

## Ингибиторы PCSK9 в клинической практике: опыт работы специализированного липидного центра

Блохина А.В.\*, Ершова А.И., Лимонова А.С., Копылова О.В.,  
Мешков А.Н., Драпкина О.М.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины,  
Москва, Россия

**Цель.** Охарактеризовать пул пациентов, получающих ингибиторы PCSK9, и оценить эффективность их лечения в условиях специализированного липидного центра.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, наблюдающихся в Липидной клинике ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, получающих ингибиторы PCSK9 и имеющих доступные для оценки данные липидного спектра в динамике (n=77). Сердечно-сосудистый риск (ССР) и целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) оценивали в соответствии с российскими рекомендациями по диагностике и коррекции дислипидемий 2020 г.

**Результаты.** Из 77 пациентов, принимающих ингибиторы PCSK9 (44,2% лиц мужского пола, медиана возраста 56 [47; 66] лет), 64,0% имели вероятный или определенный диагноз семейной гиперхолестеринемии (СГХС). Доля других нарушений липидного обмена, чистой гиперхолестеринемии и комбинированной гиперлипидемии составила 21% и 15% соответственно. Более половины пациентов (68,8%) имели очень высокий ССР, в основном обусловленный наличием ишемической болезни сердца (84,9%). Доля лиц, получающих ингибиторы PCSK9 в качестве монотерапии, составила 7,8%, в сочетании с высокоинтенсивной терапией статинами – 33,8%, в составе тройной гиполлипидемической терапии (высокоинтенсивная доза статина, эзетимиб, ингибитор PCSK9) – 50,6%. При добавлении к комбинированной гиполлипидемической терапии ингибиторов PCSK9 удалось снизить уровень ХС ЛПНП до 1,02 [0,62; 1,39] ммоль/л с суммарным его снижением от исходного уровня на 87,3%. На фоне приема ингибиторов PCSK9 ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л и <1,4 ммоль/л достигли 78,3% и 57,7% пациентов с СГХС высокого и очень высокого ССР соответственно. Среди пациентов с другими гиперлипидемиями целевого уровня ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л достигли 74,1% пациентов очень высокого ССР.

**Заключение.** В условиях специализированного липидного центра ингибиторы PCSK9 назначали пациентам высокого или очень высокого ССР, большинство из которых составляли больные с СГХС. Эффективность применения ингибиторов PCSK9 в клинической практике сопоставима с результатами крупных клинических исследований.

**Ключевые слова:** ингибиторы PCSK9, семейная гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, липидная клиника, амбулаторная практика, профилактическая медицина.

**Для цитирования:** Блохина А.В., Ершова А.И., Лимонова А.С., Копылова О.В., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Ингибиторы PCSK9 в клинической практике: опыт работы специализированного липидного центра. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):808-815. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-01.

### PCSK9 Inhibitors in Clinical Practice: Experience of a Specialized Lipid Center

Blokhina A.V.\*, Ershova A.I., Limonova A.S., Kopylova O.V., Meshkov A.N., Drapkina O.M.  
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

**Aim.** To characterize patients receiving PCSK9 inhibitors, and assess the efficiency of their treatment in a specialized lipid center.

**Material and methods.** A retrospective analysis of the medical records of patients who visited the Lipid clinic of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia), receiving PCSK9 inhibitor and having lipid profile in dynamics, was carried out (n=77). Cardiovascular risk (CVR) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) target levels were evaluated in accordance with the Russian guidelines for the diagnostics and correction of dyslipidemias 2020.

**Results.** Of 77 patients taking PCSK9 inhibitors (44.2% males, the median of age 56 [47; 66] years), the majority (64.0%) had a probable or definite familial hypercholesterolemia (FH). The proportion of other lipid metabolism disorders, pure hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia was 21% and 15%. More than half of the patients (68.8%) had a very high CVR, mainly due to the presence of coronary heart disease (84.9%). The proportion of patients receiving PCSK9 inhibitors as monotherapy was 7.8%, in combination with high-intensity statin therapy – 33.8%, as part of triple lipid-lowering therapy (high-intensity statin, ezetimibe, PCSK9 inhibitors) – 50.6%. Addition of PCSK9 inhibitors to combined lipid-lowering therapy enabled to reduce the LDL-C level to 1.02 [0.62; 1.39] mmol/l with its total decrease from the baseline by 87.3%. While taking PCSK9 inhibitors, LDL-C <1.8 mmol/l and <1.4 mmol/l achieved at 78.3% and 57.7% FH patients with high and very high CVR, respectively. Among patients with other hyperlipidemias, 74.1% of patients with very high CVR was achieved the target LDL-C level <1.4 mmol/l.

**Conclusion:** In a specialized lipid center, PCSK9 inhibitors are prescribed to patients with high or very high CVR, most of whom are FH patients. The effectiveness of the use of PCSK9 inhibitors in real-world practice is comparable to the results of clinical trials.

**Keywords:** PCSK9 inhibitors, familial hypercholesterolaemia, hyperlipidemia, lipid clinics, outpatient practice, preventive medicine.

**For citation:** Blokhina A.V., Ershova A.I., Limonova A.S., Kopylova O.V., Meshkov A.N., Drapkina O.M. PCSK9 Inhibitors in Clinical Practice: Experience of a Specialized Lipid Center. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):808-815. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-01.

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): blokhina0310@gmail.com

Received/Поступила: 08.10.2021

Accepted/Принята в печать: 11.10.2021

## Введение

Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – известный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза, представляющих основную причину заболеваемости и смертности во всем мире [1,2].

Данные исследований свидетельствуют о том, что чем ниже уровень ХС ЛПНП, тем больших клинических преимуществ удается достичь, а степень снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) пропорциональна степени снижения ХС ЛПНП [2]. Данные позиции нашли отражение в последних клинических рекомендациях Европейского кардиологического общества (ESC) и Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS) 2019 г. по нарушениям липидного обмена, а также в российских рекомендациях по диагностике и коррекции дислипидемий 2020 г., согласно которым целевой уровень ХС ЛПНП определяется по ССР пациента. В случае недостижения целевого уровня ХС ЛПНП на фоне приема статина и эзетимиба или непереносимости этих классов гиполипидемических препаратов следует назначать гиполипидемические препараты нового класса – ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) [3,4]. Учитывая достаточную доказательную базу эффективности применения ингибиторов PCSK9 с целью снижения уровня ХС ЛПНП и риска повторных сердечно-сосудистых событий, их применение у пациентов очень высокого ССР, в т.ч. с диагнозом семейной гиперхолестеринемии (СГХС) имеет класс рекомендаций А. Однако широкое использование в клинической практике ингибиторов PCSK9 ограничено их высокой стоимостью, и данных относительно их использования в клинической практике на сегодняшний день немного.

Целью данного исследования было охарактеризовать пул пациентов, получающих ингибиторы PCSK9, и оценить эффективность их лечения в условиях специализированного липидного центра.

## Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, наблюдающихся в Липидной клинике ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины» Минздрава России (НМИЦ ТПМ), которым были назначены ингибиторы PCSK9 за период 2016-2021 гг., и имеющих доступные для оценки данные липидного спектра в динамике. В исследование было включено 77 человек.

Тип гиперлипидемии (ГЛП) устанавливали в соответствии с классификацией МКБ-10. Для постановки диагноза СГХС использовали критерии Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) [5]. ССР и целевые уровни ХС

ЛПНП оценивали в соответствии с российскими рекомендациями по диагностике и коррекции дислипидемий 2020 г. [3,4].

Анализировали наличие у пациентов установленных или перенесенных ССЗ и их осложнений. Ранним началом ССЗ атеросклеротического генеза считали развитие ишемической болезни сердца или атеротромботического ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки, периферического атеросклероза в возрасте <55 лет у мужчин и <60 лет у женщин. Под значимым периферическим атеросклерозом понимали наличие атеросклеротических бляшек в экстракраниальных брахиоцефальных артериях, почечных артериях или артериях нижних конечностей по данным дуплексного сканирования артерий или ангиографии. Значимым считали атеросклероз при наличии атеросклеротической бляшки, сужающей просвет артерии на 50% и более, и/или с признаками нестабильности.

Оценивали наличие факторов риска развития и прогрессирования ССЗ атеросклеротического генеза, таких как изменения метаболизма (избыточная масса тела или ожирение), курение, артериальная гипертония (артериальное давление  $\geq 140/90$  мм рт. ст. или постоянный прием антигипертензивной терапии), сахарный диабет, хроническая болезнь почек.

Непереносимость статинов определяли как наличие подтвержденных нежелательных побочных реакций, ассоциированных с приемом статинов, на фоне приема как минимум двух статинов, один из которых в минимальной стартовой дозе, а второй – в любой.

Из показателей липидного обмена оценивали уровни общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), липопротеида (а). Диагноз гиперлипидемия (а) устанавливали при уровне липопротеида (а)  $> 30$  мг/дл.

Для оценки статинотерапии дозы различных статинов переводили в эквивалентную дозу аторвастатина. Под высокоинтенсивной терапией статинами считали дозу аторвастатина 40-80 мг.

Для обработки полученных результатов использовали статистический пакет Statistica 8.0. Нормальным считалось распределение при критерии Шапиро-Уилка  $> 0,05$ . Учитывая отсутствие нормального распределения у большинства сравниваемых признаков, количественные данные представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25%; 75%]. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в двух независимых группах использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для качественных признаков различия устанавливали методом точного критерия Фишера. Сравнение клинико-лабораторных параметров в ди-

намике для пациентов с СГХС, имеющих анализ на каждой анализируемой терапии, проводили с помощью непараметрического критерия Вилкоксона для парных величин. Для всех проведенных анализов различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

За период наблюдения доступные для анализа данные в виде контроля липидного спектра на фоне приема ингибиторов PCSK9 были получены у 77 пациентов. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Большинство пациентов были среднего возраста, доля лиц мужского пола составила 44,2%.

Большинство пациентов (88,3%) имели как минимум 2 фактора риска атеросклероза, одним из которых была ГЛП, а 3 и более фактора имели 44,2% пациентов. Вторым по распространенности фактором риска ССЗ была артериальная гипертензия (63,6%).

Распределение пациентов в зависимости от ССР представлено на рис. 1. В Липидной клинике «НМИЦ ТПМ» 52,8% пациентов очень высокого ССР имели раннее развитие ССЗ атеросклеротического генеза (46,5 [38,5; 50,0] лет). 11,0% пациентов очень высокого ССР имели сахарный диабет 2 типа с поражением органов-мишеней. У 28,0% был верифицирован значимый периферический атеросклероз, в том числе, мультифокальный (35,7%) (табл. 2).

В Липидной клинике «НМИЦ ТПМ» чаще назначали алирокумаб, чем эволокумаб (58,4% против 41,6%), при этом частота назначения конкретного ингибитора PCSK9 не зависела от вида ГЛП ( $p = 0,524$ ).

Доля лиц, получающих ингибиторы PCSK9 в качестве монотерапии, составила 7,8%, в сочетании с умеренной или высокоинтенсивной терапией статинами – 1,3% и 33,8% соответственно, в составе тройной гиполипидемической терапии (статины, эзетимиб, ингибитор PCSK9) – 54,5%. Из них именно высокоинтенсивная доза статина была у большинства (50,6%) пациентов. Ингибитор PCSK9 в сочетании с эзетимибом принимали 2,6% пациентов.

Среди всех пациентов 14,3% указывали на развитие у них нежелательных побочных реакций на фоне терапии статинами. Подтвердить непереносимость статинов удалось у 5 пациентов (6,5%). Нежелательные побочные реакции на фоне приема ингибитора PCSK9 эволокумаба в виде аллергической реакции в месте инъекции были зарегистрированы только у одного пациента (1,3%).

Большинство (63,6%) пациентов имели вероятный или определенный диагноз семейной гиперхолестеринемии. Одному из пациентов был установлен диагноз наследственной комбинированной ГЛП, у других пациентов четкие данные за наличие наследственных нарушений липидного обмена получены не были: у

Table 1. Clinical characteristics of patients receiving PCSK9 inhibitors

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, получающих ингибиторы PCSK9

Параметр	Все пациенты (n=77)	СГХС (n=49)	Другие ГЛП (n=28)	p <sup>a</sup>
Мужской пол, n (%)	34 (44,2)	20 (40,8)	14 (50,0)	0,293
Возраст, лет	56 [47; 66]	50 [44; 62]	63 [55; 70]	0,674
<b>Факторы риска развития и прогрессирования ССЗ атеросклеротического генеза</b>				
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,0 [24,9; 30,8]	26,5 [24,8; 30,9]	27,4 [25,6; 30,8]	0,634
Курение, n (%)	9 (11,7)	4 (8,2)	5 (17,9)	0,181
Артериальная гипертензия, n (%)	50 (64,9)	25 (51,0)	25 (89,3)	<0,001
Сахарный диабет, n (%)	16 (20,8)	6 (12,2)	10 (35,7)	0,010
Хроническая болезнь почек, n (%)	7 (9,1)	2 (4,1)	5 (17,9)	0,050
<b>Уровни липопротеидов до назначения гиполипидемической терапии</b>				
ОХС, ммоль/л	10,11 [8,00; 11,20] n=59	10,50 [9,95; 11,43] n=44	6,90 [5,91; 8,00] n=15	0,224
ХС ЛПНП, ммоль/л	8,03 [6,31; 8,74] n=46	8,33 [7,58; 9,02] n=36	4,48 [4,09; 6,03] n=10	0,601
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,10 [0,93; 1,66] n=41	1,13 [0,91; 1,71] n=31	1,06 [0,93; 1,49] n=10	0,174
ТГ, ммоль/л	1,77 [1,16; 2,74] n=43	1,61 [1,12; 2,68] n=32	2,06 [1,25; 4,06] n=11	0,032
Данные представлены в виде Me [25%; 75%], если не указано иное				
<sup>a</sup> для качественных признаков различия установлены методом точного критерия Фишера, для непрерывных величин в двух независимых группах использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (при сравнении других ГЛП с СГХС)				
ГЛП – гиперлипидемия, ГЛТ – гиполипидемическая терапия, ОХС – общий холестерин, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности				

Table 2. The frequency of cardiovascular and other diseases explaining a very high cardiovascular risk  
Таблица 2. Частота ССЗ и других заболеваний, обуславливающих очень высокий ССР

Параметр	Вся группа (n=77)	СГХС (n=49)	Другие ГЛП (n=28)	p <sup>a</sup>
ИБС, n (%)	45 (84,9)	23 (88,5)	22 (81,5)	0,374
ОНМК, n (%)	5 (9,4)	1 (3,8)	4 (14,8)	0,187
Значимый периферический атеросклероз, n (%)	28 (52,8)	14 (53,8)	14 (51,9)	0,552
Сахарный диабет 2 типа с поражением органов мишеней, n (%)	11 (20,8)	3 (11,5)	8 (29,6)	0,098

<sup>a</sup> для качественных признаков различия установлены методом точного критерия Фишера  
ГЛП – гиперлипидемия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СГХС – семейная гиперхолестеринемия.

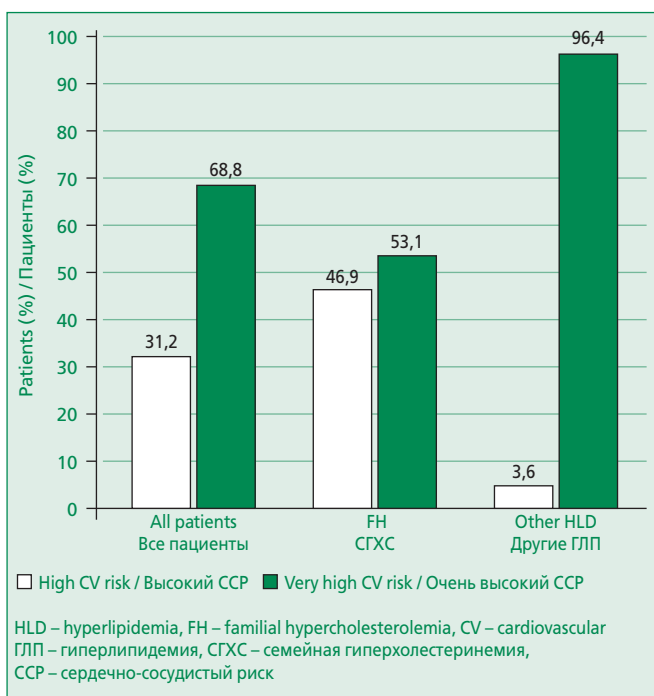


Figure 1. Distribution of patients according to cardiovascular risk

Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от ССР

20,8% была выявлена чистая гиперхолестеринемия, у 14,3% – комбинированная ГЛП.

Следует отметить, что среди других ГЛП преобладали пациенты очень высокого ССР, получающие ингибиторы PCSK9 в качестве вторичной профилактики ССЗ. Также пациенты с другими ГЛП по сравнению с пациентами с СГХС чаще имели такие сопутствующие факторы риска ССЗ, как артериальная гипертензия ( $p < 0,001$ ) и сахарный диабет ( $p = 0,01$ ).

Уровень ХС ЛПНП без приема гиполипидемической терапии был доступен у 46 пациентов и составил 8,03 [6,31; 8,74] ммоль/л.

Были изучены уровни ХС ЛПНП при гиполипидемической терапии различной интенсивности. На фоне высокоинтенсивной терапии статинами ( $n = 42$ ) уровень ХС ЛПНП был ниже на 51,7% от такового при отсутствии гиполипидемической терапии, в комбинации высокоинтенсивной терапии статинами с эзетимибом ( $n = 46$ ) – на 63,6%, а при высокоинтенсивной

терапии статинами с эзетимибом и ингибитором PCSK9 ( $n = 39$ ) – на 87,3% (рис. 2).

Следует отметить, что при сравнении уровня ХС ЛПНП до и после назначения ингибиторов PCSK9 их добавление к гиполипидемической терапии (статин+/-эзетимиб) дополнительно снижало уровень ХС ЛПНП на 63,4%.

Медиана уровня ХС ЛПНП у пациентов с СГХС, имеющих данные липидного спектра на каждой комбинации гиполипидемических препаратов ( $n = 23$ ), до назначения гиполипидемической терапии составила 8,33 [7,46; 9,20] ммоль/л. Прием высокоинтенсивной терапии статинами в сочетании с эзетимибом позволил снизить уровень ХС ЛПНП на 63,4%. При добавлении к терапии ингибиторов PCSK9 суммарное снижение уровня ХС ЛПНП от исходного составило 87,6% (рис. 3).

В целом среди пациентов, получающих ингибиторы PCSK9, большинство (68,8%) достигли целевого уровня ХС ЛПНП (рис. 4).

У пациентов с непереносимостью статинов целевой уровень ХС ЛПНП на фоне добавления к терапии эзетимибом ингибиторов PCSK9 был достигнут у 60%. Следует отметить, что у 2 пациентов, которым не удалось достигнуть целевого уровня ХС ЛПНП, была также подтверждена непереносимость эзетимиба, что делало невозможным назначение данного препарата для более эффективного снижения уровня ХС ЛПНП.

Среди пациентов, получающих ингибиторы PCSK9 и имеющих доступные данные ( $n = 35$ ), гиперлипидемия (а) зарегистрирована у 18 (51,4%) пациентов. Оценить снижение уровня липопротеида (а) на фоне добавления к терапии ингибиторов PCSK9 представлялось возможным у 7 пациентов. Снижение уровня липопротеида (а) составило 42,4%, с минимальным снижением на 13,0% и максимальным – на 52,8%.

## Обсуждение

Для пациентов очень высокого ССР при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП на фоне максимально переносимой дозы статинов и эзетимиба добавление к терапии ингибиторов PCSK9 позволяет

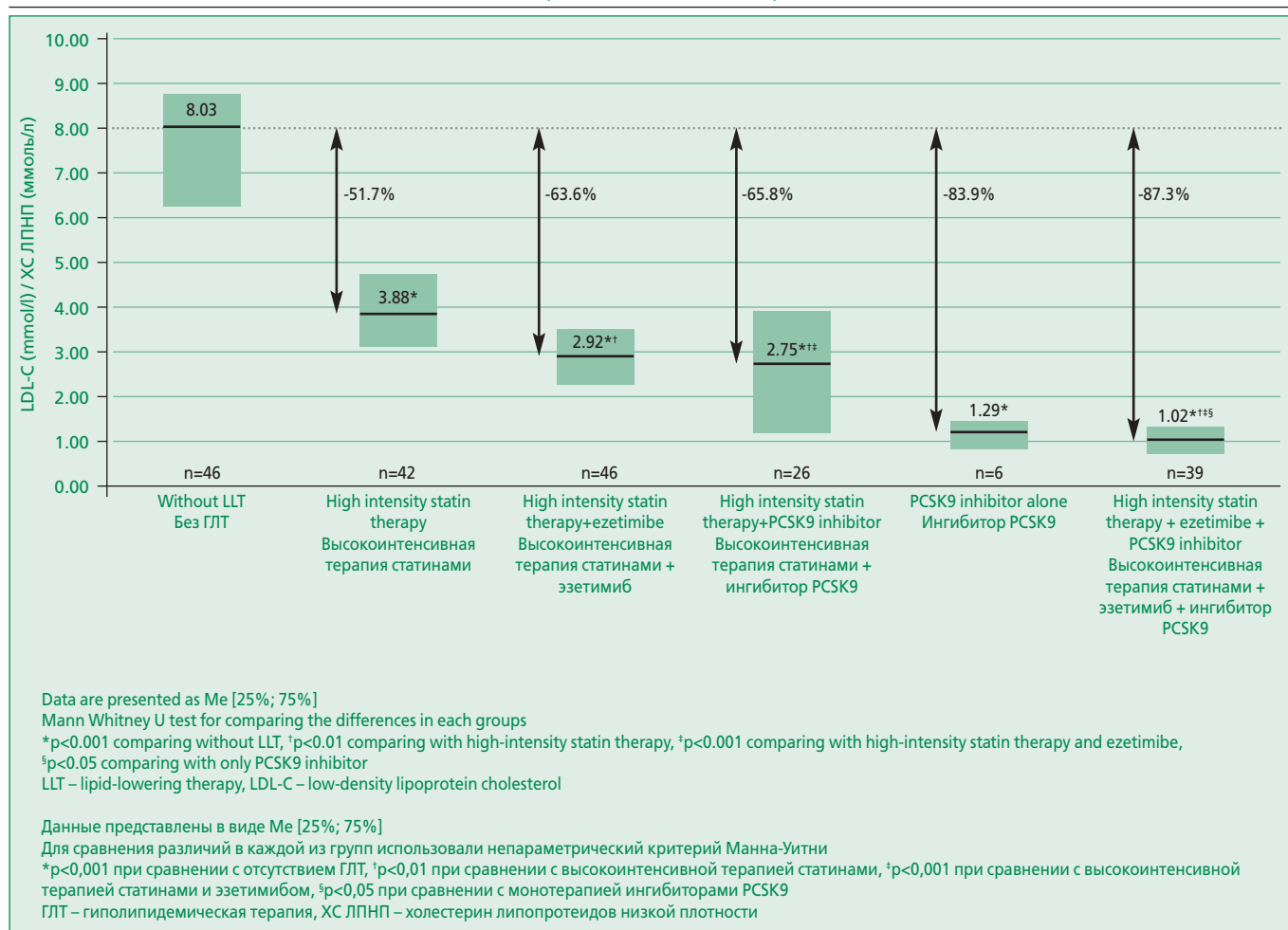


Figure 2. LDL-C levels at variety intensity lipid-lowering therapy

Рисунок 2. Уровни ХС ЛПНП на фоне гиполипидемической терапии различной интенсивности

дополнительно снизить уровень ХС ЛПНП и предотвратить развитие сердечно-сосудистых событий [9]. Более половины пациентов (68,8%), включенных в исследование, имели очень высокий ССР, в основном обусловленный наличием ишемической болезни сердца (84,9%). Аналогичные данные представлены в национальном регистре Дании, где большинство пациентов (68,0%), получающих ингибиторы PCSK9, имели в анамнезе ишемическую болезнь сердца [8]. В одной из липидных клиник Франции частота наличия ишемической болезни у пациентов была ниже – 66,7%, однако именно она в значительной мере обуславливала очень высокий ССР у пациентов [10]. Учитывая, что большая доля пациентов очень высокого ССР имела раннее развитие ССЗ, а также исходно высокий уровень ХС ЛПНП, это может говорить о недостаточном лечении пациентов с гиперхолестеринемией.

В нашей работе отмечен хороший профиль переносимости статинов и низкая частота нежелательных побочных реакций на фоне приема ингибиторов PCSK9 (1,3%). В других липидных клиниках и по дан-

ным амбулаторной практики непереносимость статинов (31,6-77,0% [6,7,12]), как и непереносимость ингибиторов PCSK9 (10,0-15,5% [6,11]) встречались чаще.

СГХС – самое распространенное наследственное нарушение липидного обмена, при наличии которого необходимо раннее назначение комбинированной гиполипидемической терапии [12-14]. Полученные нами данные сопоставимы с клиническим опытом других липидных клиник, где ингибиторы PCSK9 также чаще назначались пациентам с СГХС, чем пациентам с другими нарушениями липидного обмена или непереносимостью статинов [6,12,15]. При анализе клинического опыта применения ингибиторов PCSK9 в одной из липидных клиник Израиля выявлено, что пациенты с СГХС были значительно моложе пациентов с другими нарушениями липидного обмена [6], однако в Липидной клинике «НМИЦ ТПМ» различий по возрасту назначения ингибиторов PCSK9 между группами выявлено не было. Это может быть связано с недостаточной диагностикой СГХС в медицинских учреждениях, более поздним обращением пациентов в



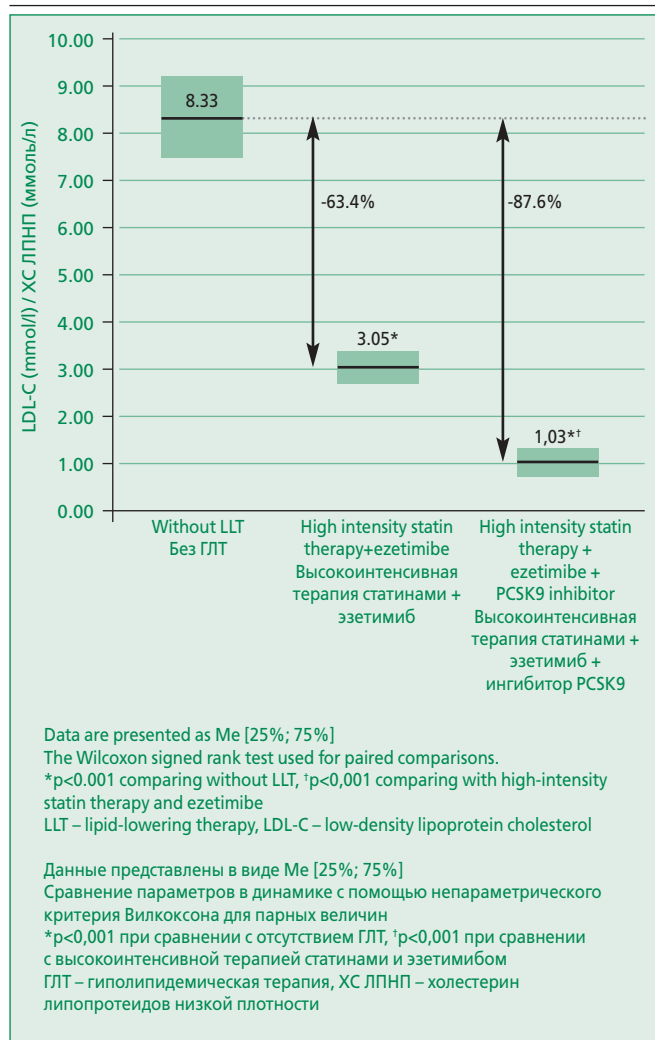


Figure 3. LDL-C before and after PCSK9 inhibitors treatment in FH patients (n=23)

Рисунок 3. Уровень ХС ЛПНП до назначения и на фоне приема ингибиторов PCSK9 у больных СГХС (n=23)

специализированные липидные центры (медиана возраста пациентов с СГХС составила 50 [44; 62] лет).

Следует отметить исходно высокий уровень ХС ЛПНП среди пациентов Липидной клиники «НМИЦ ТПМ». Так, например, по данным единовременного амбулаторного регистра пациентов с ГЛП в США (2016 г.) уровень ХС ЛПНП без гиполипидемической терапии был меньше, и составил  $4,7 \pm 1,0$  ммоль/л [7]. Данные различия могут быть обусловлены более частым направлением в специализированный центр пациентов именно с выраженной ГЛП.

Согласно данным крупных клинических исследований, подтвержденных метаанализами, ингибиторы PCSK9 способны снижать уровень ХС ЛПНП на 60% от исходного в виде монотерапии [16-18], на 75% – при сочетании с высокоинтенсивной терапией статинами и на 85% – при сочетании с высокоинтенсивной терапией статинами и эзетимибом [4,17,18]. Полу-

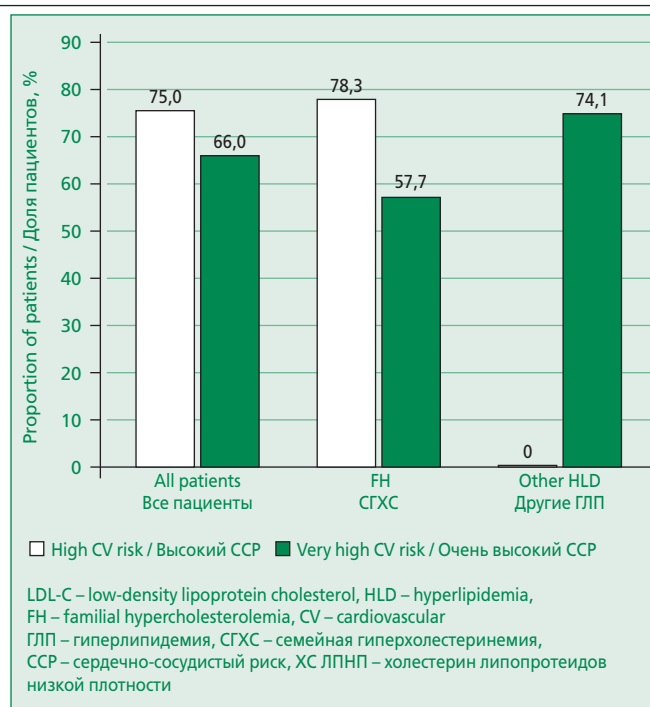


Figure 4. Achievement of LDL-C target level with PCSK9 inhibitors treatment

Рисунок 4. Доля пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне приема ингибиторов PCSK9

ченные нами данные сопоставимы с результатами клинических исследований [17, 18]. Таким образом, для эффективного снижения ХС ЛПНП в большинстве случаев требуется назначение комбинированной гиполипидемической терапии. Суммарное снижение уровня ХС ЛПНП в Липидной клинике «НМИЦ ТПМ» при добавлении к терапии ингибиторов PCSK9 превосходит данные, полученные в одной из липидных клиник Франции, где на тройной гиполипидемической терапии (статинов, эзетимиба и ингибитора PCSK9) удалось снизить уровень ХС ЛПНП на 66,3% от исходного [10].

При изучении эффективности ингибиторов PCSK9 в реальной клинической практике в Нидерландах было показано, что 67,1% пациентов очень высокого ССР достигают целевого уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л при присоединении к терапии ингибиторов PCSK9 [11], что значительно ниже результатов, полученных в Липидной клинике «НМИЦ ТПМ» – 84,9%. По данным липидных клиник Израиля целевого уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л достигли 50% пациентов с СГХС, получающих ингибиторы PCSK9, что меньше, чем результаты, полученные нами (79,6%; p=0,002) [6]. Большая частота достижения целевого уровня ХС ЛПНП в Липидной клинике «НМИЦ ТПМ» может быть связана с неоднократным ее посещением пациентами, возможностью назначения более интенсивной гиполипидемической терапии с дальнейшим динамическим наблюдением пациентов. Так, из 69 пациентов, получающих терапию статинами, практически все

(92,8%) получали именно высокоинтенсивную терапию статинами, из них 56,5% пациентов принимали эзетимиб. По данными амбулаторного регистра пациентов с ГЛП в США (2016 г.), только 6% пациентов получали комбинированную гиполипидемическую терапию (статины и эзетимиб). Высокоинтенсивную терапию статинами получали 75% пациентов, принимающих ингибиторы PCSK9 [7].

Следует отметить, что полученные нами данные превосходят показатели достижения целевого уровня ХС ЛПНП, описанные нами в более ранней работе, где с учетом назначенной гиполипидемической терапии ожидалось достижение целевого уровня <1,8 ммоль/л у 40,7% пациентов [19]. Более частое назначение комбинированной гиполипидемической терапии, в том числе, назначение ингибиторов PCSK9 позволило значительно увеличить долю лиц, достигших целевого уровня ХС ЛПНП.

Повышенная концентрация липопротеида (а) в плазме крови является независимым фактором риска развития ССЗ [20]. При этом на данный момент ингибиторы PCSK9 являются единственной группой препаратов, способной эффективно и безопасно снижать его уровень на 30-40% согласно данным клинических исследований [21,22]. Полученные нами данные сопоставимы с результатами клинических исследований [21,22]. Меньшее снижение липопротеида (а) – на 23% получено на когорте пациентов, наблюдающихся

в специализированном центре в США [20].

**Ограничения исследования.** Не у всех пациентов, включенных в исследование, был доступен уровень ХС ЛПНП на каждой из анализируемой гиполипидемической терапии.

## **Заключение**

В условиях работы специализированного липидного центра ингибиторы PCSK9 чаще назначают пациентам высокого или очень высокого ССР, большинство из которых составляют больные с СГХС, нуждающиеся во вторичной профилактике ССЗ и имеющие сопутствующие факторы риска, а также при непереносимости терапии статинами. Эффективность применения ингибиторов PCSK9 в клинической практике сопоставима с результатами крупных клинических исследований.

**Отношения и Деятельность.** Нет.

**Relationships and Activities.** None.

**Финансирование.** Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины.

**Funding.** The study was performed with the support of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

## References / Литература

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-45. DOI:10.1093/EURHEARTJ/EHW334.
2. Ference B, Ginsberg H, Graham I, 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. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72. DOI:10.1093/EURHEARTJ/EHX144.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/EURHEARTJ/EHZ455.
4. Kukharчук VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;1(38):7-40 (In Russ) [Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-40]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
5. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173(1):55-68. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2003.11.010.
6. Zafrir B, Jubran A. Lipid-lowering therapy with PCSK 9-inhibitors in the real-world setting: Two-year experience of a regional lipid clinic. *Cardiovascular Therapeutics*. 2018;36(5):e12439. DOI:10.1111/1755-5922.12439.
7. Rane PB, Patel J, Harrison DJ, et al. Patient Characteristics and Real-World Treatment Patterns Among Early Users of PCSK9 Inhibitors. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(2):103-8. DOI:10.1007/s40256-017-0246-z.
8. Jensen JS, Weeke PE, Bang LE, et al. Clinical characteristics and lipid lowering treatment of patients initiated on proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors: a nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(4):e022702. DOI:10.1136/bmjopen-2018-022702.
9. Turgeon RD, Tsuyuki RT, Gyenes GT, Pearson GJ. Cardiovascular Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibitors: Systematic Review and Meta-analysis Including the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Can J Cardiol*. 2018;34(12):1600-5. DOI:10.1016/j.cjca.2018.04.002.
10. Matta A, Bongard V, Bouisset F, et al. Real-World Efficacy of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors (PCSK9i) in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Patients Referred for Lipoprotein Apheresis. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2021;27:e928784-1. DOI:10.12659/MSM.928784.
11. Stoeckenbroek RM, Hartgers ML, Rutte R, et al. PCSK9 inhibitors in clinical practice: Delivering on the promise? *Atherosclerosis*. 2018;270:205-10. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.027.
12. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analyses of 11 million subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2553-66. DOI:10.1016/j.jacc.2020.03.057.
13. Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. The Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF Study. *J Pers Med*. 2021;11(6):464. DOI:10.3390/jpm11060464.
14. Ezhov MV, Bazhan SS, Ershova AI, et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2019;15(1):58-98 (In Russ.) [Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз. 2019;15(1):58-98].
15. Piccini C, Antonazzo IC, Maggioni AP, et al. PCSK9 Inhibitors' New Users: Analysis of Prescription Patterns and Patients' Characteristics from an Italian Real-world Study. *Clin Drug Investig*. 2020;40(2):173-81. DOI:10.1007/s40261-019-00877-3.
16. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;4(4):CD011748. DOI:10.1002/14651858.CD011748.pub2.
17. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22. DOI:10.1056/NEJMoa1615664.
18. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-107. DOI:10.1056/NEJMoa1801174.
19. Blokhina AV, Ershova AI, Meshkov AN, et al. Lipid Clinic is an Efficacious Model of Preventive Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):4-10 (in Russ) [Блохина А.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., и др. Липидная клиника как эффективная модель профилактической медицины. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(1):4-10]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-02.
20. Pechlivanis S, Mahabadi AA, Hoffmann P, et al. Association between lipoprotein (a) (Lp (a)) levels and Lp (a) genetic variants with coronary artery calcification. *BMC Med Genet*. 2020;21(1):1-10. DOI:10.1186/s12881-020-01003-3.
21. Gaudet D, Watts GF, Robinson JG, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) Over  $\geq 1.5$  Years (from the Phase 3 ODYSSEY Program). *Am J Cardiol*. 2017;119(1):40-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.09.010.
22. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, et al. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;8;63(13):1278-88. DOI:10.1016/j.jacc.2014.01.006.

### About the Authors/Информация об авторах

**Блохина Анастасия Викторовна** [Anastasia V. Blokhina]  
eLibrary SPIN 1103-6168, ORCID 0000-0002-3019-3961  
**Ершова Александра Игоревна** [Alexandra I. Ershova]  
eLibrary SPIN 5292-5612, ORCID 0000-0001-7989-0760  
**Лимонова Алена Сергеевна** [Alena S. Limonova]  
eLibrary SPIN 1762-2462, ORCID 0000-0003-1500-3696

**Копылова Оксана Викторовна** [Oxana V. Kopylova]  
eLibrary SPIN 9127-0692, ORCID 0000-0001-5397-5387  
**Мешков Алексей Николаевич** [Alexey N. Meshkov]  
eLibrary SPIN 6340-5187, ORCID 0000-0001-5989-6233  
**Драпкина Оксана Михайловна** [Oxana M. Drapkina]  
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430