

Динамика изменения уровня атерогенных липопротеинов и эстрогенов в процессе лекарственной коррекции дислипидемий ингибиторами PCSK9 с различной коморбидной патологией

Кузнецов А. А.¹, Маль Г. С.²

¹ ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н.», Московская область, Россия.

² ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Курск, Россия.

Информация об авторах:

Кузнецов Андрей Александрович*, врач-кардиолог кардиологического отделения ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н.», Московская область, Россия. ORCID: 0000-0001-6290-1195

Маль Галина Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Курск, Россия. ORCID: 0000-0003-1712-5005

Цель исследования — изучить динамику изменения уровня атерогенных липопротеинов и эстрогенов в процессе лекарственной коррекции дислипидемий ингибиторами PCSK9 у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с различными сопутствующими заболеваниями.

Материалы и методы. В исследование было включено 114 мужчин, страдающих ИБС с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Все пациенты были разделены на три группы: первая группа — пациенты с ИБС (n=39), вторая группа — пациенты с ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (n=38), третья группа — пациенты с ИБС в сочетании с хронической болезнью почек IIIA-IIIБ стадии (n=37). Всем участникам исследования назначались высокоинтенсивная терапия статинами + эзетимиб при не достижении целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)

в лечение добавляли алирокумаб с контролем липидного профиля и уровня эстрогенов в течении 12-ти месяцев.

Результаты. В первой группе целевых концентраций ХС ЛПНП достигли 97,4% пациентов (n=38), уровень ХС ЛПНП снизился на 73,9% с $4,41 \pm 0,19$ ммоль/л до $1,15 \pm 0,15$ ммоль/л ($p < 0,001$); во второй группе целевых значений ХС ЛПНП достигли 94,7% пациентов (n=36), уровень ХС ЛПНП снизился на 74,2% с $4,62 \pm 0,25$ ммоль/л до $1,19 \pm 0,12$ ммоль/л ($p < 0,001$), в третьей группе целевых значений ХС ЛПНП достигли 91,9% пациентов (n=34), уровень ХС ЛПНП снизился на 73,5% с $4,60 \pm 0,20$ ммоль/л до $1,22 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,001$). Уровень эстрадиола через 12 месяцев после начала лечения алирокумабом в первой группе повысился на 8,3% ($p = 0,39$), во второй группе — на 7,7% ($p = 0,36$), в третьей группе — на 8,5% ($p = 0,31$).

Заключение. Таким образом, применение ингибиторов PCSK9 в комбинации с оптимальной гиполипидемической терапией у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском наглядно демонстрирует наиболее выраженный лекарственный ответ в группе больных ИБС без сопутствующих заболеваний.

Во всех исследуемых группах зарегистрировано статистически не значимое повышение уровня эстрадиола плазмы крови после начала терапии алирокумабом.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, эстрогены, вторичная профилактика.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 15.03.2022

Принята: 17.05.2022



Для цитирования: Кузнецов А. А., Маль Г. С. Динамика изменений липопротеинов и эстрогенов в процессе лекарственной коррекции дислипидемий ингибиторами PCSK9 с различной коморбидной патологией. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2022; 10(35): 23-32. doi: 10.24412/2311-1623-2022-35-23-32

The dynamics of atherogenic lipoproteins and estrogens during the management of dyslipidemia with PCSK9 inhibitors in patients with various comorbidities

Kuznetsov A. A.¹, Mal G.S.²

¹ Moscow Regional Hospital named after Prof. V.N. Rozanov, Moscow Region, Russia.

² Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Kursk, Russia.

AUTHORS

Andrey A. Kuznetsov, M.D., physician of the Department of Cardiology of the Moscow Regional Hospital named after Prof. V.N. Rozanov, Moscow Region, Russia.

Galina S. Mal, M.D., doctor of medical sciences, professor, Head of the Department of Pharmacology of Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Kursk, Russia.

Abstract

Objective. To assess the dynamics of atherogenic lipoproteins and estrogens during the management of dyslipidemia with pcsk9 inhibitors in patients with coronary artery disease (CAD) and various comorbidities.

Materials and methods. The study included 114 men with CAD and very high cardiovascular risk. All patients were divided into three groups: group 1 — patients with CAD (n=39), group 2 — patients with CAD in combination with type 2 diabetes mellitus (T2DM) (n=38), group 3 — patients with CAD in combination with stages IIIA-III B of chronic kidney disease (CKD) (n=37). All study participants were administered with intense treatment with statins + ezetimibe. In case when target levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were not achieved, alirocumab was added to treatment with the control of lipid profile and estrogens levels for 12 months.

Results. In group 1 97.4% of patients (n=38) achieved target LDL-C level that decreased by 73.9% from 4.41±0.19 mmol/l to 1.15±0.15 mmol/l (p<0.001); in group 2 94.7% of patients (n=36) achieved target LDL-C level that decreased by 74.2% from 4.62±0.25 mmol/l to 1.19±0.12 mmol/l (p<0.001), in group 3 91.9% of patients reached target values (n=34) and LDL-C decreased by 73.5% from

4.60±0.20 mmol/l to 1.22± 0.09 mmol/l (p<0.001). The level of estradiol after 12 months after treatment with alirocumab increased by 8.3% (p=0.39) in group 1, by 7.7% (p=0.36) — in group 2, by 8.5% (p=0.31) — in group 3.

Conclusion. Thus, the use of PCSK9 inhibitors in combination with optimal lipid-lowering therapy in patients with very high cardiovascular risk showed clear effectiveness in patients with CAD without comorbidities. In all study groups, plasma estradiol level statistically insignificantly increased after alirocumab treatment.

Key words: coronary artery disease, dyslipidemia, estrogens, secondary prevention.

Conflict of interest: none declared.

Received: 15.03.2022

Accepted: 17.05.2022

For citation: Kuznetsov A. A., Mal G. S. The dynamics of atherogenic lipoproteins and estrogens during the management of dyslipidemia with PCSK9 inhibitors in patients with various comorbidities. *International Heart and Vascular Disease Journal.* 2022; 10(35): 23-32. doi: 10.24412/2311-1623-2022-35-23-32

Список сокращений

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ОХ — общий холестерин

СД — сахарный диабет

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ССР — сердечно-сосудистый риск

ТГ — триглицериды

ХБП — хроническая болезнь почек

ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности

PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9

Введение

На протяжении длительного времени важнейшей задачей практической кардиологии является снижение сердечно-сосудистой смертности. Несмотря на успехи современной медицины, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а в частности, от ишемической болезни сердца (ИБС), длительное время остается на первом месте во всем мире [1]. В последние годы отмечается увеличение доступности инвазивных методов вмешательства на коронарных артериях, но основой лечения стабильной формы ИБС и ее вторичной профилактики остается медикаментозная терапия [2, 3]. Патофизиологическим субстратом ИБС является атеросклероз, прогрессирующий под воздействием ряда факторов. Основным модифицируемым фактором кардиоваскулярного риска является дислипидемия, что выражается в повышении уровня атерогенных фракций холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [4]. Помимо дислипидемии, среди множества менее значимых факторов риска развития ИБС, особую роль играет уровень женских половых гормонов, что подтверждается результатами многочисленных исследований [5–7]. Еще в 1965 году А. Л. Мясников высказывал предположение о возможности активации эстрогенами фагоцитарной функции клеток ретикуло-эндотелиальной системы, благодаря чему холестерин быстрее удаляется из крови. Ранее, авторами было доказано благоприятное действие эстрогенов на холестерин-фосфолецитиновый индекс, что служит предохраняющим фактором в отношении развития атеросклероза [8, 9]. Большинство авторов указывают на благоприятное влияние эстрогенов на содержание липопротеидов плазмы крови (уменьшение фракции ХС ЛПНП и базального холестерина, увеличение концентраций холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [10–13], а также на метаболизм холестерина в сосудистой стенке (ингибирование процессов захвата и деградациии), что является важным компонентом механизма антиатеросклеротического действия эндогенных эстрогенов и эстрогеновых лекарственных препаратов [14–16].

Согласно современным клиническим рекомендациям, лекарственный ответ на снижение атерогенных фракций липопротеидов у больных ИБС необходимо оценивать по достижению целевых показателей ХС ЛПНП в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска (ССР) [17]. Длительное время основными гиполипидемическими препаратами являлись ингибиторы гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (статины), но достижение современных целевых уровней ХС ЛПНП возможно лишь не более чем у 21% пациентов, принимающих эту группу препаратов [18]. В случае недостижения целевого уровня ХС ЛПНП на фоне оптимальной гиполипидемической терапии, рекомендуется назначать новую группу препаратов — моноклональные антитела, ингибиторы плазменного белка пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) [19], применение которых позволяет достигнуть целевых границ ХС ЛПНП более чем у 90% пациентов [20]. На сегодняшний день накоплено мало данных о динамике изменения уровня эстрогенов в процессе лечения ингибиторами PCSK9. В некоторых работах показано, что концентрация PCSK9 у мужчин ниже, чем у женщин [21]. Помимо этого, с увеличением возраста уровень белка PCSK9 у женщин увеличивается, а у мужчин, наоборот, уменьшается [22]. Данный факт, вероятнее всего, объясняется влиянием женских половых гормонов — повышенный уровень эстрогенов способствует снижению концентрации PCSK9 [23].

Цель исследования — изучить динамику изменения уровня атерогенных липопротеинов и эстрогенов в процессе лекарственной коррекции дислипидемий ингибиторами PCSK9 у больных ИБС с различными сопутствующими заболеваниями.

Материалы и методы

Выполнено открытое проспективное исследование на базе кардиологического отделения ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. Розанова В. Н.». Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (протокол



Схема 1. Дизайн исследования

№ 3 от 16.03.2020 г. ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ), все участники подписывали информированное согласие. Все участники исследования имели постоянную регистрацию в Московской области и входили в льготную категорию граждан (обеспечение ингибиторами PCSK9 в Московской области происходит в рамках региональной целевой программы, федеральной льготы и за счет средств обязательного медицинского страхования с применением клинико-статистической группы ds36.004).

В исследование было включено 114 мужчин (средний возраст составил $59,22 \pm 5,74$ лет), страдающих ИБС с очень высоким ССР и наличием первичной дислипидемии, которым требовалась вторичная профилактика ССЗ. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от сопутствующих заболеваний: первая группа — с наличием только ИБС (n=39); вторая группа — с наличием ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) (n=38); третья группа — с наличием ИБС в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП) IIIA-IIIБ стадии (n=37).

Исследование проводилось в 8 визитах. Дизайн исследования изображен на схеме 1. Первый визит — скрининг пациентов и назначение максимально переносимой дозы аторвастатина. На втором визите, через 4 недели, оценивалось достиже-

ние целевых порогов ХС ЛПНП, рекомендованных Европейским обществом кардиологов (ESC) [17]. При недостижении целевых показателей, пациентам добавляли в лечение эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки. При третьем визите, через 4 недели, вновь проводилась оценка гиполипидемического ответа на проводимое лечение. При недостижении значений ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л в лечение добавляли алирокумаб 150 мг 1 инъекция в 14 суток, подкожно. Анализ показателей липидного профиля и уровня эстрадиола, после начала лечения алирокумабом, проводился на последующих 5 контрольных точках: через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Критериями включения пациентов в исследование были: мужской пол, возраст от 50 года до 69 лет, подтвержденный диагноз ИБС, очень высокий ССР, отсутствие достижения целевых значений ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимой дозы аторвастатина и эзетимиба, отсутствие противопоказаний к терапии ингибиторами PCSK9.

Критерии не включения: достижение целевых значений ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимой дозы аторвастатина и эзетимиба, III стадия хронической сердечной недостаточности (по Василенко-Стражеско) с фракцией выброса левого желудочка менее 30%, индивидуальная непереносимость ингибиторов PCSK9, снижение

уровня ХС ЛПНП менее 0,5 ммоль/л, ожирение при индексе массы тела более 40,5; триглицериды (ТГ) натощак более 4,52 ммоль/л.

Пробы крови для биохимических исследований забирались однократно, из локтевой вены утром натощак, через 12 часов после приема пищи. Анализ проводили на автоматическом биохимическом анализаторе BS-120 Mindray (Китай). Из показателей липидного обмена оценивали уровни общего холестерина (ОХ), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ.

Статистический анализ

Для проведения статистического анализа использовалась программа SPSS 23.0 (IBM США). Проверка на нормальность распределения проводилась методом Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса (для всей выборки) или при помощи критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых в группах менее 50). Количественные признаки представлены как $M \pm SD$ для показателей с нормальным распределением, где M — арифметическое среднее, SD — стандартное отклонение; для признаков с распределением отличным от нормального в виде медианы и квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и/или относительная величина в процентах. Для оценки значимости различий между группами по количественным показателям использовали критерии Краскела–Уоллиса (для трех групп) и Манна–Уитни (для двух групп) для зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона. Для выявления различий между группами по качественным признакам применяли двусторонний точный критерий Фишера

или χ^2 -Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

До начала исследования все пациенты были сопоставимы по основным показателям липидного спектра и сопутствующим заболеваниям. Клиническая характеристика пациентов на момент скрининга представлена в таблице 1.

Первичный скрининг участников исследования показал, что подавляющее большинство больных страдали ожирением 1–2 степени, артериальной гипертензией и курением в анамнезе. До включения в исследование пациенты принимали различные дозы статинов без достижения целевых показателей ХС ЛПНП. После первого визита всем пациентам назначался аторвастатин в максимальной дозе 80 мг/сут. Среди всех пациентов непереносимость аторвастатина была подтверждена у 16,7% пациентов ($n=19$), что потребовало полной отмены препарата у 12 пациентов и у 5 пациентов снижение дозы до 40 мг. Через 4 недели оценивали уровень ХС ЛПНП и достижение целевых показателей. В первой группе уровень ХС ЛПНП снизился с $4,41 \pm 0,19$ ммоль/л до $2,63 \pm 0,15$ ммоль/л ($p < 0,001$), во второй с $4,62 \pm 0,25$ ммоль/л до $2,71 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,001$), в третьей группе с $4,60 \pm 0,20$ ммоль/л до $2,69 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,001$). После этого, всем пациентам в лечение добавляли эзетимиб, что привело к усилению гиполипидемического ответа. Через 4 недели в первой группе уровень ХС ЛПНП дополнительно снизился до $2,28 \pm 0,08$ ммоль/л, во второй группе — до $2,32 \pm 0,07$ ммоль/л, в третьей группе — до $2,33 \pm 0,07$ ммоль/л. Так как никто из

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов на момент скрининга

Показатели	ИБС (n = 39)	ИБС+ СД-2 типа (n = 38)	ИБС+ ХБП IIIA-IIIБ (n = 37)	p
Возраст, годы	60,94 ± 5,88	60,55 ± 6,21	59,22 ± 5,74	0,43
Ожирение 1–2 ст.	59% (n = 23)	63% (n = 24)	70% (n = 26)	—
Курение	74% (n = 29)	84% (n = 32)	92% (n = 34)	—
Артериальная гипертензия	90% (n = 35)	90% (n = 34)	86% (n = 32)	—
Инфаркт миокарда	39% (n = 15)	53% (n = 20)	38% (n = 14)	—
ЧКВ/АКШ	54% (n = 21)	68% (n = 26)	46% (n = 17)	—
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	31% (n = 12)	32% (n = 12)	27% (n = 10)	—
Фибрилляция предсердий	31% (n = 12)	39% (n = 15)	30% (n = 11)	—
ОХ, ммоль/л	6,45 ± 0,29	6,67 ± 0,21	6,69 ± 0,15	0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,41 ± 0,18	4,62 ± 0,24	4,60 ± 0,20	0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,70 ± 0,08	0,71 ± 0,09	0,69 ± 0,11	0,15
ТГ, ммоль/л	2,09 ± 0,46	2,06 ± 0,40	1,99 ± 0,39	0,49
Индекс атерогенности	8,24 ± 1,12	8,55 ± 1,17	8,92 ± 1,24	0,14

Примечание. Уровни значимости указаны для критерия Краскела–Уоллиса.

p — значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах, количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$; качественные признаки представлены в виде доли в %.

пациентов не достиг целевых концентраций ХС ЛПНП, всем пациентам к ранее назначенным препаратам добавляли алирокумаб с контролем уровня эстрадиола на всех последующих контрольных точках. Дальнейшая динамика изменения показателей липидного профиля и эстрадиола в трех группах представлена на рисунке 1.

Непереносимость алирокумаба была зарегистрирована у 6-ти пациентов, что потребовало исключение этих больных из исследования. Через 12 месяцев после назначения ингибиторов PCSK9 108 человек достигли снижения концентрации ХС ЛПНП ниже целевого уровня; из них в первой группе — 97,4% (n=38), во второй группе — 94,7% (n=36), в третьей группе — 91,9% (n=34). Окончательный уровень ХС ЛПНП в первой группе составил $1,15 \pm 0,15$ ммоль/л и суммарно снизился на 73,9% от исходных значений, во второй группе — $1,19 \pm 0,12$ ммоль/л и 74,2%, в третьей группе — $1,22 \pm 0,09$ ммоль/л и 73,5% соответственно. Применение алирокумаба показало высокую статистическую значимость ($p < 0,001$) изменения всех параметров липидного профиля уже через 4 недели после начала использования препарата (2 инъекции). Уровень ОХ снизился с $4,32 \pm 0,08$ ммоль/л до $3,13 \pm 0,15$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 4 недели и до $2,53 \pm 0,16$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 12 месяцев лечения алирокумабом в первой группе; с $4,40 \pm 0,08$ ммоль/л до $3,29 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 4 недели и до $2,57 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 12 месяцев во второй группе; с $4,40 \pm 0,08$ ммоль/л до $3,31 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 4 недели и до $2,57 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 12 месяцев в третьей группе. Уровень ТГ снизился с $1,94 \pm 0,42$ ммоль/л до $1,74 \pm 0,36$ ммоль/л ($p = 0,04$) через 4 недели и до $1,13 \pm 0,34$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 12 месяцев лечения алирокумабом в первой группе; с $1,94 \pm 0,37$ ммоль/л до $1,74 \pm 0,36$ ммоль/л ($p = 0,02$) через 4 недели и до $1,11 \pm 0,34$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 12 месяцев во второй группе; с $1,81 \pm 0,33$ ммоль/л до $1,64 \pm 0,31$ ($p = 0,02$) через 4 недели и до $1,07 \pm 0,31$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 12 месяцев в третьей группе соответственно. Уровень ХС ЛПВП в первой группе повысился с $0,76 \pm 0,08$ ммоль/л до $0,82 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,01$) через 4 недели и до $1,10 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 12 месяцев применения алирокумаба; с $0,76 \pm 0,07$ ммоль/л до $0,80 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,01$) через 4 недели и до $1,09 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 12 месяцев во второй группе; с $0,73 \pm 0,07$ ммоль/л до $0,82 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 4 недели и до $1,13 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,001$) через 12 месяцев в третьей группе. При анализе

изменения уровня эстрадиола отмечалась высокая вариабельность показателя во всех группах, вероятнее всего, связанная с индивидуальными особенностями эндокринного статуса мужчин (рис. 2). В первой группе уровень эстрадиола, в процессе проведения исследования, повысился на 8,3% с $149,13 \pm 87,30$ пмоль/л до $162,64 \pm 86,14$ пмоль/л ($p = 0,39$); во второй группе на 7,7% с $153,95 \pm 71,50$ пмоль/л до $166,89 \pm 71,01$ пмоль/л ($p = 0,36$); в третьей группе на 8,5% с $121,92 \pm 67,16$ пмоль/л до $133,30 \pm 68,40$ пмоль/л ($p = 0,31$).

Обсуждение

В ходе проведения настоящего исследования больные ИБС с очень высоким ССР в течении 12 месяцев получали гиполипидемическую терапию ингибиторами PCSK9. Целью терапии было достижение целевых концентраций ХС ЛПНП.

Среди всех участников исследования, более чем 90% пациентов достигли целевых показателей ХС ЛПНП. Наиболее сильный лекарственный ответ на применение алирокумаба зарегистрирован в группе больных ИБС без сопутствующих заболеваний (первая группа), где окончательный уровень ХС ЛПНП составил $1,15 \pm 0,15$ ммоль/л, в группе больных ИБС в сочетании с СД-2 (вторая группа) окончательный уровень ХС ЛПНП составил $1,19 \pm 0,12$ ммоль/л, в группе ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии (третья группа) гиполипидемический ответ оказался наиболее слабым, окончательный уровень ХС ЛПНП составил $1,22 \pm 0,09$ ммоль/л, что согласуется с данными крупных клинических исследований, подтвержденных метаанализами, такими как FOURIER [24], где целевые значения ХС ЛПНП достигли 97% больных ИБС и ODYSSEY OUTCOMES [25], где после 12-ти месяцев применения алирокумаба средний уровень ХС ЛПНП составил 1,2 ммоль/л и не согласуется с результатами менее крупных иностранных и отечественных исследований. Так, по результатам схожего клинического исследования проведенного в Нидерландах, применение ингибиторов PCSK9 позволило достичь показателей ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л у 67,1% пациентов [26]. По данным одного из липидных центров Израиля, проведение комбинированной гиполипидемической терапии с ингибиторами PCSK9 позволило достичь концентрации ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л у 50% пациентов [27]. По данным ретроспективного анализа медицинских карт пациентов «НМИЦ терапии и профилактической медицины» г. Москва при добавлении к оптимальной гиполипидемической терапии ингибиторов PCSK9 уровень ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль достигли

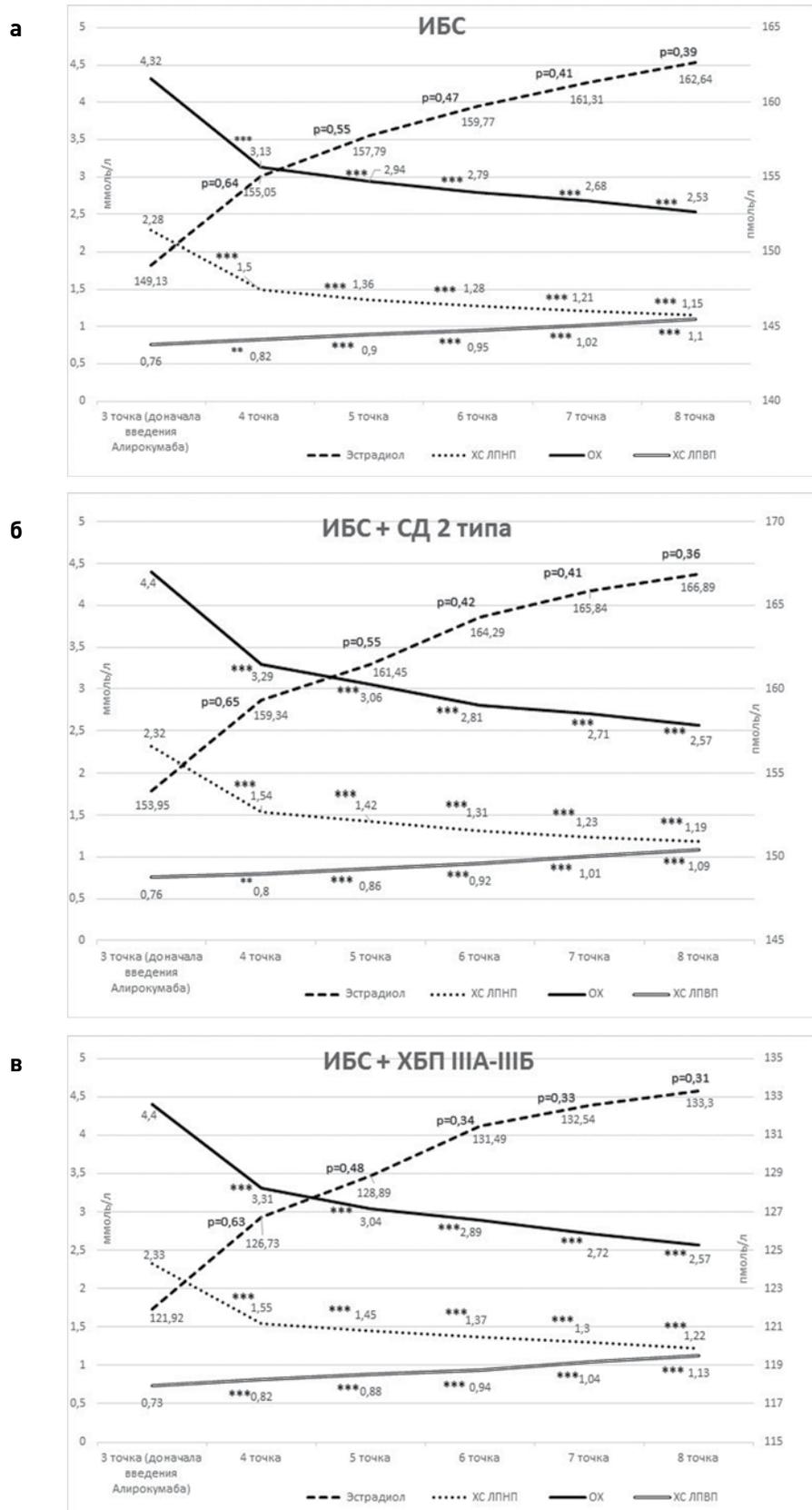


Рис. 1. Динамика изменения показателей липидного профиля и эстрадиола в процессе лечения алирокумабом на протяжении 12 месяцев: а — у пациентов с ИБС; б — у пациентов с ИБС в сочетании с СД-2; в — у пациентов с ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии.

Примечание. Уровни значимости указаны для Т-критерия Вилкоксона; р — значимость отличий в показателях между 3 точкой и последующими (** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$)

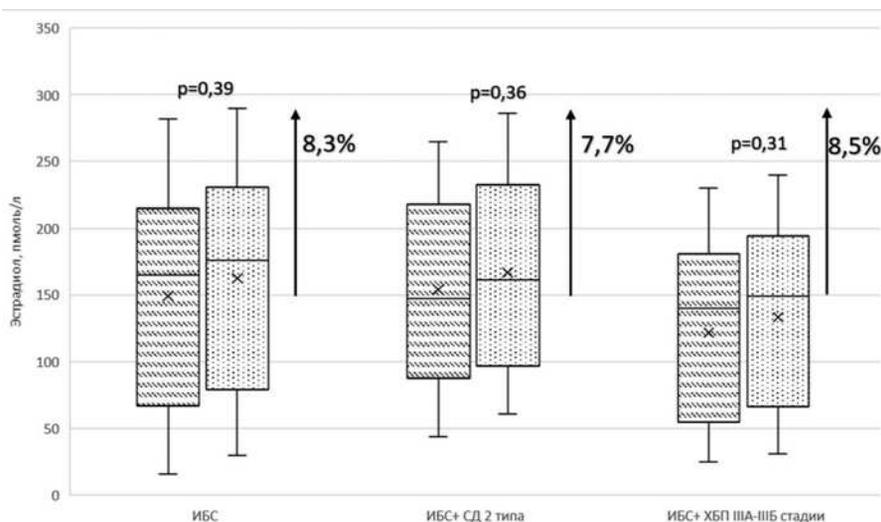


Рис. 2. Изменение уровня эстрадиола в исследуемых группах до начала и после окончания лечения алирокумабом.

Примечание. Уровни значимости указаны для Т-критерия Вилкоксона; р — значимость отличий в показателях эстрадиола между началом и окончанием лечения алирокумабом

78,3%, < 1,4 ммоль/л — 57,7% пациентов [28], что значительно ниже полученных нами результатов и может быть связано с более высоким уровнем ХС ЛПНП у пациентов на этапе скрининга в вышеупомянутых исследованиях, в том числе, с семейной гиперхолестеринемией.

В ходе проведения нашего исследования, уровень ХС ЛПНП суммарно снизился на 73,9% в первой группе, на 74,2% во второй группе, на 73,5% в третьей группе, что не согласуется с данными иностранных источников. По результатам крупных многоцентровых исследований FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES [24, 25], суммарное снижение ХС ЛПНП достигло 85%, что выше полученных нами результатов, и, вероятнее всего, связано с более длительным применением ингибиторов PCSK9 (36 месяцев). По данным одного из липидных центров Франции, в результате проведения тройной гиполипидемической терапии (статины+эзетимиб+ингибитор PCSK9), суммарный уровень ХС ЛПНП удалось снизить только на 66,3% от исходных значений [29], что ниже полученных нами результатов и может быть связано с включением в данное исследование пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

В проведенном нами исследовании отмечен хороший профиль переносимости статинов (16,7%) и низкая частота нежелательных реакций на фоне приема ингибиторов PCSK9 (5%). В других липидных центрах и по данным амбулаторной практики непереносимость статинов составляет 31,6–77,0% [27–28, 30–31], непереносимость ингибиторов PCSK9 10,0–15,5% [26, 27].

При оценке динамики изменения уровня эстрадиола плазмы крови после введения в лечение алирокумаба во всех исследуемых группах зарегистрировано статистически не значимое повышение данного показателя. В первой группе уровень эстрогенов повысился на 8,3% после 12-ти месяцев применения ингибиторов PCSK9, во второй группе на 7,7%, в третьей группе на 8,5% соответственно. Обращает на себя внимание высокая вариабельность данного показателя (от 21 до 282 пмоль/л), связанная с индивидуальными особенностями гормонального статуса пациентов.

Заключение

Таким образом, применение ингибиторов PCSK9 в комбинации с оптимальной гиполипидемической терапией у больных с очень высоким ССР наглядно демонстрирует наиболее выраженный лекарственный ответ в группе больных ИБС без сопутствующих заболеваний. У коморбидных пациентов (ИБС в сочетании с СД 2 типа и ХБП IIIA-III B стадии) отмечается более низкая фармакологическая эффективность алирокумаба. В то же время, во всех изучаемых группах более 90% участников исследования достигли целевых концентраций ХС ЛПНП.

Во всех исследуемых группах зарегистрировано статистически не значимое повышение уровня эстрадиола плазмы крови после начала терапии алирокумабом, вероятнее всего, связанное с повышением уровня ХС ЛПВП.

Полученные результаты требуют дальнейшего изучения в рамках крупных клинических исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/ References

1. Roth G.A., Mensah G.A., Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2980–2981. PMID: 33309174. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.021>
2. Pinho-Gomes A. C., Azevedo L., Ahn J. M. et al. Compliance With Guideline-Directed Medical Therapy in Contemporary Coronary Revascularization Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:591–602.
3. Kuznetsov A.A., Mal G.S. Secondary prevention of coronary heart disease and PCSK9 inhibitors. *Therapy.* 2021; 2: 105–111. Russian (Кузнецов А.А., Маль Г.С. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца и ингибиторы PCSK9. *Терапия.* 2021; 2: 105–111). doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.2.105-111>
4. 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
5. Karim R., Mack W. J., Lobo R. A., et al. Determinants of the effect of estrogen on the progression of subclinical atherosclerosis: Estrogen in the prevention of atherosclerosis trial. *Menopause.* 2005; 12: 366–373.
6. De Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013; 16 (2): 203–204.
7. Benn M., Voss S.S., Holmegard H.N., Jensen G.B., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Extreme concentrations of endogenous sex hormones, ischemic heart disease, and death in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015. № 35. P.471–7.
8. Perk J., De B.G., Gohlke H., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012. № 33. P.1635–1701.
9. Beibalayeva A.M., Kudaev M.T., Gadzhieva T.A. Evaluation of the role of sex hormones in the development of myocardial infarction in postmenopausal women. *Modern science.* 2020; 4 (2): 68–71. Russian (Бейбалева А.М., Кудяев М.Т., Гаджиева Т.А. Оценка роли половых гормонов в развитии инфаркта миокарда у женщин в постменопаузе. *Современная наука.* 2020; 4 (2): 68–71). DOI 10.37882/2223-2966.2020.04-2.05
10. Thurston R.C., Christie I.C., Matthews K.A. Hot flashes and cardiac vagal control: a link to cardiovascular risk? *Menopause.* 2010; 17 (3): 456–61.
11. Neufeld I.V., Kuznetsova M.V., Zhirnyakov A.I. et al. The role of estrogens in the autonomic regulation of the cardiovascular system in menopause. *Pulse medical and pharmaceutical journal.* 2021; 23 (6): 167–173. Russian (Нейфельд И.В., Кузнецова М.В., Жирняков А.И. и др. Роль эстрогенов в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в менопаузе. *Медико-фармацевтический журнал пульс.* 2021; 23 (6): 167–173). DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-6-167-173
12. Wang H., Li Y., Wang X. et al. Endogenous sex hormone levels and coronary heart disease risk in postmenopausal women: a meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2017. Vol. 24. № 6. P. 600–611. DOI 10.1177/2047487317693133
13. Guo C. L., Zhao G. A., Lin. F. et al. Estradiol promotes autophagy through the pten/akt signaling pathway to participate in coronary artery disease. *Chinese Journal of New Drugs.* 2019. Vol. 28. № 19. P. 2380–2386.
14. Harman S.M., Vittinghoff E., Brinton E.A., et al. Timing and duration of menopausal hormone treatment may affect cardiovascular outcomes. *Am J Med* 2011; 124 (3): 199–205.
15. Grady D., Herrington D., Bittner V., et al. HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288 (1): 49–57.
16. Wagner J., Clarkson T., StClair R. et al. Estrogen and progesterone therapy reduces low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgus monkeys. *J Clin Invest.* 1991; (88): 1995–2002.
17. 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):111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
18. Kotseva K., Wood D., De Bacquer D. et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23(6): 636–48. doi: 10.1177/2047487315569401
19. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. 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
20. Kuznetsov A.A., Mal. G. S. Coronary heart disease and chronic kidney disease: the possibilities of PCSK9 inhibitors

- 32 Кузнецов А. А. и др.
Динамика изменения уровня атерогенных липопротеинов и эстрогенов в процессе лекарственной коррекции...
doi: 10.24412/2311-1623-2022-35-23-32
-
- in the achievement of atherogenic lipoproteins target values. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022; 2 (7): 14–21. Russian [Кузнецов А.А., Маль Г.С. Ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек: возможности ингибиторов PCSK9 в достижении целевых значений атерогенных липопротеинов. *Инновационная медицина Кубани*. 2022; 2 (7): 14–21]. doi:10.35401/2541-9897-2022-25-2-14-21
21. Lakoski S. G., Lagace T. A., Cohen J. C., Horton J. D., Hobbs H. H. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; (94): 2537–2543.
 22. Baass A., Dubuc G., Tremblay M., Delvin E. E., O’Loughlin J., Levy E., Davignon J., Lambert M. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem*. 2009; (55): 1637–1645.
 23. Persson L, Henriksson P, Westerlund E, Hovatta O, Angelin B, Rudling M. Endogenous estrogens lower plasma PCSK9 and LDL cholesterol but not Lp(a) or bile acid synthesis in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; (32):810–814
 24. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A., Kuder J.F., Wang H., Liu T., Wasserman S.M., Sever P.S., Pedersen T.R., FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376 (18):1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
 25. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., Bhatt D.L., Bittner V.A., Diaz R., Edelberg J.M., Goodman S.G., Hanotin C., Harrington R.A., Jukema J.W., Lecorps G., Mahaffey K.W., Moryusef A., Pordy R., Quintero K., Roe M.T., Sasiela W.J., Tamby J.F., Tricoci P., White H.D., Zeiher A.M.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2097–2107.
 26. Stoekenbroek R.M., Hartgers M.L., Rutte R., et al. PCSK9 inhibitors in clinical practice: Delivering on the promise? *Atherosclerosis*. 2018; (270): 205–210. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.027
 27. Zafrir B., Jubran A. Lipid-lowering therapy with PCSK9-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
 28. Blokhina A.V., Ershova A.I., Limonova A.S., et al. PCSK9 inhibitors in clinical practice: experience of a specialized lipid center. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(6): 808–815. Russian [Блохина А.В., Ершова А.И., Лимонова А.С. и др. 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
 29. 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
 30. Rane P.B., Patel J., Harrison D. J., 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
 31. Beheshti S.O., Madsen C.M., Varbo A., Nordestgaard B.G. 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