

## Влияние комбинированной гиполипидемической терапии на уязвимость атеросклеротической бляшки у пациентов с острым коронарным синдромом (Combi-LLT ACS): протокол рандомизированного исследования

Ковальская А. Н.<sup>1</sup>, Бикбаева Г. Р.<sup>2</sup>, Дупляков Д. В.<sup>1,2</sup>

**Цель.** Изучить влияние высокодозной комбинированной гиполипидемической терапии (статины + эзетимиб vs статины + ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (iPCSK9)) на характеристики уязвимости атеросклеротических бляшек, оцененных с помощью мультимодальной визуализации (мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий и оптической когерентной томографии, а также биомаркеров у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС)).

**Материал и методы.** В открытое проспективное рандомизированное одноцентровое исследование планируется включить 120 пациентов, поступивших в экстренном порядке с клиникой ОКС. Всем пациентам будет выполнено чрескожное коронарное вмешательство инфаркт-связанной артерии, а также проведена интракоронарная визуализация с помощью оптической когерентной томографии одной-двух не-инфаркт-связанных артерий. В период госпитализации пациенты будут получать стандартную терапию ОКС согласно клиническим рекомендациям, при этом статины исходно будут назначены в максимальной дозировке аторвастатин 80 мг/розувастатин 40 мг в сут.

Пациенты, показавшие высокую комплаентность и не достигшие целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) ( $\leq 1,4$  ммоль/л) спустя 1 мес. после развития инфаркта миокарда/нестабильной стенокардии, на втором визите будут рандомизированы на две группы. Группа 1 — прием iPCSK9 (алирокумаб в дозе 150 мг путем подкожной инъекции 1 раз в 2 нед. или эволокумаб 140 мг путем подкожной инъекции 1 раз в 2 нед.) в дополнение к статинотерапии в максимальной дозировке (аторвастатин 80 мг/розувастатин 40 мг). Группа 2 — прием эзетимиба в дозе 10 мг в комбинации с максимальной дозой статинов. Кроме этого, на втором визите пациентам будет проведена МСКТ коронарных артерий, оценка индекса CAVI и лабораторное исследование (общий анализ крови (нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR)), липидный профиль, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), Тропонин I, Galectin-3, высокочувствительный С-реактивный белок (всч-СРБ), металлопротеиназа-9 (MMP-9), тканевый ингибитор металлопротеиназы 1 типа (TIMP-1), липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиной (NGAL)). Общая длительность наблюдения составит 52 нед., согласно графику визитов. На финальном визите пациентам будет проводиться МСКТ коронарных артерий, оценка индекса CAVI и лабораторного статуса (NLR, липидный профиль, АЛТ, АСТ, Тропонин I, Galectin-3, всч-СРБ, MMP-9, TIMP-1, NGAL).

Первичная конечная точка: уменьшение проявлений уязвимости атеросклеротической бляшки по данным МСКТ в не-инфаркт-связанных коронарных артериях.

Вторичные конечные точки: смерть, тромбоз/рестеноз стента, нефатальный инфаркт миокарда, повторные госпитализации с клиникой прогрессирующей стенокардии, повторная реваскуляризация; динамика липидного спектра (общий холестерин, ХС-ЛНП, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды) на фоне максимальной комбинированной терапии статин + iPCSK9 или статин + эзетимиб; динамика биомаркеров миокардиального повреждения (Тропонин I), воспаления (NLR, всч-СРБ, NGAL, Galectin-3) и матриксного ремоделирования (MMP-9, TIMP-1).

**Заключение.** Наше исследование позволит впервые сравнить и оценить влияние iPCSK9 и эзетимиба в комбинации с высокими дозами статинов на

уменьшение проявлений уязвимости атеросклеротической бляшки по данным МСКТ в не-инфаркт-связанных коронарных артериях у пациентов с ОКС, подвергнувшихся чрескожному коронарному вмешательству, а также оценить диагностическую ценность биомаркеров воспаления (NLR, всч-СРБ, NGAL, Galectin-3) и матриксного ремоделирования (MMP-9, TIMP-1).

**Ключевые слова:** уязвимость, атеросклеротическая бляшка, биомаркеры, индекс CAVI, PCSK9, эзетимиб, статины.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; <sup>2</sup>ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара, Россия.

Ковальская А. Н.\* — врач-кардиолог, аспирант кафедры пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0003-4526-8003, Бикбаева Г. Р. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 5, ORCID: 0000-0002-6725-7180, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, зав. кафедрой пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
kovalskaya.an@gmail.com

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, всч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИМ — инфаркт миокарда, ИСА — инфаркт-связанная артерия, iPCSK9 — ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ОКТ — оптическая когерентная томография, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, GAL-3 — галектин 3, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9, NGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиной, NLR — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, TIMP-1 — тканевый ингибитор металлопротеиназы 1 типа.

Рукопись получена 08.11.2022

Рецензия получена 12.11.2022

Принята к публикации 21.11.2022



**Для цитирования:** Ковальская А. Н., Бикбаева Г. Р., Дупляков Д. В. Влияние комбинированной гиполипидемической терапии на уязвимость атеросклеротической бляшки у пациентов с острым коронарным синдромом (Combi-LLT ACS): протокол рандомизированного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4S):5282. doi:10.15829/1560-4071-2022-5282. EDN GMEGHHS

## Effect of combined lipid-lowering therapy on atherosclerotic plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome (Combi-LLT ACS): randomized trial protocol

Kovalskaya A. N.<sup>1</sup>, Bikbaeva G. R.<sup>2</sup>, Duplyakov D. V.<sup>1,2</sup>

**Aim.** To study the effect of high-dose combined lipid-lowering therapy (statins + ezetimibe vs statins + PCSK9 inhibitors) on plaque vulnerability assessed using multimodal imaging (coronary computed tomography angiography (CCTA) and optical coherence tomography, as well as biomarkers in patients with acute coronary syndrome (ACS).

**Material and methods.** This open, prospective, randomized, single-center study will include 120 patients admitted urgently with an ACS. All patients will undergo percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery, as well as intracoronary imaging using optical coherence tomography of one or two non-infarct-related arteries. During hospitalization, patients will receive standard therapy for ACS according to clinical guidelines, while statins will initially be prescribed at a maximum dosage of atorvastatin 80 mg/rosuvastatin 40 mg.

Patients who showed high compliance and did not reach the target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) values ( $\leq 1,4$  mmol/l) 1 month after myocardial infarction/unstable angina at the second visit will be randomized into two groups. Patients of group 1 will receive PCSK9 inhibitors (alirocumab 150 mg by subcutaneous injection once every 2 weeks or evolocumab 140 mg by subcutaneous injection once every 2 weeks) in addition to maximum statin therapy (atorvastatin 80 mg/rosuvastatin 40 mg), while group 2 participants will take ezetimibe at a dose of 10 mg in combination with the maximum dose of statins. In addition, at the second visit, patients will undergo CCTA, assess the cardio-ankle vascular index (CAVI) index and laboratory tests (complete blood count (neutrophil-to-lymphocyte ratio NLR), lipid profile, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), Troponin I, Galectin-3, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), metalloproteinase-9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Total follow-up will last 52 weeks. At the final visit, patients will undergo CCTA, assessment of the CAVI index and laboratory status (NLR, lipid profile, ALT, AST), Troponin I, Galectin-3, hs-CRP, MMP-9, TIMP-1, NGAL).

Primary endpoint: reduction in plaque vulnerability according CCTA in non-infarct-related coronary arteries

Secondary endpoints: death, stent thrombosis/restenosis, non-fatal myocardial infarction, readmissions with progressive angina, repeat revascularization; changes

of the lipid profile (total cholesterol, LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides) against the background of maximum combination therapy with statin + PCSK9 inhibitors or statin + ezetimibe; changes of the biomarkers of cardiac injury (Troponin I), inflammation (NLR, hs-CRP, NGAL, Galectin-3) and matrix remodeling (MMP-9, TIMP-1).

**Conclusion.** Our study will allow for the first time to compare and evaluate the effect of both PCSK9 inhibitors and ezetimibe in combination with high-dose statin therapy on reducing the plaque vulnerability according to CCTA in non-infarction-related coronary arteries in patients with ACS undergoing percutaneous coronary intervention, as well as to evaluate the diagnostic value of inflammatory biomarkers (NLR, hs-CRP, NGAL, Galectin-3) and matrix remodeling (MMP-9, TIMP-1).

**Keywords:** vulnerability, atherosclerotic plaque, biomarkers, CAVI index, PCSK-9, ezetimibe, statins.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara; <sup>2</sup>V. P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

Kovalskaya A. N.\* ORCID: 0000-0003-4526-8003, Bikbaeva G. R. ORCID: 0000-0002-6725-7180, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

\*Corresponding author:  
kovalskaya.an@gmail.com

**Received:** 08.11.2022 **Revision Received:** 12.11.2022 **Accepted:** 21.11.2022

**For citation:** Kovalskaya A. N., Bikbaeva G. R., Duplyakov D. V. Effect of combined lipid-lowering therapy on atherosclerotic plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome (Combi-LLT ACS): randomized trial protocol. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4S):5282. doi:10.15829/1560-4071-2022-5282. EDN GMEGHS

### Ключевые моменты

- Кроме различных способов визуализации предложены биомаркеры воспаления и матриксного ремоделирования для выявления уязвимых бляшек.
- Влияние высокодозной комбинированной гиполлипидемической терапии (статины + эзетимиб vs статины + ингибиторы PCSK9) на характеристики уязвимости атеросклеротических бляшек может быть оценено с помощью мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий и оптической когерентной томографии, а также биомаркеров у пациентов, перенесших острый коронарный синдром.

В основе развития ишемической болезни сердца лежит, как правило, атеросклероз. Большой липидный пул, тонкая фиброзная покрышка и выраженная воспалительная клеточная инфильтрация — важ-

### Key messages

- In addition to various imaging methods, biomarkers of inflammation and matrix remodeling have been proposed to identify vulnerable plaques.
- The impact of combined high-dose lipid-lowering therapy (statins + ezetimibe vs statins + PCSK9 inhibitors) on atherosclerotic plaque vulnerability characteristics can be assessed using computed tomography coronary angiography and optical coherence tomography, as well as biomarkers in patients with acute coronary syndrome.

ные характеристики атеросклеротических бляшек, указывающих на склонность к разрыву и высокий риск развития фатальных коронарных событий. За дестабилизацию бляшек отвечает не только изменение их липидного состава, но и инфильтрация иммуновоспалительными клетками и деградация внеклеточного матрикса сосудистой стенки, а также

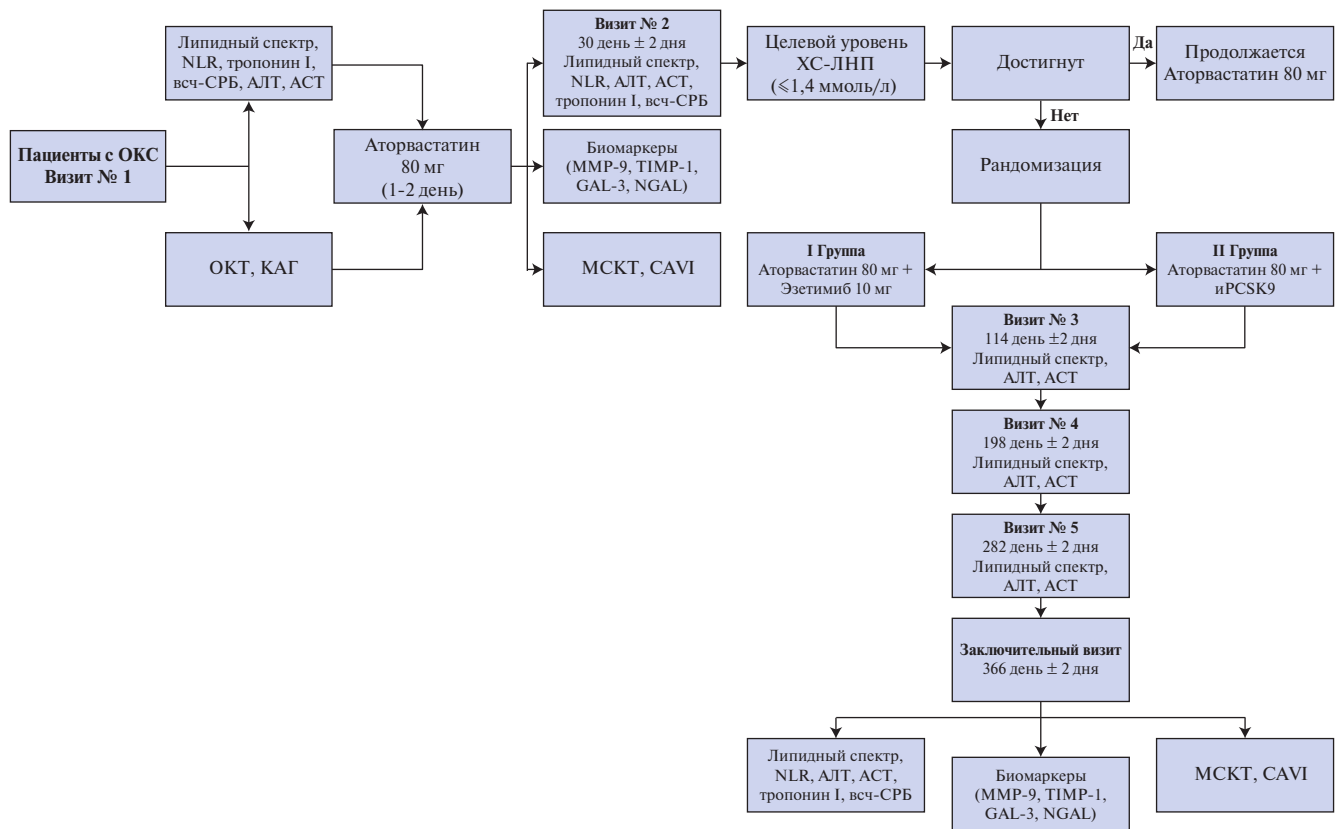


Рис. 1. Дизайн исследования.

**Сокращения:** АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, всч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, иPCSK9 — ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9, КАГ — коронарография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ОКТ — оптическая когерентная томография, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, GAL-3 — галектин 3, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9, NGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, NLR — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, TIMP-1 — тканевый ингибитор металлопротеиназы 1 типа.

активная воспалительная реакция и неоваскуляризация бляшки [1, 2]. Немаловажна роль в этом процессе маркеров матриксного ремоделирования (матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9), тканевый ингибитор металлопротеиназы 1 типа (TIMP-1)), миокардиального фиброза и воспаления сосудистой стенки (галектин 3 (GAL-3), высокочувствительный С-реактивный белок (всч-СРБ), нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR), липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL)) [3-14]. В последние годы активно развивается направление кардиоваскулярной визуализации — внутрисосудистый ультразвук, магнитный резонанс высокого разрешения, позитронно-эмиссионная томография-компьютерная томография, оптическая когерентная томография (ОКТ), которые позволяют получать представление об характеристиках уязвимых бляшек *in vivo* [15].

Лечение дислипидемии как основного фактора развития атеросклероза является ключевым компонентом первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. На сегодняшний

день активно используются 3 группы препаратов для снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП): ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА редуктазы (статины) как препараты первой линии, блокатор всасывания молекул холестерина в тонком кишечнике (эзетимиб) применяется в качестве терапии второй линии у пациентов, которые либо не переносят статины, либо не могут достичь желаемого снижения уровня ХС-ЛНП, несмотря на максимально переносимую терапию статинами. Если требуется дальнейшее снижение уровня ХС-ЛНП, рекомендуется поэтапный подход с использованием ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (иPCSK9) — алирокумаба или эволокумаба на основании результатов исследований FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES [16, 17].

Цель исследования — изучить влияние высокодозной комбинированной гиполипидемической терапии (статины + эзетимиб vs статины + иPCSK9) на характеристики уязвимости атеросклеротических бляшек, оцененных с помощью мультимодальной ви-

зуализации (мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий и ОКТ), а также биомаркеров у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС).

### Материал и методы

**Дизайн исследования.** В открытое проспективное рандомизированное одноцентровое исследование планируется включить 120 пациентов, поступивших в экстренном порядке с клиникой ОКС (рис. 1). Всем пациентам будет выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) инфаркт-связанной артерии (ИСА), а также проведена интракоронарная визуализация с помощью ОКТ одной-двух не-ИСА. В период госпитализации пациенты будут получать стандартную терапию ОКС согласно клиническим рекомендациям, при этом статины исходно будут назначены в максимальной дозировке, аторвастатин 80 мг/розувастатин 40 мг. Пациенты, показавшие высокую комплаентность и не достигшие целевых значений ХС-ЛНП ( $>1,4$  ммоль/л) спустя 1 мес. после развития инфаркта миокарда (ИМ)/нестабильной стенокардии, на 2 визите будут рандомизированы на 2 группы. Группа 1 — прием иPCSK9 (алирокумаб в дозе 150 мг путем подкожной инъекции 1 раз в 2 нед. или эволокумаб 140 мг путем подкожной инъекции 1 раз в 2 нед.) в дополнение к статинотерапии в максимальной дозировке. Группа 2 — прием эзетимиба в дозе 10 мг в комбинации с максимальной дозой статинов.

Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и этическим аспектам Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации, п. 15 ст. 37 ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 № 323-ФЗ. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, зарегистрирован на ClinicalTrials.gov.

**Критерии включения.** Пол (любой); возраст 18-75 лет; острые формы ишемической болезни сердца (нестабильная стенокардия или ИМ) по крайней мере с одним стенозом коронарной артерии, требующим проведения ЧКВ; давность ИМ до 24 ч; одна-две не-ИСА (диаметр просвета коронарной артерии по данным коронарографии  $<50\%$  и отсутствие необходимости в реваскуляризации в течение следующих 6 мес. по мнению исследователя); отсутствие приема статинов в течение не  $<3$  (6) мес. до индексного ОКС; отсутствие целевого уровня ХС-ЛНП на первом визите; не достижение целевого уровня ХС-ЛНП  $\leq 1,4$  ммоль/л на втором визите; подписанное информированное согласие

**Критерии невключения:** перенесенный ранее ИМ; реваскуляризация в анамнезе (ЧКВ/аорткоронарное шунтирование); наличие стенозов не-ИСА  $\geq 50\%$ ; многососудистое поражение, в т.ч. значимый стеноз

ствола левой коронарной артерии, фракция выброса по Симпсону  $<40\%$ ; Killip III-IV ст.; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA; значительная кальцификация или извитость коронарных артерий; ограничивающие проведение ОКТ; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; аллергические реакции на йодсодержащие контрастные вещества; непереносимость статинов, аспирина, блокаторов P2Y<sub>12</sub>; пациенты, которые ранее получали ингибиторы PCSK9 и/или эзетимиб; лечение системными стероидами или системным циклоспорином в течение последних 3 мес.; коллагенозы и воспалительные заболевания; онкологические заболевания в течение последних 5 лет; запланированное оперативное вмешательство в течение 3 мес.; лица, страдающие психическими расстройствами; беременность; период грудного вскармливания.

**Включение в исследование.** Всем пациентам, поступившим в экстренном порядке с ОКС, в первые сутки будут выполнены общеклинические анализы крови, мочи, в т.ч. кровь на аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), тропонин I, всч-СРБ, липидный спектр, будет проведена коронарография с последующим ЧКВ-ИСА, а также возможно проведение интракоронарной визуализации с помощью ОКТ одной-двух не-ИСА. В период госпитализации и далее во время всего периода наблюдения пациенты будут получать стандартную терапию ИМ/нестабильной стенокардии согласно клиническим рекомендациям, при этом статины исходно будут назначены в максимальной дозировке аторвастатин 80 мг/розувастатин 40 мг.

На этапе отбора в исследование пациенту, который соответствует критериям включения/исключения, описывается цель и задачи исследования, подробно разъясняются все риски и польза от участия. В случае согласия участвовать в исследовании, пациент подписывает 2 экземпляра информированного согласия и получает один из них на руки. Данные каждого участника исследования заносятся в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты пациента.

**Рандомизация.** Пациенты, показавшие высокую комплаентность и не достигшие целевых значений ХС-ЛНП ( $\leq 1,4$  ммоль/л) спустя 1 мес. после развития ИМ/нестабильной стенокардии, на 2 визите будут рандомизированы методом случайных чисел на две группы по 50-60 пациентов каждая. Группа 1 — прием иPCSK9 (алирокумаб в дозе 150 мг путем подкожной инъекции 1 раз в 2 нед. или эволокумаб 140 мг путем подкожной инъекции 1 раз в 2 нед.) в дополнение к статинотерапии в максимальной дозировке (аторвастатин 80 мг/розувастатин 40 мг). Группа 2 — прием эзетимиба в дозе 10 мг в комбинации с максимальной дозой статинов. Кроме этого, на 2 визите

пациентам будет проведено МСКТ коронарных артерий, оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) и лабораторное исследование (кровь на липидный профиль, АЛТ, АСТ, тропонин I, GAL-3, MMP-9, TIMP-1, всч-СРБ, NGAL, NLR) [18, 19].

**Конечные точки.** Первичная конечная точка: уменьшение проявлений уязвимости атеросклеротической бляшки по данным МСКТ в не-ИСА коронарных артериях. Вторичные конечные точки: смерть, тромбоз/рестеноз стента, нефатальный ИМ, повторные госпитализации с клиникой прогрессирующей стенокардии, повторная реваскуляризация; динамика липидного спектра (общий холестерин, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, триглицериды) на фоне максимальной комбинированной терапии статин + иPCSK9 или статин + эзетимиб; динамика биомаркеров миокардиального повреждения (Тропонин I), воспаления (NLR, всч-СРБ, NGAL, GAL-3) и матриксного ремоделирования (MMP-9, TIMP-1).

**Наблюдение в отдалённом периоде.** Общая длительность наблюдения — 52 нед., согласно графику визитов (каждый месяц с пациентом будет проводиться телемедицинская консультация, визит с целью контроля эффективности и безопасности запланирован каждые 3 мес., где будет проводиться анализ крови на липидный спектр, АЛТ, АСТ, ОАК (NLR); у пациентов, получающих иPCSK9 промежуточный контроль — каждые 2 нед. во время инъекции препарата). На финальном визите спустя 12 мес. пациентам будет проводиться МСКТ, оценка индекса CAVI и лабораторного статуса (липидный профиль, тропонин I, GAL-3, MMP-9, TIMP-1, всч-СРБ, NGAL, NLR).

Будут проанализированы следующие нежелательные явления при приеме препаратов: в группе эзетимиба — головная боль, боли в животе, диарея, запор, тошнота, миалгии, повышение АЛТ и/или АСТ  $>3$  верхних границ нормы (ВГН), креатинфосфокиназа ( $>5$  ВГН), тромбоцитопения; в группе иPCSK9 — реакции в месте инъекции (сухость, эритема, гематома, кровоизлияние, отек, боль), аллергические реакции — крапивница, нейрокогнитивные нарушения: нарушение внимания, ухудшение памяти, дезориентация, инфекции верхних дыхательных путей (назофарингит), боли в спине, артралгия, миалгия, головная боль, головокружение, диарея, боли в животе, инфекции мочевыводящих путей, повышение АЛТ и/или АСТ  $>3$  ВГН.

**Статистический анализ.** Предполагается оценка сопоставимого влияния двух подходов терапии в уменьшении проявлений уязвимости бляшек в не-ИСА. Для обработки полученных результатов планируется использование пакетов SPSS, Statistica. В анализе будут использованы параметрические и непараметрические методы статистики. Для оценки значимости независимых предикторов планируется использовать модель логистической регрессии.

Категориальные переменные будут указаны как абсолютные числа и проценты. Относительные риски и 95% доверительные интервалы будут вычисляться с помощью метода таблиц "два на два" с использованием логарифмического приближения. Непрерывные переменные будут отображаться как среднее  $\pm$  стандартное отклонение или медианный и межквартильный интервал. За уровень статистической достоверности будет принято  $p < 0,05$ .

**Текущий статус исследования.** В настоящее время идет набор пациентов в исследование. Протокол исследования зарегистрирован на ClinicalTrials.gov.

**Обсуждение.** Уязвимые бляшки являются основной причиной ОКС и внезапной смерти. К уязвимым бляшкам относятся любые типы бляшек с высокой вероятностью тромботических осложнений и быстрым прогрессированием, которые характеризуются тонкой фиброзной покрышкой, большим липидным пулом, инфильтрацией воспалительных клеток (особенно макрофагов), ремоделированием внеклеточного матрикса, неоваскуляризацией и кровоизлиянием в бляшку [1].

Одним из вероятных механизмов предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий может быть стабилизация и/или регрессия существующих бляшек в коронарных сосудах. Оценить толщину фиброзной покрышки можно посредством ОКТ. Исследования Lipid Rich Plaque и PROSPECT II подтвердили взаимосвязь уязвимых атеросклеротических бляшек с будущими ишемическими сердечно-сосудистыми событиями. Помимо различных способов визуализации, были предложены биомаркеры воспаления (NLR, всч-СРБ, GAL-3, NGAL) и матриксного ремоделирования (MMP-9, TIMP-1) для выявления уязвимых бляшек.

Одной из наиболее изучаемых воспалительных молекул является С-реактивный белок, продуцируемый печенью в ответ на инфекцию или повреждение ткани. Сывороточный уровень СРБ  $<1,0$  мг/л в исходном состоянии повышается в 1 тыс. раз в острой фазе иммунного ответа. СРБ может связываться с окисленным или деградированным ЛНП, активирующим комплемент, и индуцировать экспрессию адгезионных молекул, поглощение ХС-ЛНП макрофагами и продукцию хемокинов, привлекающих моноциты и другие иммуновоспалительные клетки к артериальной стенке. Повышенный уровень всч-СРБ в сыворотке отражает тенденцию к разрыву бляшки и высокую атеросклеротическую нагрузку [2, 10].

NLR является воспалительным маркером, увеличение которого ассоциировано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий. В норме значение NLR, как правило, не превышает 3,0. NLR является важным маркером для оценки прогноза пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, потому что он мало подвержен вли-

янию физиологических состояний, вследствие чего предоставляет возможность проверить баланс или дисбаланс иммунных путей воспаления (количество нейтрофилов), а также реакцию организма на стресс (количество лимфоцитов). Одной из гипотез относительного механизма увеличения соотношения NLR является уменьшение количества лимфоцитов после запрограммированной гибели клеток (апоптоза) или перемещение лимфоцитов из периферической крови в сердечную ткань с последующей ее инфильтрацией, что было обнаружено у пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца. Увеличение NLR связано с прогрессированием атеросклероза, поскольку нейтрофилы и макрофаги усиливают фагоцитоз и деградиацию ткани сосудов [8].

GAL-3 представляет собой плейотропный лектин, связывающийся с бета-галактозидами, высвобождаемый во внеклеточный матрикс активированными сердечными макрофагами и регулирующий апоптоз, пролиферацию, воспаление и фиброз. Была предложена потенциальная роль GAL-3 как медиатора атеросклероза. Многие исследования показали, что GAL-3 способствует дифференцировке макрофагов, образованию пенных клеток, эндотелиальной дисфункции и пролиферации, и миграции гладкомышечных клеток сосудов при атерогенезе [5, 6].

MMP-9 секретируется различными клетками, включая кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, нейтрофилы, макрофаги и фибробласты и коррелирует с концентрациями интерлейкина-6, СРБ и фибриногена в плазме, что указывает на то, что MMP-9 может прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы независимо от связи с воспалительными маркерами. MMP-9 играет роль в стабильности атеросклеротических бляшек, поскольку противодействует утолщению интимы. Также MMP приводят к разрушению основных компонентов внеклеточного матрикса, что вызывает разрыв бляшки [3, 4].

MMP эндогенно ингибируются TIMP, которые состоят из четырех членов, TIMP-1, -2, -3 и -4. TIMP-1 ингибирует с высоким сродством MMP-9. TIMP продуцируются и секретируются фибробластами, эпителиальными и эндотелиальными клетками и распределяются среди тканей. Активность MMP жестко регулируется эндогенными TIMP, а нарушение регуляции активности способствует ремоделированию внеклеточного матрикса. Дисбаланс между уровнями MMP и TIMP приводит к нарушению регуляции протеолитической активности и обычно неблагоприятному ремоделированию внеклеточного матрикса и связан с прогрессированием и нестабильностью атеросклеротических бляшек в коронарных артериях наряду с неблагоприятным постинфарктным фиброзом и последующей сердечной недостаточностью.

Однако до настоящего времени отсутствуют достоверные данные о возможности использования

указанных биомаркеров с целью долгосрочного контроля за уязвимыми бляшками [3-14].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов целевым уровнем ХС-ЛНП группы пациентов очень высокого риска является показатель  $\leq 1,4$  ммоль/л и его снижение на 50% от исходного значения. Однако на высокоинтенсивной монотерапии статинами только 32% пациентов достигают требуемого диапазона. В связи с этим крайне актуальным является внедрение в реальную клиническую практику эффективных медикаментозных технологий интенсификации липидснижающей терапии, обеспечивающих высокую приверженность пациентов к назначенному лечению. Назначение высокоинтенсивной терапии статинами при ОКС в максимально ранние сроки (1-4 день от начала заболевания) является доказанным обоснованным подходом для улучшения прогноза этих больных. У таких пациентов целесообразно в более ранние сроки обсуждать назначение двойной и тройной комбинированной терапии. Исследования IMPROVE-IT и PRECISEIVUS показали, что эзетимиб может быть использован в качестве препарата второй линии в комбинации со статинами [20-22].

Полученные в исследовании ODYSSEY OUTCOMES результаты свидетельствуют о пользе инициации терапии иPCSK9 в первые 3 мес. у пациентов после перенесенного ОКС. В исследовании PACMAN-AMI было показано, что интенсивная терапия статинами, а также иPCSK9 способствует замедлению прогрессирования коронарной атеромы и может благоприятно влиять на состав бляшки за счет снижения содержания липидов в бляшке и увеличения толщины ее фиброзной покрышки [10, 21, 23, 24].

Инициация терапии иPCSK9 согласно действующим клиническим рекомендациям является целесообразной при неэффективности двойной схемы липидснижающей терапии (высокодозовый статин в максимально переносимой дозе + эзетимиб) в течение 4-6 нед. приема, а также при исходно тяжелых нарушениях липидного обмена и очень высоком сердечно-сосудистом риске (ХС-ЛНП  $>4,9$  ммоль/л) [24].

Поскольку отдельные биомаркеры не обладают достаточной дискриминирующей способностью, чтобы влиять на принятие клинических решений, необходим "многомаркерный подход" с целью улучшения диагностики уязвимости атеросклеротических бляшек. Проблема биомаркеров заключается в том, что они часто влияют друг на друга, т.е. если уровень одного из них повышается, то возможно повышение и других.

В оценке уязвимости бляшки по данным МСКТ могут быть использованы следующие показатели: увеличение объема бляшки, приводящее к относительному расширению диаметра коронарной артерии — положительное ремоделирование; наличие в бляшке участка низкой плотности ( $<30$  НУ\*); то-

чечные кальцинаты в составе бляшки; кольцевидное усиление рентгеновской плотности по периферии бляшки, не превышающее 130 НУ, или феномен "кругового свечения", неровный контур бляшки или наличие разрыва, но единой трактовки в настоящее время не предложено [15].

Сопоставление инструментальных методов исследования (ОКТ, МСКТ, индекс САВИ) и биомаркерной панели позволит контролировать прогрессирование коронарного атеросклероза, оптимизировать методы профилактики сердечно-сосудистых рисков и корректировать оптимальную медикаментозную терапию у пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца [18, 19].

### Литература/References

- Kumric M, Borovac JA, Martinovic D, et al. Circulating Biomarkers Reflecting Destabilization Mechanisms of Coronary Artery Plaques: Are We Looking for the Impossible? *Biomolecules*. 2021;11:881. doi:10.3390/biom11060881.
- Scherbak SG, Kamilova TA, Lebedeva SV, et al. Biomarkers of Carotid Stenosis. Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. 2021;3(1):104-30. (In Russ.) Щербак С.Г., Камилова Т.А., Лебедева С.В. и др. Биомаркеры каротидного стеноза. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2021;3(1):104-30. doi:10.36425/rehab64286.
- Li T, Li X, Feng Y, et al. The Role of Matrix Metalloproteinase-9 in Atherosclerotic Plaque Instability. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:3872367. doi:10.1155/2020/3872367.
- Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9739. doi:10.3390/ijms21249739.
- Hara A, Niwa M, Noguchi K, et al. Galectin-3 as a Next-Generation Biomarker for Detecting Early Stage of Various Diseases. *Biomolecules*. 2020;10(3):389. doi:10.3390/biom10030389.
- Cheng Z, Cai K, Xu C, et al. Prognostic Value of Serum Galectin-3 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:783707. doi:10.3389/fcvm.2022.783707.
- Blum A. HMG-CoA reductase inhibitors (statins), inflammation, and endothelial progenitor cells—New mechanistic insights of atherosclerosis. *Biofactors*. 2014;40(3):295-302. doi:10.1002/biof.1157.
- Chaulin AM, Grigorieva YuV, Pavlova TV, Duplyakov DV. Diagnostic significance of complete blood count in cardiovascular patients; Samara State Medical University. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3923. (In Russ.) Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Павлова Т.В., Дупляков Д.В. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3923. doi:10.15829/1560-4071-2020-3923.
- Shalnev VI. Acute coronary syndrome: how to reduce the residual inflammatory risk? *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3720. (In Russ.) Шальнев В.И. Острый коронарный синдром: как снизить остаточный воспалительный риск? *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3720. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3720.
- Utkina EA, Afanasyeva OI, Pokrovsky SN. C-reactive protein: pathogenetic characteristics and possible therapeutic target. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4138. (In Russ.) Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Покровский С.Н. С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4138. doi:10.15829/1560-4071-2021-4138.
- DeLeon-Pennell KY, Meschiarì CA, Jung M, Lindsey ML. Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:75-100. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.02.001.
- Kook H, Jang DH, Kim JH, et al. Identification of plaque ruptures using a novel discriminative model comprising biomarkers in patients with acute coronary syndrome. *Scientific Reports*. 2020;10:20228. doi:10.1038/s41598-020-77413-3.
- Cruz DN, Gaiao S, Maisel A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(9):1533-45. doi:10.1515/ccim-2012-0307.
- Olejarczyk W, Łacheta D, Kubiak-Tomaszewska G. Matrix Metalloproteinases as Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3946. doi:10.3390/ijms21113946.
- Mushenkova NV, Summerhill VI, Zhang D, et al. Current Advances in the Diagnostic Imaging of Atherosclerosis: Insights into the Pathophysiology of Vulnerable Plaque. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2992. doi:10.3390/ijms21082992.
- Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
- Barbarash OL, Fedorova NV, Sedykh DYU, et al. 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.) Барбараш О.Л., Федорова Н.В., Седых Д.Ю. и др. 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.
- Birudharaju D, Cherukuri L, Kinninger A, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index and obstructive coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2020;31(6):550-5. doi:10.1097/MCA.0000000000000872.
- Matsumita K, Ding N, Kim ED, et al. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(1):16-24. doi:10.1111/jch.13425.
- Nedogoda SV, Chumachek EV, Salasyuk AS. Rationale for the use of alirocumab in acute coronary syndrome from a clinical and economic point of view. *Klin farmakol ter*. 2019;28(2):99-104. (In Russ.) Недогода С.В., Чумачек Е.В., Саласюк А.С. Обоснование применения алирокумаба при остром коронарном синдроме с клиникоэкономической точки зрения. *Клин фармакол тер*. 2019;28(2):99-104. doi:10.32756/0869-5490-2019-2-99-104.
- Akhmedzhanov NM, Vezikova NN, Voevoda MI, et al. Improvement of outcomes in patients with recent acute coronary syndrome: the place of PCSK9 inhibitors. *The Resolution of National Advisory Board. Kardiologija*. 2019;59(5S):58-64. (In Russ.) Ахмеджанов Н.М., Везикова Н.Н., Воевода М.И. и др. Улучшение прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: роль ингибиторов PCSK9. Резолюция Национального научного совета экспертов. *Кардиология*. 2019;59(5S):58-64. doi:10.18087/cardio.n308.
- Sedykh DYU, Kashtalov VV, Khryachkova ON, et al. Intensification of lipid-lowering therapy in very high-risk patients: potential of combination with PCSK9 inhibitors. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5030. (In Russ.) Седых Д.Ю., Кашталов В.В., Хрячкова О.Н. и др. Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов очень высокого риска: возможности комбинации с ингибиторами PCSK9. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5030. doi:10.15829/1560-4071-2022-5030. EDN YASTYM.
- Räber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(18):1771-81. doi:10.1001/jama.2022.5218.
- Kudina EV, Samkova IA, Larina VN. Hypolipidemic therapy: evidence-based effectiveness and new perspectives. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):55-60. (In Russ.) Кудина Е.В., Самкова И.А., Ларина В.Н. Гиполипидемическая терапия: доказанная эффективность и новые перспективы. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):55-60. doi:10.26442/20751753.2020.10.200292.

### Заключение

Исследование позволит впервые сравнить и оценить влияние ингибиторов PCSK9 и эзетимиба в комбинации с высокими дозами статинов на уменьшение проявлений уязвимости атеросклеротической бляшки по данным МСКТ в не-ИСА коронарных артериях у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ, а также оценить диагностическую ценность биомаркеров воспаления (GAL-3, всч-СРБ, NLR, NGAL) и матриксного ремоделирования (MMP-9, TIMP-1).

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.