

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-437-444

Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена в условиях специализированных липидных центров. Возможности применения эволокумаба

О.Л. Барбараш^{1,2}, В.В. Кашталап^{1,2}, Н.В. Федорова¹, Д.Ю. Седых¹,
И.А. Урванцева^{3,4}, А.С. Воробьев³

¹НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Россия

³БУ ВО «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия

⁴ОКД «ЦД и ССХ», Сургут, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлены актуальные данные о распространенности в мире и в России дислипидемии как основного фактора сердечно-сосудистого риска развития заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Обозначены проблемы низкой выявляемости дислипидемий в популяции и недостаточной эффективности липидснижающей терапии для достижения целевых значений липидограммы в зависимости от установленного риска. Представлены возможности современной липидснижающей терапии с применением инновационных препаратов — ингибиторов PCSK9 и роль эволокумаба в соответствии с данными доказательной медицины. Показан опыт работы двух липидных центров — в Кемерово и Сургуте с постулированием необходимости расширения сети липидных центров для улучшения подходов к оказанию медицинской помощи пациентам с тяжелыми формами дислипидемии. Обозначены возможности интенсификации липидснижающей терапии в реальной клинической практике на примере пациентов, проходящих лечение в липидном центре г. Кемерово. Продемонстрированы высокая эффективность эволокумаба — снижение атерогенных фракций холестерина на 67% от исходного уровня и высокая безопасность такой терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нарушения липидного обмена, статины, липидснижающая терапия, семейная гиперхолестеринемия, ингибиторы PCSK9, эволокумаб.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Федорова Н.В. и др. Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена в условиях специализированных липидных центров. Возможности применения эволокумаба. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(7):437–444. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-437-444.

Intensification of lipid-lowering therapy in patients with severe lipid metabolism disorders in specialized lipid control centers. Possibilities of using evolocumab

O.L. Barbarash^{1,2}, V.V. Kashtalap^{1,2}, N.V. Fedorova¹, D.Yu. Sedykh¹,
I.A. Urvantseva^{3,4}, A.S. Vorobiev³

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

³Surgut State University, Surgut, Russian Federation

⁴Yugra Cardiology and Cardiovascular Surgery Center, Surgut, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents current data on the prevalence of dyslipidemia worldwide and in the Russian Federation as the main cardiovascular risk factor of developing diseases associated with atherosclerosis. The article identifies the problems of low-level detection of dyslipidemia in the population and insufficient efficacy of lipid-lowering therapy to achieve the lipid profile target values depending on the established risk. It also presents the possibilities of modern lipid-lowering therapy with the use of innovative drugs — PCSK9 inhibitors and the use of evolocumab in accordance with evidence-based medicine. Adding that, the article shows the experience of two lipid control centers (in Kemerovo and Surgut) with the postulation of the need to expand the lipid control center chain to improve methods for providing medical care to patients with severe forms of dyslipidemia. The possibilities of intensifying lipid-lowering therapy in real clinical practice are outlined on the example of patients undergoing treatment in the lipid control center of Kemerovo. Evolocumab has been shown to be highly effective: reduction of atherogenic cholesterol fractions by 67% from the baseline and high safety of such therapy.

KEYWORDS: lipid metabolism disorders, statins, lipid-lowering therapy, familial hypercholesterolemia, PCSK9 inhibitors, evolocumab.

FOR CITATION: Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Fedorova N.V. et al. Intensification of lipid-lowering therapy in patients with severe lipid metabolism disorders in specialized lipid control centers. Possibilities of using evolocumab. Russian Medical Inquiry. 2020;4(7):437–444. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-437-444.

ВВЕДЕНИЕ

В основе развития таких сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения, периферический атеросклероз, лежат нарушения липидного обмена (НЛО): дислипидемии, гиперхолестеринемии [1]. Согласно данным многоцентрового популяционного исследования INTERHEART именно дислипидемия является наиболее распространенным модифицируемым фактором кардиоваскулярного риска [2]. В Российской Федерации длительное время существовала проблема неизученности фактической распространенности различных НЛО и эффективности холестеринснижающей терапии в реальной клинической практике [3], что в итоге привело к инициации Министерством здравоохранения в 2012 г. крупного многоцентрового эпидемиологического исследования по оценке распространенности ССЗ и их факторов риска в 13 регионах России (ЭССЕ-РФ) [4]. Согласно результатам этого исследования доля трудоспособного населения страны с НЛО составляет в среднем 57,6%, достигая в отдельных регионах 67,6% [5]. В Кемеровской области распространенность НЛО составляет 45,6%, увеличиваясь с возрастом независимо от половой принадлежности [6], что актуализирует потребность в ее активном выявлении и ранней коррекции.

Согласно действующим рекомендациям адекватность снижения сердечно-сосудистого риска на фоне проводимого холестеринснижающего лечения оценивается по достижению целевых значений показателей липидного спектра соответственно стратификации риска развития ССЗ, определяемого персонализированно для каждого пациента [7]. Однако существует категория больных, имеющих семейную гиперхолестеринемию (СГХС), у которых применение стандартной терапии малозффективно. При этом СГХС выступает одним из широко распространенных в мире генетических заболеваний [8] и характеризуется повышением уровня общего холестерина (ХС) в 2–2,5 раза по сравнению с нормой за счет Хс липопротеинов низкой плотности (Хс-ЛПНП). При этом у больных с СГХС уровень атерогенного Хс может превышать 4,9 ммоль/л (в норме не более 3 ммоль/л у здоровых взрослых). Опасность заболевания состоит в том, что без лечения у таких пациентов регистрируют раннее агрессивное развитие атеросклероза (3–4-я декада жизни), ранние инфаркты, инсульты, развитие стеноза аорты и внезапную смерть. Причиной СГХС считают мутации и образование дефектов генов рецепторов Хс-ЛПНП (LDLR), а также генов, кодирующих белок-адаптер (LDLRAP или ARH), кодирующих синтез апопротеина-В (apo-B), и гена фермента пропротеинового конвертазы субтилизин-кексинного типа (PCSK9). Мутации (гомозиготные и гетерозиготные) могут затрагивать один ген или сразу два гена (так называемая двойная гетерозиготность) [7]. Считается, что распространенность гетерозиготной формы СГХС среди представителей европеоидной расы составляет 1:500, гомозиготной формы — 1:1 000 000 [7–9]. По косвенным данным ЭССЕ-РФ, распространенность гетерозиготной формы СГХС в РФ составляет 1:108, гомозиготной формы — 1:300 000 [6, 7]. В большинстве случаев заболевание остается недиагностированным даже в развитых странах Европейского союза. Для выявления пациентов с СГХС используются так называемые голландские критерии (Dutch lipid clinic network criteria, DLCNC) [7, 8].

На сегодняшний день в России нет стандартизированной специализированной сети липидных центров

и/или кабинетов. Имеются отдельные центры на базе крупных клиник и научных центров (Москва, Санкт-Петербург, Новосибирск, Самара, Казань). В Кемерово липидный центр на базе ГБУЗ «КККД» функционирует с сентября 2016 г. В это же время был сформирован липидный центр в Сургуте на базе ОКД «ЦД и ССХ». Оба центра работают в тесном научно-практическом сотрудничестве и применяют единые критерии отбора пациентов на специализированную консультацию. Маршрутизация пациентов в липидном центре г. Кемерово представлена на рисунке 1.

На консультацию в липидный центр направляются следующие пациенты:

- с высокой гиперхолестеринемией (общий Хс в крови $>7,5$ ммоль/л, или Хс-ЛПНП $>4,9$ ммоль/л, или триглицериды >5 ммоль/л), требующей подбора высокодозированной и/или комбинированной терапии липидснижающими препаратами;
- с ранним анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний и/или реваскуляризаций сосудистых бассейнов (до 55 лет), требующих «агрессивной» вторичной профилактики;
- с подозрением на непереносимость липидснижающей терапии из-за развития побочных эффектов или с ее недостаточной эффективностью.

Относительно таких пациентов обсуждается необходимость включения в холестеринснижающую терапию новых групп лекарственных препаратов, эффективно снижающих проатерогенные показатели липидограммы, например, ингибиторов PCSK9. К таковым относятся: полностью человеческий моноклональный иммуноглобулин G2 (IgG2) эволокумаб (Репата, «Амджен», США) и полностью человеческое моноклональное антитело иммуноглобулин G1 (IgG1) алирокумаб. Эволокумаб селективно и с высокой степенью аффинности связывается с PCSK9 и ингибирует связывание циркулирующей PCSK9 с рецептором ЛПНП (Р-ЛПНП) на поверхности клеток печени, таким образом предотвращая PCSK9-опосредованный распад Р-ЛПНП. В результате повышения экспрессии Р-ЛПНП в печени снижается сывороточная концентрация Хс-ЛПНП.

За два года на консультативный прием липидолога в Кемерово направлен 691 пациент. У 307 (44%) пациентов выявлены тяжелые НЛО, у 233 (34%) из них — с крайне высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и недостаточным целевым значением показателей липидограммы. У 33 (4,8%) пациентов диагностирована вероятная и определенная СГХС, у 41 (5,9%) пациента подтверждена непереносимость статинов.

Кардиолог-липидолог, определив, что в результате терапии статинами в максимально переносимой дозировке не достигаются целевые значения показателей липидограммы, обозначенные в национальных рекомендациях (у пациентов очень высокого риска Хс-ЛПНП $<1,4$ ммоль/л; у пациентов высокого риска Хс-ЛПНП $<1,8$ ммоль/л) [7], оптимизирует холестерин-снижающую терапию, чаще всего за счет дополнительного назначения эзетимиба в дозе 10 мг (класс рекомендаций I, уровень доказательности В), что может обеспечить дополнительное снижение уровня Хс-ЛПНП на 15–30%. Пациентам высокого и очень высокого риска с повышенным содержанием триглицеридов (1,5–5,6 ммоль/л) на фоне приема статинов показаны фибраты и при недостаточном их эффекте или при непереносимости фибратов —

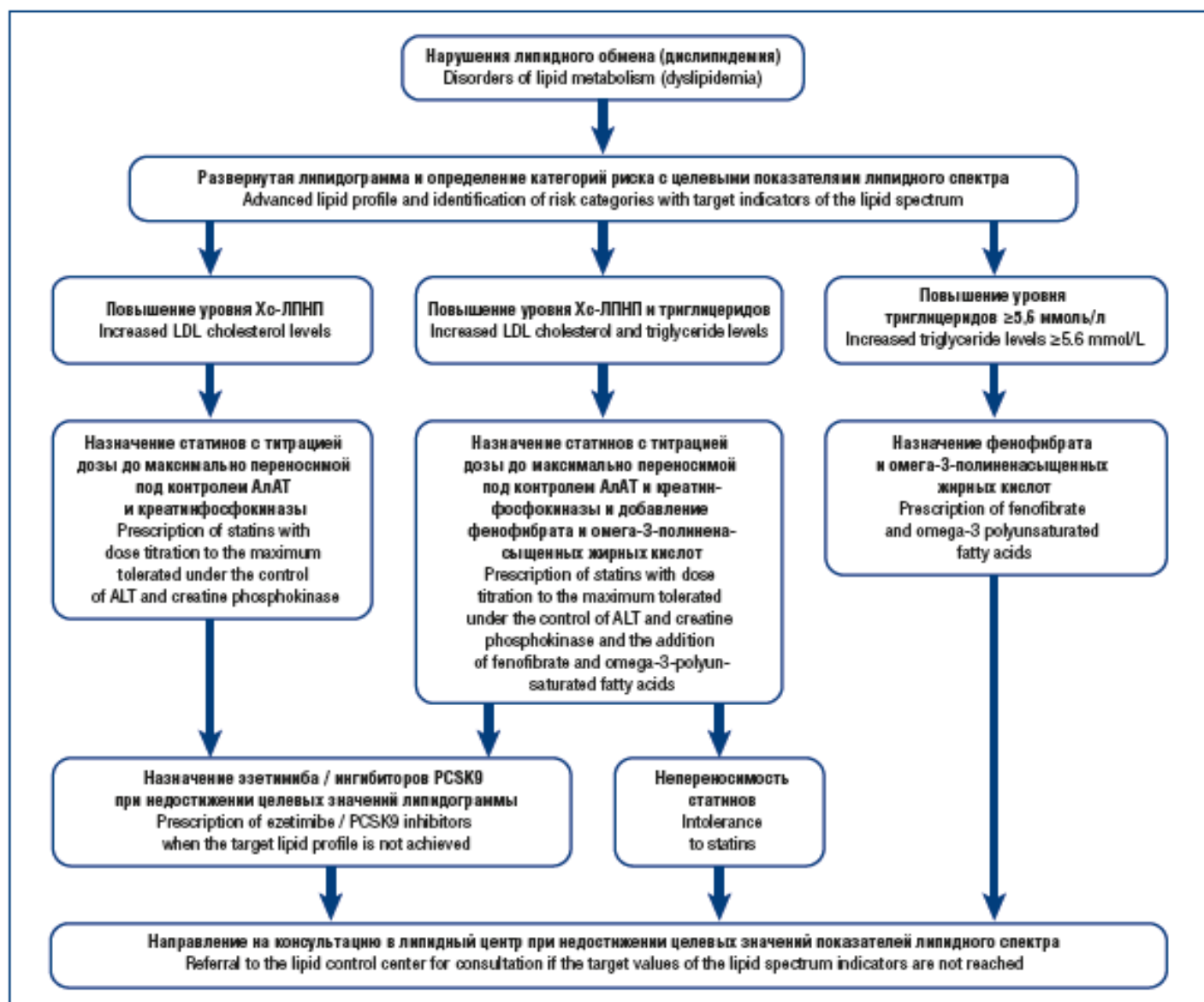


Рис. 1. Маршрутизация пациентов на консультацию в липидный центр

Fig. 1. Routing of patients to the lipid control center for consultation

омега-3 жирные кислоты этиловых эфиров 2 г 2 р./сут (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B).

Если же при высоком или очень высоком сердечно-сосудистом риске не достигаются целевые значения Хс-ЛПНП, должен быть рассмотрен вопрос о назначении ингибиторов PCSK9 (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).

ДАННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЭВОЛУКУМАБА

Крупное (27 564 пациента, средний возраст — 63 года, 69% больных получали высокоинтенсивную статинотерапию) международное рандомизированное клиническое исследование FOURIER было посвящено оценке эффективности ингибитора PCSK9 эволюкумаба (подкожное введение 420 мг 1 р./мес. или 140 мг каждые 2 нед.) в отношении уровня Хс-ЛПНП и сердечно-сосудистых конечных точек у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостижением целевых значений Хс-ЛПНП на фоне

использования статинотерапии и эзетимиба. Было показано, что при дополнительном назначении эволюкумаба в активной группе исследования, помимо снижения уровня Хс-ЛПНП на 59% и повышения содержания Хс-ЛПВП на 8,1% [10], уменьшилась частота сердечно-сосудистых конечных точек на 18% (в группе эволюкумаба было зарегистрировано 2192 конечные точки, в группе плацебо — 2714) и не увеличивался риск развития сахарного диабета, в т. ч. у пациентов с метаболическим синдромом [11].

При этом 2669 (10%) пациентов достигли значений Хс-ЛПНП менее 0,5 ммоль/л, 8003 (31%) больных — 0,5–1,3 ммоль/л, 3444 (13%) — 1,3–1,8 ммоль/л, 7471 (29%) — 1,8–2,6 ммоль/л и 4395 (17%) — 2,6 ммоль/л и выше. Была выявлена значимая прямая связь между снижением содержания Хс-ЛПНП и уменьшением частоты сердечно-сосудистых событий (связь низких значений Хс-ЛПНП менее 0,2 ммоль/л с меньшей частотой первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, госпитализация по поводу

нестабильной стенокардии, коронарная реваскуляризация миокарда ($p=0,0012$) и с меньшей частотой вторичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) ($p=0,0001$) [12].

В субанализе исследования FOURIER по оценке эффективности эволокумаба у пациентов с недавно (в течение 12 мес. до включения в исследование, $n=5711$) перенесенным ИМ по сравнению с теми, кто перенес ИМ в более отдаленные сроки ($n=16\,609$), было выявлено, что в течение трех лет частота конечных точек была закономерно выше при недавно перенесенном ИМ, однако абсолютное снижение риска первичной конечной точки в этой группе на фоне применения эволокумаба составило 3,7% в отличие от 1,1% в группе эволокумаба при отдаленном ИМ [13].

Показательно, что терапия эволокумабом в отношении профилактики инсультов была более эффективной в группе первичной профилактики, чем в группе вторичной профилактики [14]. Так, частота повторных инсультов у пациентов в исследовании FOURIER составила 3,5% в группе эволокумаба и 4% в группе плацебо, тогда как в группе первичной профилактики частота инсультов составила 1% и 1,4% в соответствующих группах [15]. Следует отметить, что эволокумаб в исследовании EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects) продемонстрировал отсутствие влияния на когнитивную функцию у пациентов ($n=1204$), включенных в исследование FOURIER, в т. ч. в группе пациентов, достигших значений ХС-ЛПНП <1 ммоль/л [16].

В исследовании эффектов эволокумаба у пациентов с острым коронарным синдромом (EVOlocumab for Early Reduction of LDL-cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes, EVOPACS, $n=308$) среднее значение ХС-ЛПНП в группе эволокумаба (высокоинтенсивная терапия статинами и эволокумабом) снизилось с 3,61 до 0,79 ммоль/л к 8-й нед. терапии, в группе плацебо (высокоинтенсивная терапия статинами) — с 3,42 до 2,06 ммоль/л. В группе эволокумаба содержания ХС-ЛПНП $<1,8$ ммоль/л удалось достигнуть у 95,7% пациентов, в группе плацебо — только у 37,6%. При этом частота нежелательных явлений и сердечно-сосудистых событий в группах была одинаковой, т. е. применение эволокумаба является эффективным и безопасным в раннем госпитальном периоде лечения острого коронарного синдрома [17].

В исследовании GLAGOV у пациентов с ангиографическим подтверждением ишемической болезни сердца на фоне терапии статинами дополнительное назначение эволокумаба сопровождалось значительным снижением (на 0,95%, $p<0,001$) процентного объема атеромы в коронарной артерии, по данным внутриконтрастного ультразвукового исследования, после 76 нед. терапии по сравнению с показателями в группе плацебо [18].

Известно также, что применение эволокумаба сопровождается стабилизацией атеросклеротической бляшки за счет утолщения фиброзной капсулы у пациентов с острым коронарным синдромом [19].

Несмотря на доказанную высокую эффективность и безопасность ингибиторов PCSK9, в реальной клинической практике даже в странах Европейского союза имеется значительное недоиспользование возможностей препаратов этой группы для достижения у большинства пациентов с НЛО с высоким и очень высоким риском целевых значе-

ний показателей липидограммы в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, что связано с социально-экономическим аспектом данной терапии [20].

Задачей функционирования липидных центров является, в частности, повышение доступности современной липидснижающей терапии для пациентов, у которых не удается достичь целевых значений показателей липидограммы на фоне приема статинов [21].

На сегодняшний день практическое использование эволокумаба в России насчитывает единичные случаи. В липидном центре г. Кемерово идет активное накопление данных по использованию ингибиторов PCSK9. Представляем первый собственный опыт применения эволокумаба.

СВОБЫТНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭВОЛОКУМАБА

В проспективное рандомизированное исследование включены 6 пациентов, из них 5 мужчин, в возрасте $49 \pm 5,8$ года. Пациенты были госпитализированы для обследования и лечения в кардиологическое отделение НИИ КПССЗ с тяжелыми НЛО. Все пациенты — с вероятным диагнозом СГХС (7 [5; 8] баллов по DLCNC) с очень высоким сердечно-сосудистым риском (табл. 1).

До проведения подкожной инъекции ингибитора PCSK9 эволокумаба у всех пациентов натошак кубитальным катетером забирали венозную кровь для оценки параметров липидограммы (общий Хс, Хс-ЛПНП, Хс-ЛПВП, триглицериды, апо-белки) и проведения других лабораторных исследований (общий анализ крови, глюкоза, печеночные маркеры цитолиза и холестаза, креатинин,

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с СГХС

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients with familial hypercholesterolemia

Характеристика Characteristics	Количество пациентов Number of patients
Мужской пол / Male	5 (83,3%)
Высшее образование / Higher education	3 (50,0%)
Работающие / Working	4 (66,7%)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	6 (100,0%)
Стенокардия / Angina pectoris	4 (66,7%)
Постинфарктный кардиосклероз Post-infarction cardiosclerosis	3 (50,0%)
Чрескожное коронарное вмешательство Percutaneous coronary intervention	4 (66,7%)
Коронарное шунтирование Coronary artery bypass graft	2 (33,3%)
Сахарный диабет 2 типа Type 2 diabetes mellitus	3 (50,0%)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий Brachiocephalic atherosclerosis	3 (50,0%)
Атеросклероз артерий нижних конечностей Lower extremity atherosclerosis	1 (16,7%)
Наследственность по ИБС / Inherited CHD	2 (33,3%)

коагулограмма). В вечерние часы в первый день госпитализации всем пациентам подкожно вводили эволокумаб. В ранние утренние часы натощак повторно забирали кровь для проведения исследований в том же объеме, что и при поступлении. В этот же день пациентов выписывали на амбулаторный этап лечения. Через 2 нед. проводили повторную госпитализацию с подкожным введением эволокумаба и двукратной оценкой параметров липидограммы и биохимических показателей, характеризующих безопасность применения лекарственного препарата (оценка функции почек, печени, гемостаза, ионного и углеводного обмена).

В рамках первичной госпитализации проводилась эхокардиография с оценкой параметров внутрисердечной гемодинамики. Никто из пациентов не имел тяжелой сердечной недостаточности. Медиана фракции выброса левого желудочка составляла 63,5 [55; 68] %.

Все пациенты получали комбинированную холестеринснижающую терапию статинами в максимально переносимых дозировках (аторвастатин до 80 мг, розувастатин до 40 мг) и эзетимибом (10 мг). Кроме того, пациенты принимали ацетилсалициловую кислоту, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — по 4 (66,7%) человека, антагонисты кальция — 3 (50%), сартаны — 2 (33,3%) человека, нитраты и диуретики — по 1 (16,7%) человеку.

В исследуемой группе все пациенты успешно прошли две госпитализации для оценки эффективности и безопасности терапии эволокумабом. Исходные значения липидограммы, а также результаты первого введения эволокумаба через 2 нед. после первичной госпитализации представлены в таблице 2.

Уже через 2 нед. после первого введения эволокумаба выявлено значительное снижение индекса атерогенности,

Таблица 2. Динамика показателей липидограммы на фоне терапии эволокумабом

Table 2. Tendency of the lipid profile parameters during evolocumab therapy

Показатель Parameter	Первая госпитализация First hospitalization		Вторая госпитализация (через 2 нед.) Second hospitalization (after 2 weeks)		p
	до введения эволокумаба, before evolocumab administration,	утром после первого введения эволокумаба, the morning after the first administration of evolocumab,	до второго введения эволокумаба, before the second administration of evolocumab,	утром после второго введения эволокумаба, the morning after the second administration of evolocumab,	
Общий Хс, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	6,7 [6,2; 7,0]	7,0 [5,8; 7,4]	3,4 [3,0; 4,4]	3,4 [2,6; 4,4]	$p_{1,2}=0,50$ $p_{1,3}=0,03$ $p_{2,4}=0,07$ $p_{3,4}=1,0$
Хс-ЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/L	5,0 [4,2; 5,4]	4,11 [3,2; 5,2]	1,79 [0,96; 2,61]	0,85 [0,4; 1,7]	$p_{1,2}=0,50$ $p_{1,3}=0,03$ $p_{2,4}=0,07$ $p_{3,4}=0,11$
Хс-ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/L	1,22 [1,1; 1,36]	1,18 [1,13; 1,22]	1,2 [1,1; 1,3]	1,1 [1,04; 1,39]	$p_{1,2}=0,50$ $p_{1,3}=0,50$ $p_{2,4}=0,72$ $p_{3,4}=0,07$
Хс-ЛПОНП, ммоль/л VLDL cholesterol, mmol/L	0,67 [0,44; 1,43]	0,70 [0,41; 2,1]	0,63 [0,54; 0,85]	1,53 [0,49; 2,32]	$p_{1,2}=0,72$ $p_{1,3}=0,22$ $p_{2,4}=0,72$ $p_{3,4}=0,27$
Триглицериды Triglycerides	1,45 [0,95; 3,12]	1,71 [0,89; 4,78]	1,3 [0,89; 1,86]	3,3 [1,1; 5,1]	$p_{1,2}=0,69$ $p_{1,3}=0,25$ $p_{2,4}=0,27$ $p_{3,4}=0,27$
Индекс атерогенности Atherogenicity index of plasma	5,0 [4,0; 6,4]	5,1 [3,9; 6,4]	2,2 [0,8; 4,9]	2,1 [1,4; 2,85]	$p_{1,2}=0,59$ $p_{1,3}=0,07$ $p_{2,4}=0,07$ $p_{3,4}=0,72$
Апо-А1, г/л APOA1, g/L	1,75 [1,69; 1,80]	2,54 [1,84; 3,2]	1,03 [0,61; 1,52]	0,94 [0,62; 1,39]	$p_{1,2}=0,27$ $p_{1,3}=0,60$ $p_{2,4}=0,36$ $p_{3,4}=0,72$
Апо-В, г/л APOB, g/L	1,59 [0,86; 1,89]	2,04 [1,71; 2,19]	1,03 [0,61; 1,52]	0,94 [0,62; 1,39]	$p_{1,2}=0,47$ $p_{1,3}=0,21$ $p_{2,4}=0,07$ $p_{3,4}=0,72$

Примечание. Количественные показатели представлены в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей. Сравнительный статистический анализ выполнен с помощью критерия Манна — Уитни.

Note. Quantitative indicators are presented as the median and the 25th and 75th quantiles. Comparative statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U test.

снижение уровня Хс-ЛПНП на 67%. Лечение эволокумабом не оказало значимого влияния на лабораторные показатели безопасности (табл. 3).

Таким образом, дополнительное назначение эволокумаба пациентам с НЛО высокого и очень высокого риска, получающим максимально переносимую дозу статинов и эзетимибы и не достигающим на этом фоне целевых значений липидограммы, показало свою эффективность — значимое снижение уровня Хс-ЛПНП (на 67% от исходных значений). Для сохранения эффекта необходимо длительное применение препарата. При этом эволокумаб безопасен, не вызывает развития органных дисфункций. Документы всех пациентов, прошедших лечение эволокумабом в липидном центре г. Кемерово, направлены в Министерство здравоохранения Кузбасса для получения адресной региональной помощи. В настоящее время 2 пациента в г. Кемерово получают ингибиторы PCSK9 в рамках адресной помощи. В липидном центре г. Сургута 4 пациента продолжают прием эволокумаба в рамках региональной адресной помощи больным с тяжелыми НЛО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лидирующее место среди причин смертности в развитых странах занимают сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с атеросклерозом. Основной фактор риска развития атеросклероза — НЛО. Существует категория пациентов с тяжелыми НЛО (включая СГХС), у которых стандартная холестеринснижающая терапия оказывается недостаточно эффективной для достижения целевых значений показателей липидограммы. У пациентов высокого и очень высокого риска это ухудшает прогноз из-за увеличения риска развития сердечно-сосудистых событий. В таких случаях методом выбора для интенсификации холестеринснижающей терапии являются новые липидснижающие препараты — ингибиторы PCSK9, например эволокумаб (Репата). Липидные центры могут стать организационной основой маршрутизации пациентов с тяжелыми НЛО для повышения доступности современной, эффективной лекарственной терапии.

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей безопасности терапии

Table 3. Tendency of laboratory indicators concerning therapy safety

Показатель / Parameter	Перед первым введением эволокумаба Before the first administration of evolocumab	Перед вторым введением эволокумаба Before the second administration of evolocumab
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/L	5,5 [5,3; 7,7]	6,3 [4,8; 8,0]
Креатинин, ммоль/л / Creatinine, mmol/L	104,8 [85; 128]	94,7 [72; 113]
Общий билирубин, ммоль/л / Total bilirubin, mmol/L	14,2 [7,5; 15]	13,4 [8,2; 12,1]
Прямой билирубин, ммоль/л / Direct bilirubin mmol/L	5,97 [4,4; 7,2]	5,8 [3,9; 6,6]
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	6,1 [5,7; 6,3]	6,0 [5,6; 6,3]
Калий, ммоль/л / Potassium, mmol/L	4,6 [4,2; 5,0]	4,4 [4,3; 4,8]
Натрий, ммоль/л / Sodium, mmol/L	143,2 [140; 149]	142 [139; 144]
Общий белок, г/л / Total protein, g/L	70,7 [68; 74]	69,2 [68; 71]
Аланинаминотрансфераза, Ед/л / Alanine aminotransferase, units/L	40,7 [22; 51]	34,3 [23; 55]
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л / Aspartate aminotransferase, units/L	29,2 [18; 35]	24 [17; 33]
Международное нормализованное отношение / International normalisation ratio	0,95 [0,85; 0,92]	0,98 [0,92; 1,1]
Протромбиновый индекс, % / Prothrombin index, %	106,9 [108; 117]	103,1 [95,1; 109]
Активированное частичное тромбопластиновое время, с Activated partial thromboplastin time, s	27,8 [24,8; 27,5]	27,6 [26; 27,3]
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L	2,9 [2,7; 3,1]	2,8 [2,1; 3,2]
Тромбиновое время, с / Thrombin time, s	13,9 [13; 14,9]	12,3 [13; 15,6]
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг% Soluble fibrin monomer complexes, mg%	4,2 [3,5; 3,5]	5,1 [3,5; 5,0]
Время фибринолиза, мин / Fibrinolysis time, min	6,4 [6; 7]	6,4 [6,0; 7,0]
Антитромбин III, % / Antithrombin III, %	97,2 [91,7; 102]	102,8 [97; 107,7]

Примечание. Количественные показатели представлены в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей. Сравнительный статистический анализ выполнен с помощью критерия Манна — Уитни. Для всех показателей $p > 0,05$.

Note. Quantitative indicators are presented as the median and the 25th and 75th quartiles. Comparative statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U test. For all indicators — $p > 0,05$.

Литература

1. Кардиология: национальное руководство. 2-е изд. Под ред. Е.В. Шляхто, М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
2. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) case-control study. *Lancet*. 2004;(364):937–952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
3. Бойцов С.А. Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в европейских странах (по результатам исследования EURIKA). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(1):11–16.
4. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;6:25–34.
5. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
6. Максимов С.А., Индукаева Е.В., Скрипченко А.Е. и др. Распространенность основных факторов сердечно-сосудистого риска в Кемеровской области: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ЭССЕ-РФ». *Медицина в Кузбассе*. 2014;13(3):36–42.
7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации. VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7–42. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
8. Воевода М.И., Шахтштейн Е.В., Макаренков К.В. и др. Каскадный скрининг семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз*. 2015;4:5–10.
9. Schwartz J., Padmanabhan A., Aqil N. et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher*. 2016;31(3):149–162. DOI: 10.1002/jca.21470.
10. Katsiki N., Athyros V.G., Mikhailidis D.P., Mantzoros C. Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: Shaping the future after the further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk (FOURIER) trial. *Metabolism*. 2017;74:43–46. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.04.007.
11. Deedwania P., Murphy S.A., Scheen A. et al. Efficacy and safety of PCSK9 inhibition with evolocumab in reducing cardiovascular events in patients with metabolic syndrome receiving statin therapy: secondary analysis from the FOURIER randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3151. (Online ahead of print.)
12. Giugliano R.P., Pedersen T.R., Park J.G. 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(10106):1962–1971. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 32290-0.
13. Gencer B., Mach F., Murphy S.A. et al. Efficacy of Evolocumab on cardiovascular outcomes in patients with recent myocardial infarction: a prespecified secondary analysis from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5(8):1–6. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0882.
14. Giugliano R.P., Pedersen T.R., Saver J.L. et al. Stroke prevention with the PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-kexin type 9) inhibitor evolocumab added to statin in high-risk patients with stable atherosclerosis. *Stroke*. 2020;51:1546–1554. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027759.
15. Alberts M.J., Thompson P.D. PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) inhibition and stroke prevention: another step forward. *Stroke*. 2020;51(5):1361–1362. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.028567.
16. Gencer B., Mach F., Guo J. et al. Cognition after lowering LDL-cholesterol with evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2283–2293. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.039.
17. Koskinas K.C., Windecker S., Pedrazzini G. et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2452–2462. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.010.
18. Nicholls S.J., Puri R., Anderson T. et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(22):2373–2384. DOI: 10.1001/jama.2016.16951.
19. Yano H., Horinaka S., Ishimitsu T. Effect of evolocumab therapy on coronary fibrous cap thickness assessed by optical coherence tomography in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol*. 2020;75(3):289–295. DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.08.002.
20. Colivicchi F., Massimo Gulizia M., Arca M. et al. Lipid lowering treatment and eligibility for PCSK9 inhibition in post-myocardial infarction patients in Italy: Insights from two contemporary nationwide registries. *Cardiovasc Ther*. 2020;2020:3856242. DOI: 10.1155/2020/3856242.
21. Печерина Т.Б., Хорампено А.А., Горбунова Е.В. и др. Клиническое наблюдение пациента с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(4):155–168. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-155-168.

References

1. Cardiology: national guidelines. E.B. Shlyakhto, ed. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media; 2015 (in Russ.).
2. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) case-control study. *Lancet*. 2004;(364):937–952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
3. Boytsov S.A. Structure of factors of the cardiovascular risk and the quality of measures for its prophylactics in the primary healthcare chain in Russia and European countries (by results of EURIKA studies). *Cardiovascular Therapy and Prophylactics*. 2012;11(1):11–16 (in Russ.).
4. Scientific Organizing Committee of ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Preventive Medicine*. 2013;6:25–34 (in Russ.).
5. Muromtseva G.A., Kontseva A.V., Konstantinov V.V. et al. Prevalence of infectious diseases' risk factors in the Russian population in 2012–2013. Results of ESS-RF studies. *Cardiovascular Therapy and Prophylactics*. 2014;13(6):4–11 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
6. Maksimov S.A., Indukaeva E.V., Skripchenko A.E. et al. Prevalence of major factors of cardiovascular risk in Kemerovo region: results of multicenter epidemiological research "ECVE-RF". *Medicine in Kuzbass*. 2014;13(3):36–42 (in Russ.).
7. Diagnostic and correction dyslipidemia with prevention and treatment atherosclerosis. Russian recommendations VII version. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;1(38):7–42 (in Russ.). DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
8. Voevoda M.I., Shakhshneider E.V., Makarenkov K.V. Cascade genetic screening for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2015;4:5–10 (in Russ.).
9. Schwartz J., Padmanabhan A., Aqil N. et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher*. 2016;31(3):149–162. DOI: 10.1002/jca.21470.
10. Katsiki N., Athyros V.G., Mikhailidis D.P., Mantzoros C. Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: Shaping the future after the further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk (FOURIER) trial. *Metabolism*. 2017;74:43–46. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.04.007.
11. Deedwania P., Murphy S.A., Scheen A. et al. Efficacy and safety of PCSK9 inhibition with evolocumab in reducing cardiovascular events in patients with metabolic syndrome receiving statin therapy: secondary analysis from the FOURIER randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3151. (Online ahead of print.)
12. Giugliano R.P., Pedersen T.R., Park J.G. 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(10106):1962–1971. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 32290-0.
13. Gencer B., Mach F., Murphy S.A. et al. Efficacy of Evolocumab on cardiovascular outcomes in patients with recent myocardial infarction: a prespecified secondary analysis from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5(8):1–6. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0882.
14. Giugliano R.P., Pedersen T.R., Saver J.L. et al. Stroke prevention with the PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-kexin type 9) inhibitor evolocumab added to statin in high-risk patients with stable atherosclerosis. *Stroke*. 2020;51:1546–1554. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027759.

