и/или противопоказаниях к применению препаратов ингибиторов PCSK9.

Исследование было проспективное, с активным лечением, одноцентровое, разослепленное, без группы плацебо. Всего в рамках исследования включены 13 пациентов. Дизайн исследования подразумевал двукратное выполнение подкожных инъекций препарата алирокумаб (Пралуэнт) в дозе 150 мг/мл (первая инъекция выполнялась на 3–5 сут. госпитализации в стационаре с ОКС, вторая — через 2 нед. на этапе реабилитации в амбулаторных условиях или в отделении реабилитации). На каждом визите врачом-исследователем акцентировалось внимание пациента на основных аспектах немедикаментозной коррекции дислипидемий и необходимости приверженности лечению.

На первом визите (3–5 сут. пребывания в стационаре) до введения препарата оценивались клинико-anamnestические характеристики пациентов, забирались образцы крови для выполнения биохимического анализа, а также развернутой липидограммы (общего холестерина, ХС-ЛНП, липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛОНП), триглицеридов (ТГ), индекса атерогенности, аполипопротеины А1 (АпоА1) и АпоВ)), после чего препарат вводился пациентам.

На втором визите спустя сутки от постановки первой инъекции ингибиторов PCSK9 анализировалась динамика показателей липидограммы для оценки острых эффектов введения и биохимического анализа крови пациента для контроля показателей безопасности терапии. Третий визит (спустя 2 нед. от первой инъекции) включал повторную оценку данных липидограммы, биохимического анализа крови и введение лекарственного препарата. Четвертый

визит полностью дублировал процедуру второго визита.

Все данные, полученные в настоящем исследовании, заносились в сводную электронную базу программы Statistica 10.0 компании StatSoft Inc. USA, где выполнялась их статистическая обработка, с помощью которой анализировались эффект от проведенного ПНИ. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) с учетом межквартильного интервала (25–75%), качественные — в абсолютных числах (n) и процентах (%). Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Различия количественных показателей групп оценивались по критерию Вилкоксона. При оценке качественных различий строились таблицы сопряженности с последующим применением критерия  $\chi^2$  Пирсона. Критическим уровнем статистической значимости принималось значение  $p < 0,05$ .

### Результаты

Пациенты, включенные в исследование, характеризовались очень высоким ССР и большой частотой факторов риска (табл. 1).

Таблица 1

#### Клинико-anamnestические характеристики пациентов с ОКС (n=13)

Характеристики	n (%)
Мужской пол, n (%)	6 (46,2)
Возраст, лет	59,7±9,6
ИМ при поступлении, n (%)	12 (92,3)
Нестабильная стенокардия при поступлении, n (%)	1 (7,7)
ЧКВ при ОКС, n (%)	8 (61,5)
Назначение КШ в качестве метода полной реваскуляризации миокарда после выписки из стационара, n (%)	3 (23,1)
АГ, n (%)	9 (69,2)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	10 (76,9)
Стенокардия в анамнезе, n (%)	7 (53,8)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,45±3,7
СД 2 тип в анамнезе, n (%)	6 (46,2)
ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (7,7)
Атеросклероз БЦА, n (%)	5 (38,5)
Атеросклероз АНК, n (%)	1 (7,7)
Хронический бронхит, n (%)	3 (23,1)
Хронический панкреатит, n (%)	3 (23,1)
Хронический гастродуоденит, n (%)	4 (30,8)
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, n (%)	1 (7,7)
Хронический холецистит, n (%)	5 (38,5)
Мочекаменная болезнь, n (%)	0 (0)
Хронический пиелонефрит, n (%)	4 (30,8)
Средний балл по Голландским критериям DLCNC, Me (25–75%)	8 [6;9]

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертония, АНК — артерии нижних конечностей, БЦА — брахиоцефальные артерии, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2

**Динамические изменения показателей липидограммы (n=13)**

Показатели	Госпитальный период		p	Период после выписки из стационара		p
	До первой инъекции	После первой инъекции		До второй инъекции	После второй инъекции	
ОХС, ммоль/л	6,3 [5,6;7,7]	4,3 [3,2;4,8]	0,001	3,9 [3,2;6,1]	3,8 [2,9;4,1]	0,010
ХС-ЛНП, ммоль/л	4,3 [3,5;5,3]	2,5 [1,8;3,2]	0,001	1,9 [0,9;3,1]	1,3 [0,7;1,5]	0,010
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,3 [0,9;1,5]	1,2 [0,8;1,4]	0,270	1,2 [0,9;1,5]	1,1 [1,0;1,3]	0,240
ХС-ЛОНП, ммоль/л	0,8 [0,6;1,1]	0,6 [0,6;0,7]	0,030	0,6 [0,5;0,8]	0,6 [0,4;0,8]	0,590
ТГ, ммоль/л	1,6 [1,3;2,4]	1,3 [1,2;1,6]	0,020	1,4 [1;1,6]	1,3 [1,2;1,5]	0,510
ИА	4,1 [2,9;5,4]	2,5 [2,1;4,0]	0,010	1,8 [1,3;3,6]	1,6 [1,4;2,4]	0,020
АпоА1, ммоль/л	1,1 [0,9;1,6]	1,2 [0,7;1,6]	0,900	1,2 [0,8;1,4]	1,1 [0,9;1,2]	0,400
АпоВ, ммоль/л	1,5 [1,1;1,9]	1,1 [0,8;1,8]	0,150	1,4 [0,8;1,6]	1,1 [0,8;1,3]	0,090

**Сокращения:** АпоА1 — аполипопротеин А1, АпоВ — аполипопротеин В, ИА — индекс атерогенности, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — липопротеины высокой плотности, ХС-ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС-ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности.

Таблица 3

**Динамические изменения показателей безопасности (n=13)**

Показатели	Госпитальный период		p	Период после выписки из стационара		p
	До первой инъекции	После первой инъекции		До второй инъекции	После второй инъекции	
Мочевина, ммоль/л	5,6 [4,5;6,1]	5,5 [4,5;6,5]	0,650	5,9 [4,9;7,6]	5,4 [4,3;6,9]	0,610
Креатинин, мкмоль/л	85 [77;99]	81 [76;100]	0,830	79 [69;96]	77,5 [74;91]	0,720
Общий билирубин, ммоль/л	7,7 [7,2;12,0]	8,9 [6,3;11,4]	0,360	10,1 [6,6;14,8]	9,5 [7,2;11,2]	0,800
Прямой билирубин, ммоль/л	5,2 [2,8;6,5]	4,3 [3,4;5,3]	0,710	5,8 [4,8;9,2]	5,3 [4,1;6,3]	0,510
Глюкоза, ммоль/л	6,2 [5,2;9,5]	6,2 [5,5;6,9]	0,570	5,2 [5,0;6,2]	5,9 [5,0;6,3]	0,130
Калий, ммоль/л	5,1 [4,9;5,4]	4,8 [4,4;5,1]	0,110	4,6 [4,3;5,0]	4,8 [4,6;5,6]	0,590
Натрий, ммоль/л	142 [139;142]	142 [140;143]	0,390	140 [138;142]	141,5 [140;146]	0,10
Общий белок, г/л	70 [66;71]	69 [61;73,5]	0,440	71 [66;78]	71 [64;72]	0,070
АЛТ, Ед/л	30 [19;56]	27 [20;39]	0,220	23 [18;66]	23,5 [24;26]	0,090
АСТ, Ед/л	31,1 [23;57]	26,3 [18;36]	0,010	24 [21;49]	28 [21;44]	0,640

**Сокращения:** АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза.

Большинство пациентов с ОКС подверглись эндоваскулярной реваскуляризации при поступлении, ряду больных назначалось плановое коронарное шунтирование. Исходные значения липидограммы и биохимических показателей крови, а также динамика на следующие сутки после инъекции алирокумаба, а также спустя 2 нед. (вторая инъекция проводилась на этапе реабилитационного лечения) представлены в таблицах 2 и 3.

Изменения показателей липидограммы у пациентов на фоне инъекций алирокумаба характеризовались снижением проатерогенных фракций, включая тенденцию к снижению АпоВ, без снижения ХС-ЛВП уже на следующие сутки после введения инъекции. Аналогичная динамика показателей была отмечена и через 2 нед. Так, уровень ХС-ЛНП снизился на 41,9% уже на следующий день после проведенной терапии. Перед второй инъекцией — еще на 8%. При этом инъекции алирокумаба не оказали негативного влияния на показатели безопасности (метаболические, почечные и печеночные маркеры).

Таким образом, снижение уровня ХС-ЛНП в течение 1 мес. составило 69,8% от исходного, что позволило у всех пациентов достичь целевого уровня ХС-ЛНП (<1,4 ммоль/л) в соответствии с актуальными рекомендациями. Результаты исследования подтверждают высокую эффективность и безопасность госпитального введения алирокумаба у пациентов с ОКС и недостижением целевых значения ХС-ЛНП на фоне ранее назначенной липидснижающей терапии. Все участники исследования были направлены на консультацию в липидный центр Кузбасского клинического кардиологического диспансера им. акад. Л.С. Барбараш, далее им определены показания для продления приема алирокумаба и оформлены документы для адресной помощи.

**Обсуждение**

Назначение высокоинтенсивной терапии статинами при ОКС в максимально ранние сроки (1-4 день от начала заболевания) является доказанным обоснованным подходом для улучшения прогноза этих боль-



# ОДИССЕЯ СПАСЕНИЯ ЖИЗНЕЙ\*,#



## Пралуэнт – единственный ингибитор PCSK9, ассоциированный со снижением общей смертности у пациентов, перенёсших ОКС#

\*Более интенсивное снижение уровня ХС-ЛПНП ассоциировано со снижением общей смертности у пациентов с исходным уровнем ХС-ЛПНП  $\geq 2,6$  ммоль/л<sup>1</sup>

#В исследовании ODYSSEY OUTCOMES терапия алирокумабом была ассоциирована со снижением риска смерти от всех причин (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,73-0,98; p=0,0261 [не скорректировано для множественных сравнений]).<sup>2</sup>

ОКС - острый коронарный синдром; ХС-ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности; ОР - отношение рисков; ДИ - доверительный интервал; PCSK9 - пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9).

1. Navarese E.P. et al. Association between baseline LDL-C level ant total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis // JAMA. - 2018. - Т. 319. - №15. - С. 1566-1579

2. Steg P. G. et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes: an analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial //Circulation. – 2019. – Т. 140. – №. 2. – С. 103-112.

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. 1). Препарат Пралуэнт показан взрослым пациентам для лечения первичной гиперхолестеринемии (несемейной гиперхолестеринемии и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемии, 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-ЛПнеВП), 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): 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 переносимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не относящейся к статинам, липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Начальная доза препарата Пралуэнт составляет 75 мг 1 раз каждые 2 недели. У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП (> 60%), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели (ежемесячно). Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально на основании таких параметров как исходные значения ХС ЛПНП, цели терапии и ответ пациента на лечение. При необходимости дополнительного снижения концентрации ХС-ЛПНП у пациентов, которым препарат Пралуэнт назначался в дозе 75 мг 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели, доза может быть скорректирована до максимальной дозы 150 мг 1 раз каждые 2 недели. 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. 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. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: С10АХ14. РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ В РФ: ЛП-004078. Дата регистрации: 16.01.2017. SARU.ALI.20.02.0312.

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

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

ных. В рекомендациях оговорено, что гиполипидемическую терапию пациентам с ОКС следует назначать как можно раньше в стационаре для увеличения приверженности пациента к лечению после выписки из больницы [3]. Вместе с тем, у ряда пациентов ОКС развивается на фоне приема терапии статинами, а также эзетимиба, что говорит о наличии у них тяжелых нарушений липидного обмена (чаще всего семейной гиперхолестеринемии) и требует ранней интенсификации липидснижающей терапии уже в стационаре. По данным исследования PCSK9 Inhibitors After Acute Coronary Syndrome (n=4778) от 17,8 до 47,1% пациентов, перенесших ОКС, длительно принимавших в анамнезе статины в высокоинтенсивном режиме в максимально переносимых дозировках, не достигают целевых значений липидограммы (в частности ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л) [5]. По данным Федерального регистра ОКС в России только 20% пациентов, поступивших в стационар, принимали ранее статины, количество больных со значениями ХС-ЛНП >4,9 ммоль/л составило 10%, при этом только 9% из обследуемых достигали целевых значений липидограммы на фоне назначенной до поступления в стационар статинотерапии [10, 11]. Действующие клинические рекомендации декларируют необходимость раннего усиления липидснижающей терапии при ОКС у пациентов с ранее назначенной липидснижающей терапией за счет повышения дозы статина до максимально переносимой, либо присоединения ингибиторов PCSK9. Возможность присоединения эзетимиба к статинам в раннем периоде лечения ОКС ограничена отсутствием показания “ОКС” в инструкции этого медикаментозного препарата. Тройная терапия у пациента с ОКС (статин+эзетимиб+ингибитор PCSK9), если он ранее не получал подобранные дозы статина и эзетимиба, возможна лишь на 30 сут. течения острого коронарного события, когда диагноз острой формы атеросклероза изменяется на хроническую (стабильная ИБС). У ингибиторов PCSK9 таких ограничений как у эзетимиба в отношении назначения при ОКС нет. Эти препараты в реальной клинической практике широко используются у больных с наследственными формами тяжелых дислипидемий и хроническими формами сердечно-сосудистых заболеваний, реже при ОКС [6, 11-13].

Известно, что ингибиторы PCSK9 связываются с рецепторным аппаратом ХС-ЛНП, снижая посредством взаимодействия с эндосомальными и лизосомальными белками, сывороточный пул атерогенных липидов (преимущественно ХС-ЛНП, а также ХС-ЛОНП и промежуточной плотности, ТГ, проатерогенного АпоВ) [10, 11, 14]. Имеются данные о возможности повышения концентрации антиатерогенных маркеров — АпоА1, за счет комплексного липидмодифицирующего эффекта ингибиторов PCSK9 [7, 12, 13]. Применение ингибиторов PCSK9

в госпитальном периоде лечения ОКС имеет дополнительное патофизиологическое обоснование, поскольку у таких пациентов с первых суток развития атеротромботического события повышается уровень активно изучаемого в настоящее время проатерогенного фактора ССР — PCSK9, который ассоциирован с риском повторных кардиоваскулярных событий [3, 4, 15-20]. Так, в исследовании Okada K, et al. продемонстрировано повышение у пациентов с ОКС уровня PCSK9 в течение 12 нед. от начала коронарного события, независимо от приема статинов и их дозы. Нормализация уровня PCSK9 в плазме крови происходит только к 52-й нед. лечения ОКС [21, 22]. Из-за отсутствия рутинного определения уровня PCSK9 у пациентов с ОКС в настоящее время, по мнению Serban MC, et al., сохраняется недооценка прогностической тяжести пациентов с ОКС при стратификации их риска и недостаточное использование возможностей ингибиторов PCSK9 [23].

У пациентов с ОКС, у которых острое коронарное событие развивается на фоне приема липидснижающей терапии при недостижении целевых значений липидограммы, подход с ранней интенсификацией липидснижающей терапии за счет применения ингибиторов PCSK9 в период стационарного лечения ОКС является абсолютно обоснованным, что подтверждается позицией действующих рекомендаций [3].

Наше исследование подтвердило, что у пациентов, госпитализированных с ОКС, введение алирокумаба в дозе 150 мг подкожно 1 раз в 2 нед., начиная с 3-5 дня госпитального этапа, наряду с высокоинтенсивной терапией статинами привело к снижению проатерогенных фракций холестерина (ХС-ЛНП) на 69,8%, несмотря на имевшее место длительное анамнестическое употребление высоких доз статинов и их комбинации с эзетимибом и недостижение целевых норм липидов. Согласно Parish S, et al., уровень АпоВ достоверно ассоциируется с риском ИМ при увеличении на каждую единицу в 3,8 раз в сравнении с риском в 3,3 раза при увеличении на единицу ХС-ЛНП [24]. Однако в настоящей работе на фоне комбинированной липидснижающей терапии не было получено значительных изменений уровня АпоА и АпоВ. Это можно объяснить, как количеством включенных в исследование пациентов, так и сроками наблюдения.

Ранее в международном многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании ингибиторов PCSK9 алирокумаба у пациентов после ОКС ODYSSEY OUTCOMES [12, 21], включавшем 18924 пациента, определена высокая эффективность такого подхода у пациентов с ОКС, что сопровождалось снижением ХС-ЛНП на 62,7% от исходного уровня через 4 мес. после начала лечения. В этом исследовании сроки включения больных от момента ОКС составляли от 1 до 12 мес. (медиана 2,6), на фоне применения алирокумаба снижалась частота первичной

конечной точки (смерть от ИБС, нефатальный ИМ, ишемический инсульт или нестабильная стенокардия, требующая госпитализации) на 15%, а смертность от всех причин достоверно уменьшалась по сравнению с группой больных на плацебо (ожидаемый риск 0,85 при 95% доверительном интервале от 0,73 до 0,98;  $p=0,026$ ; абсолютное снижение риска — 0,6%) за все время наблюдения. Следует отметить, что в этом исследовании было 1109 больных из Российской Федерации.

В нашем исследовании реализован максимально ранний подход к интенсификации липидснижающей терапии у пациентов с ОКС, поскольку развитие атеротромботического события на фоне применения статинов в виде монотерапии может говорить о неэффективности такого профилактического подхода.

Следует отметить, что представленное исследование является отражением общего организационного подхода к маршрутизации пациентов с ОКС и тяжелыми нарушениями липидного обмена в нашем регионе. В Кемеровской области реализован принцип преемственности ведения пациентов с ОКС и тяжелыми нарушениями липидного обмена. Исходно они выявляются в стационаре, им назначается максимально агрессивная липидснижающая терапия, в т.ч. за счет инициации терапии ингибиторами PCSK9, далее информация о пациенте, а также сам пациент, направляется на консультацию в региональный липидный центр при кардиологической поликлинике Кузбасского клинического кардиологического диспансера им. акад. Л.С. Барбараш. В липидном центре проводится длительное диспансерное наблюдение за такими пациентами, им оформляются документы на получение адресной помощи для финансирования длительной терапии ингибиторами PCSK9. На наш взгляд, такая модель оказания медицинской помощи пациентам с дислипидемиями может быть реализована и в других регионах Российской Федерации.

Безопасность представленной агрессивной стратегии лечения пациентов с тяжелыми дислипидемиями доказана собственными данными и результатами международных клинических исследований с ингибиторами PCSK9. Так, в исследовании ODYSSEY LONG TERM, терапия алирокумабом в течение 78 нед. не сопровождалась увеличением частоты нежелательных

явлений и ухудшением показателей безопасности. При этом уровни ХС-ЛНП достигали значений 0,65 ммоль/л [25]. Наиболее выраженные преимущества по снижению риска ишемических событий получали пациенты, имеющие исходный уровень ХС-ЛНП  $>2,6$  ммоль/л, что было подтверждено и рядом других крупных исследований с ингибиторами PCSK9 [26, 27]. Эта характеристика соответствует популяции больных, которая получала лечение в нашем исследовании. При этом у всех больных в нашем исследовании отсутствовали нежелательные явления и реакции, что подтверждает высокую безопасность такой стратегии ведения пациентов.

Таким образом, для снижения высокого резидуального риска госпитальных и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена и ОКС, который развился на фоне ранее назначенной терапии статинами, следует инициировать комбинированную липидснижающую терапию с применением ингибиторов PCSK9 в раннем периоде госпитального лечения.

### Заключение

Применение алирокумаба 150 мг подкожно 2 раза/нед. в течение 30 дней после развития ОКС у пациентов, не достигших целевых значений ХС-ЛНП на фоне ранее назначенной терапии статинами, проявляется снижением ХС-ЛНП на 69% от исходных значений и является безопасной. Изученная комбинация липидснижающих препаратов может быть рекомендована для внедрения в реальную клиническую практику стационаров, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ОКС.

**Отношения и деятельность.** Материал для статьи взят из базы данных наблюдательного регистрового исследования стационарного этапа ведения пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена в рамках выполнения поискового научного исследования НИИ КПССЗ 2020\_419\_23 “Комплексное лечение пациентов с наследственными формами нарушений липидного обмена с применением ЛНП-афереза и медикаментозной терапии”, финансируемого по Программе Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

### Литература/References

- Reiner Z, De Backer G, Fras Z, 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.
- Barbarash OL, Sedykh DYU, Gorbunova EV. Key factors determining the risk of recurrent myocardial infarction. *Russian Heart Journal*. 2017;16(1):10-50. (In Russ.) Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Горбунова Е.В. Основные факторы, определяющие риск развития повторного инфаркта миокарда. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2017;16(1):10-50. doi:10.18087/rhj.2017.1.2280.
- Mach F, Baigent C, Catapano A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7-41. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7-41. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
- Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalap VV. The patient after myocardial infarction: how to reduce a risk of recurrent ischemic event? *Cardiosomatics*. 2015;6(2):12-9. (In Russ.) Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события? *Кардиосоматика*. 2015;6(2):12-9.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for

- the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39:119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
7. Auer J, Berent R, Primus C. PCSK9 inhibitors and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;373:773-4. doi:10.1056/NEJMc1508222.
  8. Cheng J, Oemrawsingh R, Garcia-Gracia H. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 level is associated with coronary plaque inflammation and cardiovascular outcome independent from serum LDL level. *Circulation.* 2014;130(2): A16101.
  9. Giugliano R, Pedersen, T, Park, J, 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. *Lancet.* 2017;390:1962-71. doi:10.1016/S0140-6736(17)32290-0.
  10. Ezhov MV, Lazareva NV, Sagaidak OV, et al. The frequency of lipid metabolism disorders and the use of statins in acute coronary syndrome (according to the Federal Register of Aute Coronary Syndrome). *Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2018;1:47-57. (In Russ.) Ежов М.В., Лазарева Н.В., Сагайдак О.В. 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.
  11. Nanchen D, Gencer B, Muller O, et al. Prognosis of Patient with Familial Hypercholesterolemia After Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2016;134(10):698-709. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023007.
  12. Schwartz G, Steg P, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
  13. Chapman M, Stock J, Ginsberg H. PCSK9 inhibitors and cardio-vascular disease: heralding a new therapeutic era. *Curr Opin Lipidol.* 2015;26:511-20. doi:10.1097/MOL.0000000000000239.
  14. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J.* 2015;36(19):1163-70. doi:10.1093/eurheartj/ehu505.
  15. Navarese E, Kolodziejczak M, Winter M, et al. Association of PCSK9 with platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with prasugrel or ticagrelor: The PCSK9-REACT study. *Int J Cardiol.* 2017;227:644-9. doi:10.1016/j.ijcard.2016.10.084.
  16. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg H, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2014;35:2146-57. doi:10.1093/eurheartj/ehu274.
  17. Dadu R, Ballantyne C. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(10):563-75. doi:10.1038/nrcardio.2014.84.
  18. Lambert G, Chatelais M, Petrides F, et al. Normalization of low-density lipoprotein receptor expression in receptor defective homozygous familial hypercholesterolemia by Am. *Coll. Cardiol.* 2014;64(21):2299-300. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.995.
  19. Cicero A, Tartagni E, Ertek S. Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: a review of available clinical data. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2014;13(8):1023-30. doi:10.1517/14740338.2014.932348.
  20. Bhatt D, Briggs A, Reed S, et al. Cost-Effectiveness of Alirocumab in Patients With Acute Coronary Syndromes: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2297-308. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.029.
  21. Nozue T, Hattori H, Ishihara M, et al. Comparison of effects of pitavastatin versus pravastatin on serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels in statin-naïve patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2013;111:1415-9. doi:10.1016/j.amjcard.2013.01.289.
  22. Okada K, Iwahashi N, Endo T, et al. Long-term effects of ezetimibe-plus-statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol levels as compared with double-dose statin therapy in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2012;224:454-6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.036.
  23. Serban M, Colantonio L, Manthripragada A, et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1386-95. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.036.
  24. Parish S, Peto R, Palmer A, et al. The joint effects of apolipoprotein B, apolipoprotein A1, LDL cholesterol, and HDL cholesterol on risk: 3510 cases of acute myocardial infarction and 9805 controls. *Eur Heart J.* 2009;30(17):2137-46. doi:10.1093/eurheartj/ehp221.
  25. Robinson J, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2015;372:1489-99. doi:10.1056/NEJMoa1501031.
  26. Ridker P, Rose L, Kastelein J, et al. Cardiovascular event reduction with PCSK9 inhibition among 1578 patients with familial hypercholesterolemia: Results from the SPIRE randomized trials of bococizumab. *J Clin Lipidol.* 2018;12(4):958-65. doi:10.1016/j.jacl.2018.03.088.
  27. Bonaca M, Nault P, Giugliano R, 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;137(4):338-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235.