

## ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО КОНТРОЛЯ ДИСЛИПИДЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

Смуглов Е. П., Глушко А. М., Гордиенко В. В.

*Кафедра внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия*

**Для корреспонденции:** Смуглов Евгений Павлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И.Вернадского», e-mail: e\_smuglov@mail.ru

**For correspondence:** Smuglov Evgeny Pavlovich, PhD, Associate Professor, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: e\_smuglov@mail.ru

### Information about authors:

**Smuglov E. P.**, <http://orcid.org/0000-0002-3797-3848>

**Glushko A. M.**, <http://orcid.org/0000-0003-0788-6003>

**Gordienko V. V.**, <http://orcid.org/0000-0002-4913-382X>

### РЕЗЮМЕ

Вопросам первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний уделяется огромное внимание, так как в настоящее время они по-прежнему занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности в общей популяции. Многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями доказана решающая роль дислипидемии в возникновении и прогрессировании атеросклероза, основного фактора риска ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний. Проведен анализ и обсуждение современных методов фармакологического лечения дислипидемий с позиций рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза 2019 года. Дана характеристика групп гиполипидемических препаратов и их место в лечении дислипидемии. Представлен новый класс гиполипидемических препаратов – ингибиторы PCSK9, имеющие высокую эффективность и безопасность по данным многоцентровых двойных слепых рандомизированных клинических исследований.

**Ключевые слова:** дислипидемия, сердечно-сосудистый риск, медикаментозный контроль, статины, ингибиторы PCSK9.

## THE POSSIBILITIES OF MODERN METHODS OF MEDICINAL CONTROL OF DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH DIFFERENT VARIANTS OF CARDIOVASCULAR RISK

Smuglov E. P., Glushko A. M., Gordienko V. V.

*Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia*

### SUMMARY

The issues of primary and secondary prevention of cardiovascular diseases are given great attention, since they still occupy a leading place in the structure of morbidity and mortality in the general population. Numerous randomized clinical studies have proven the crucial role of dyslipidemia in the occurrence and progression of atherosclerosis, the main risk factor for associated cardiovascular diseases. The analysis and discussion of modern methods of pharmacological treatment of dyslipidemias from the standpoint of the recommendations of the European Society of Cardiology and the European Society of Atherosclerosis 2019. The characteristics of lipid-lowering drug groups and their place in the treatment of dyslipidemia are given. A new class of hypolipidemic drugs – PCSK9 inhibitors with high efficacy and safety according to multicenter double-blind randomized clinical trials is presented.

**Key words:** dyslipidemia, cardiovascular risk, medicament control, statins, PCSK9 inhibitors.

Дислипидемия представляет собой гетерогенную группу липидных нарушений и рассматривается как один из наиболее важных компонентов при коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы, оказывающих непосредственное влияние на величину глобального сердечно-сосудистого риска. В данное время имеется достаточное количество убедительных доказательств [1; 2; 3; 4] о решающем значении атерогенных дислипидемий в развитии сердечно-сосудистых заболеваний,

обусловленных атеросклерозом, играющим большую роль в формировании прогноза у больных с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца, ишемическим инсультом, а также сахарным диабетом (СД), основными механизмами развития которых являются: повышение уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ), аполипопротеина В (апо В), а также снижение содержания липопротеинов вы-

сокой плотности (ЛПВП). Поэтому с целью минимизации риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) требуется внедрение новых, эффективных способов коррекции дислипидемий, руководствующихся принципом наиболее раннего, мощного и иногда агрессивного подхода к проведению гиполипидемических мероприятий. Так, метаанализ Cholesterol Treatment Trialists с включением 170 тыс. пациентов из 26 рандомизированных клинических исследований показал, что каждое снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается уменьшением общей смертности на 10% и риска ССО – на 22% [4]. В клиническом исследовании ASTEROID оправдано применение статинов в высоких дозах у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) с очень высоким кардиоваскулярным риском [5]. В данном исследовании 507 больных ИБС были разделены на 2 группы: получающие розувастатин в дозировке 40 мг/сутки в течение 2 лет и группа плацебо. В группе активной терапии уровень ХС ЛПНП снизился с 3.39 ммоль/л до 1.58 ммоль/л, что сопровождалось уменьшением средней величины стеноза с 35.7% до 34.5% по данным коронароангиографии и уменьшением объема атеромы на 14.7% по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования, таким образом, был доказан антипролиферативный эффект терапии статинами в высоких дозах и ограничение прогрессирования атеросклероза.

Однако, уже в этот период имелись доказательства эффективности и безопасности ещё более выраженного снижения ХС ЛПНП и в настоящее время не существует указаний на какой-либо “нижний предел” уровня ХС ЛПНП, после которого дальнейшее снижение риска, связанного с атеросклерозом, прекратится. В крупном международном исследовании IMPROVE-IT, завершившемся в 2015 году, изучалось влияние на прогноз более агрессивного снижения уровня ХС ЛПНП по сравнению с ранее рекомендованным целевым уровнем 1.8 ммоль/л у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) [6]. В исследование было включено 18 тыс. пациентов, которых рандомизировали в группу монотерапии (симвастатин 40-80 мг/сутки) и группу комбинированной терапии (симвастатин 40 мг/сутки + эзетимиб 10 мг/сутки). В группе монотерапии уровень ХС ЛПНП в среднем снизился с 2.44 ммоль/л до 1.81 ммоль/л, а в группе комбинированной терапии – с 2.44 ммоль/л до 1.39 ммоль/л. Частота ССО (внезапная сердечная смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт) в группе комбинированной терапии была на 6.4% ниже, чем в группе монотерапии симвастатином. Данные результаты подтверждают, что более значительное снижение уровня ХС ЛПНП в сравнении с целевым уровнем сопровождается ещё большим снижением риска ССО, и обосновывают необхо-

димость поиска новых возможностей коррекции дислипидемии, использование новых мишеней в снижении уровня ХС ЛПНП, применения комбинированной терапии, особенно у лиц с коморбидной патологией, у пациентов с непереносимостью статинов, невозможностью достижения целевого уровня ХС ЛПНП на фоне статинотерапии у пациентов с очень высоким кардиоваскулярным риском, а также у пациентов, страдающих семейными формами гиперхолестеринемии.

Учитывая вышесказанное, очень важно отметить то, что в соответствии с обновлёнными рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества атеросклероза (EAS) 2019 года по диагностике и лечению дислипидемий изменились целевые уровни ХС ЛПНП: для пациентов низкого риска целевой уровень составляет <3 ммоль/л, умеренного риска < 2.6 ммоль/л, высокого риска < 1.8 ммоль/л, очень высокого риска < 1.4 ммоль/л (в сравнении с предыдущими рекомендациями: для пациентов низкого и умеренного риска < 3 ммоль/л, высокого риска < 2.5 ммоль/л, очень высокого риска < 1.8 ммоль/л). Также необходимо указать на изменения в шкале SCORE: значение холестерина 8 ммоль/л исключено и добавлен возраст 70 лет.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время существует несколько групп гиполипидемических препаратов, различающихся по механизму действия и по влиянию на липидный спектр, особенности которых рассмотрим ниже.

Статины – наиболее эффективные и широко используемые средства, механизм действия которых заключается в ингибировании фермента 3-гидрокси-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) и подавлении синтеза холестерина: аторвастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин, флювастатин, розувастатин и питавастатин, являющийся новым мощным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы четвертого поколения, зарегистрированный в России в начале 2015 года. Вторым по выраженности гипохолестеринемического эффекта после питавастатина является розувастатин (гиполипидемический эффект 20-80 мг аторвастатина эквивалентен 5-20 мг розувастатина и 2-4 мг питавастатина). Следует отметить, что расширение сферы применения статинов обусловлено не только их гиполипидемической активностью и безопасностью применения, а также наличием ряда плеiotропных эффектов, не связанных с гиполипидемической активностью, среди которых: способность снижать перекисное окисление липидов, снижение уровня С-реактивного белка, повышение базальной и стимулируемой эндотелием продукции противовоспалительных, антитром-

ботических, антипролиферативных факторов и оксида азота. Однако, следует отметить, что при назначении статина с последующим титрованием дозы в первую очередь необходимо ориентироваться на переносимость и безопасность лечения, что особенно важно при достижении максимально переносимых суточных доз. Приблизительно у 1% больных отмечается синдром цитолиза - повышение уровня печёночных трансаминаз более, чем в 3 раза от верхней границы нормы, что требует отмены статина. Другими значимыми побочными эффектами при применении данной группы препаратов являются статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС): миалгия, статин-ассоциированная аутоиммунная миопатия, миозит и рабдомиолиз. Рабдомиолиз является наиболее агрессивной и тяжёлой формой САМС с развитием некроза скелетных мышц со значительным повышением уровня креатинфосфокиназы (более, чем в 10 раз верхней границы нормы), миоглобинемией, миоглобинурией, миоглобин-индуцированным острым повреждением почек [7; 8]. Розувастатин является гидрофильным статином, а питавастатин – с низкой степенью липофильности, благодаря чему они менее активно пенетрируют в скелетные мышцы и имеют значительно меньший риск развития САМС [8]. Риск развития рабдомиолиза существенно увеличивается с возрастом, а также при комбинации с фибратами, макролидами, азоловыми антимикотиками, антиаритмическими препаратами III класса (амиодароном), антагонистами медленных кальциевых каналов фенилалкиламинового и бензотиазепинового ряда (верапамил и дилтиазем). Однако, в этом плане питавастатин имеет преимущество перед всеми остальными представителями статинов благодаря своим метаболическим особенностям: изоферментная система цитохромов P450 принимает минимальное участие в его метаболизме, в основном, он подвергается лактонированию при помощи фермента уридинфосфат-глюкуронозилтрансферазы. Кроме того, опосредованный Р-гликопротеином транспорт не играет важной роли в распределении питавастатина, а сам питавастатин не ингибирует Р-гликопротеин, что обеспечивает низкую частоту взаимодействия с представителями других групп лекарственных препаратов, благодаря чему он лишён риска развития рабдомиолиза при комбинации с вышеуказанными группами лекарственных препаратов [9]. Также в настоящее время получены весомые доказательства связи статиновой терапии с развитием инсулинорезистентности и новых случаев сахарного диабета, поэтому Европейское агентство лекарственных средств приняло решение дополнить инструкцию информацией о риске повышения глюкозы натощак и гликозилированного гемоглобина. Питавастатин же не оказывает

отрицательного влияния на углеводный обмен, а, напротив, оказывает адипонектинзависимое антиатеросклеротическое действие при дислипидемии на фоне СД 2 типа [10; 11]. У 0.5-0.9% пациентов отмечаются головные боли, у 1% - боли в животе, запор и метеоризм. К факторам повышенного риска развития побочных эффектов относятся: возраст (особенно 75 лет и старше), женский пол, наличие почечной или печеночной недостаточности, гипотиреоз, злоупотребление алкоголем, курение, низкая масса тела, низкий уровень витамина D, употребление грейпфрутового сока [8].

Фибраты – препараты, усиливающие катаболизм триглицеридов путем активации рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом типа альфа (PPAR $\alpha$ ): фенофибрат, клофибрат, безафибрат, этофибрат, гемфиброзил. Интересно то, что одним из механизмов плеiotропных эффектов статинов является активация рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом типа гамма (PPAR $\gamma$ ), являющийся транскрипционным фактором, играющим важную роль в процессах утилизации глюкозы, и, соответственно, в развитии СД 2 типа, а также совместно с PPAR $\alpha$  при их активации усиливающий экспрессию аполипотеинов А-I и А-II, что приводит к увеличению образования ЛПВП, транспортирующих ХС в печень, где осуществляется его дальнейший катаболизм, и ускоряющий транспорт свободных жирных кислот в клетки с их дальнейшим окислением. Исходя из этого, одновременная активация PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$  (комбинация статина и фибрата) весьма эффективна у пациентов с дислипидемией при СД 2 типа [12], а также при абдоминальном ожирении [3]. Впервые в 2013 году на сессиях Американской ассоциации сердца был представлен новый препарат из данной группы К-877 (пемафибрат), изобретённый в Японии, на данный момент проходящий клинические испытания в России, показавший безопасное снижение уровня ТГ на более, чем 50% у 750 пациентов с гипертриглицеридемией [7]. Среди побочных эффектов, возникающих при применении фибратов следует отметить следующие: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, метеоризм (до 5%), повышение литогенности желчи и образование желчных камней (до 1%), развитие панкреатита (до 0.5%), сыпь, зуд, реакции фотосенсибилизации, крапивница (до 1%), умеренное повышение печёночных трансаминаз и билирубина (1-2%).

Важное место занимают препараты, препятствующие всасыванию липидов в кишечнике, подразделяющиеся на ингибиторы адсорбции холестерина (эзетимиб, часто использующийся в комбинации со статинами в дозировке 10 мг/сутки). Также необходимо упомянуть о препаратах, снижающих выработку ЛПНП и ТГ, включающих производные никотиновой кислоты (аципимокс,

эндурацин, никофураноза). Особое внимание необходимо уделить препаратам на основе омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (Омакор, Эйконол). Что касается последних, в соответствии с рекомендациями ESC/EAS 2019 года пациентам с гипертриглицеридемией (уровень ТГ > 1.7 ммоль/л) на фоне интенсивной статинотерапии рекомендуется назначение препаратов омега-3-полиненасыщенных жирных кислот с высоким содержанием этил-эйкозапентаеновой кислоты (Омакор) в дозировке 2000-4000 мг/сутки [1; 13]. При приёме данных препаратов накопление эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот угнетает этерификацию других жирных кислот (ЖК), увеличивается количество пероксисом бета-окисления ЖК и, таким образом, угнетается синтез ТГ. За счёт угнетения синтеза арахидоновой кислоты уменьшается содержание эйкозаноидов, в том числе тромбксана А<sub>2</sub>, что также положительно сказывается на реологических свойствах крови. В соответствии с результатами рандомизированного исследования REDUCE-IT (Снижение риска развития сердечно-сосудистых событий при применении эфира икозапента), представленных на конгрессе Американской Ассоциации Сердца в 2018 году в Чикаго, была доказана эффективность применения высокоочищенного и стойкого эфира икозапента (эфира этил-эйкозапентаеновой кислоты) в суточной дозировке 2000-4000 мг, зарегистрированного под торговым названием Васцепа (Vascepa) при выраженной гипертриглицеридемии или сохраняющейся гипертриглицеридемии на фоне статинотерапии максимально переносимыми дозами [11]. Среди нежелательных явлений, возникших примерно у 5% при проведении данного исследования были отмечены: периферические отёки, диспепсические явления, артралгии, орофарингеальная боль, аллергические реакции. Назначение фибратов (опять же в соответствии с рекомендациями ESC/EAS 2019 года) при сохраняющейся гипертриглицеридемии на фоне интенсивной статинотерапии считается нерациональным, тем более, что при комбинации большинства представителей статинов и фибратов, о чём уже говорилось ранее, повышается риск развития рабдомиолиза.

В последнее время появилась новая мишень в прицеле контроля уровня атерогенных липопротеидов. В этом плане привлекает внимание возможность ингибирования пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) [14; 15]. Этот фермент продуцируется гепатоцитами и энтероцитами. Известно, что при взаимодействии ЛПНП с рецептором к ЛПНП на мембране гепатоцита образуется комплекс, попадающий внутрь клетки, где ЛПНП метаболизируется, а рецептор возвращается на поверхность клетки. Взаимодействие PCSK9 с данными рецепторами приводит к

лизосомальной деградации последних, уменьшению числа активных рецепторов и повышению концентрации ЛПНП в плазме крови. С целью воздействовать на вышеописанный механизм был создан новый класс гиполипидемических препаратов – ингибиторы PCSK9, представляющие собой моноклональные человеческие антитела к данному белку [7]. Первый ингибитор PCSK9 эволокумаб был представлен в Нидерландах в 2013 г. Далее в 2015 г. эволокумаб, а также ещё один новый представитель данной группы алирокумаб были зарегистрированы в Европе и США. В России эволокумаб был зарегистрирован в 2016 г. под торговым названием “Репата” [7]. Доказательствами высокой эффективности и безопасности применения данной группы препаратов являются результаты 3 крупных международных многоцентровых двойных слепых рандомизированных исследований: FOURIER (Дальнейшее исследование сердечно-сосудистых исходов при ингибировании PCSK9 у людей с повышенным риском), GLAGOV (Глобальная оценка регрессии атеросклеротической бляшки с применением ингибитора PCSK9 по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования) и ODYSSEY OUTCOMES (Изучение влияния продолжительной терапии алирокумабом на частоту возникновения больших сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, внезапная сердечная смерть, а также нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации) у пациентов с перенесённым острым коронарным синдромом) [3; 5; 16; 17; 18].

Исследование FOURIER включало 27564 пациента со средним возрастом 62,5 года с установленными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) и дополнительными факторами риска, имеющих уровень ХС ЛПНП ≥ 1.8 ммоль/л на фоне терапии аторвастатином 20 мг и более в сочетании с эзетимибом (10 мг) либо без него. Эволокумаб назначался подкожно в дозировке 140 мг 1 раз/2 недели или в дозировке 420 мг 1 раз/месяц (по желанию пациента). Длительность исследования составила 2,2 года. При добавлении эволокумаба к имеющейся комбинации аторвастатин + эзетимиб произошло дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 59% или на 1.45 ммоль/л (с 2.4 ммоль/л до 0.78 ммоль/л в среднем). При этом риск развития инфаркта миокарда снизился на 27%, инсульта – на 21%, риск возникновения потребности в коронарной реваскуляризации – на 22%, общий риск смерти от ССО – на 15%.

В исследовании GLAGOV, включавшем 968 пациентов со средним возрастом 59,8 лет, получающих статинотерапию высокой (аторвастатин ≥ 40 мг, розувастатин ≥ 20 мг) или умеренной (симвастатин 80 мг) интенсивности добавление эволокумаба (420 мг/месяц подкожно) в течение 76 недель

приводило к достоверному снижению относительного объема атеросклеротической бляшки на 1% в сравнении с пациентами, получавшими базисную терапию статинами, и ее общего объема на 4.9 мм<sup>3</sup>, а также снижение уровня ХС ЛПНП в среднем на 1.46 ммоль/л или на 59.8%. Также следует отметить, что липидоснижающий эффект эволокумаба на протяжении всего исследования оставался стабильным.

В исследовании ODYSSEY OUTCOMES, проводившемся с ноября 2012 года по ноябрь 2017 года в 1315 исследовательских центрах в 57 странах мира, приняло участие 18924 пациента, у которых в течение последних 52 недель имела место экстренная госпитализация по поводу ОКС, в том числе 1109 пациентов – в Российской Федерации. В исследовании включались пациенты обоих полов в возрасте 40 лет и старше. Предварительно в течение 2-16 недель они получали высокоинтенсивную статинотерапию (аторвастатин в дозе 40-80 мг, розувастатин в дозе 20-40 мг) и в дальнейшем их рандомизировали для назначения алирокумаба или плацебо в дополнение к получаемой терапии при наличии по меньшей мере одного из следующих критериев: ХС ЛПНП  $\geq 1.81$  ммоль/л, apo B  $\geq 0.8$  г/л, ХС-не-ЛПВП  $\geq 2.59$  ммоль/л. Исходный уровень ХС ЛПНП составлял  $2.38 \pm 0.80$  ммоль/л. Рандомизацию проводили не ранее, чем через 4 недели после развития ОКС, при этом не включали пациентов, у которых планировалось проведение коронарной реваскуляризации после рандомизации, или она была выполнена менее чем за 2 недели до визита рандомизации. Пациенты, начиная с визита рандомизации, каждые 2 недели на протяжении всего периода лечения, медиана продолжительности которого составляла 2.8 года, получали алирокумаб в дозировке 75 мг путём подкожного введения либо плацебо. В случае сохраняющегося в течение первого месяца уровня ХС ЛПНП  $\geq 1.29$  ммоль/л производилось увеличение дозы алирокумаба без ведома сотрудников исследовательского центра и пациентов до 150 мг каждые 2 недели. Уже через 4 месяца уровень ХС ЛПНП в группе алирокумаба составил в среднем 1 ммоль/л (снижение на 62.7%) по сравнению с 2.4 ммоль/л в группе плацебо. Через 12 и 48 месяцев терапии снижение среднего уровня ХС ЛПНП составило 61,0% и 54,7%, соответственно. Постепенное уменьшение амплитуды снижения ХС ЛПНП к 48 месяцам, вероятно, было связано с влиянием нескольких факторов: преждевременного прекращения лечения частью пациентов, титрованием дозы в сторону уменьшения и слепым переводом на терапию плацебо, а также снижением эффекта от терапии статинами. Наконец, что касается анализа влияния терапии алирокумабом на частоту возникновения больших сердечно-сосудистых событий, было выявлено снижение относительного

риска возникновения больших сердечно-сосудистых событий на 24% (снижение абсолютного риска на 3,4%) по сравнению с группой плацебо. Также было отмечено снижение относительного риска смерти от любой причины – на 29% (снижение абсолютного риска 1,7%) по сравнению с группой плацебо. Однако не во всех случаях лечение проводилось в полном объёме. Причинами преждевременного прекращения лечения алирокумабом являлись следующие: реакция в месте инъекции (зуд, покраснение, отёк) – у 26 пациентов, а также ухудшение течения или развитие осложнений сахарного диабета отмечалось у 18,8% пациентов, исходно имеющих сахарный диабет (28.5%), и отклонения со стороны лабораторных показателей: повышение уровня аланинаминотрансферазы > 3 значений – у 2.3%, аспартатаминотрансферазы > 3 значений – у 0.7%, креатинфосфокиназы > 10 значений – у 0.5% пациентов. Появление антител к алирокумабу было выявлено у 0.7% пациентов, но их влияние на эффективность препарата представляется маловероятным. В целом, пациенты хорошо переносили длительную терапию алирокумабом.

В 2019 году впервые появилась информация о новом представителе в данной группе под названием инклизирин, который на данный момент проходит клинические испытания в США. Он представляет ещё больший интерес, так как значительно сокращается частота инъекций при его применении. В исследовании ORION, включающем в себя 1617 пациентов с АЗСС и имеющих уровень ХС ЛПНП  $\geq 1.8$  ммоль/л на фоне терапии статинами в максимально переносимых дозах, пациенты получали инклизирин в дозировке 300 мг подкожно, через 3 месяца, а затем каждые 6 месяцев. Уже на 180 суток было отмечено снижение уровня ХС ЛПНП на 42% [19].

Особенно актуален вопрос назначения ингибиторов PCSK9 в соответствии с рекомендациями ESC/EAS по применению ингибиторов PCSK9 у пациентов с АССЗ и семейной гиперхолестеринемией (версия 2017 года) у 3 категорий пациентов: 1) с подтвержденными АССЗ (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, периферический атеросклероз) и существенно повышенным уровнем ХС ЛПНП, несмотря на терапию статинами в максимально переносимых дозах (что может быть обусловлено как непереносимостью препаратов, так и мутацией генов, экспрессирующих ферменты, ответственных за транспорт статина и его метаболизм в печени, а также мутациями, приводящими к функциональному усилению PCSK9) в комбинации с эзетимибом; 2) с АССЗ, которые не переносят необходимые для достижения целевого уровня ХС ЛПНП дозы как минимум 3 различных препаратов из группы статинов; 3) с семейной гиперхолестеринемией без установленного клинического диагноза АССЗ, но

имеющих высокий или очень высокий риск ССО и значительно повышенный уровень ХС ЛПНП, несмотря на терапию статинами в максимально переносимых дозах в комбинации с эзетимибом. В связи с этим разработаны критерии для добавления ингибиторов PCSK9 у пациентов, страдающих АССЗ и получающих максимально переносимые дозы статинов: уровень ХС ЛПНП  $>2.6$  ммоль/л либо уровень ХС ЛПНП  $<2.6$ , но  $>1.8$  ммоль/л в сочетании с дополнительными факторами риска: семейная форма гиперхолестеринемии; СД с поражением органов-мишеней или артериальной гипертензией; распространённое поражение коронарных артерий или тяжелый мультифокальный атеросклероз, а также быстро прогрессирующий атеросклероз (повторные случаи ОКС и внеплановые коронарные реваскуляризации) [20].

Также, помимо ингибирования PCSK9, привлекает внимание ещё один перспективный метод гиполипидемической терапии, заключающийся в возможности ингибирования фермента аденозинтрифосфат-цитрат-лиазы (АТФ-цитрат-лиаза). В гепатоцитах, энтероцитах и адипоцитах наиболее активно протекает процесс биосинтеза жирных кислот и холестерина. Поступивший из митохондрий в цитозоль цитрат в этих клетках под действием фермента АТФ-цитрат-лиазы расщепляется до оксалоацетата и ацетил-коэнзима А, являющегося субстратом для синтеза холестерина и жирных кислот. Механизм действия нового лекарственного препарата под названием “бемпедоевая кислота” связан с ингибированием данного фермента, о чём уже упоминалось ранее. Начиная с 2018 года, было проведено 3 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, доказывающих клиническую эффективность и безопасность данного препарата, производящегося в пероральной форме [21]. В первом исследовании CLEAR Serenity была проверена эффективность бемпедоевой кислоты у пациентов с непереносимостью статинов. Пациенты в течение 6 месяцев ежедневно получали 180 мг бемпедоевой кислоты. В итоге были получены следующие результаты: снижение уровня ХС ЛПНП на 21%, а также снижение уровня С-реактивного протеина на 24%, что может рассматриваться как один из важных плеiotропных эффектов препарата. Во втором исследовании CLEAR Harmony препарат в аналогичной дозировке назначался пациентам, у которых не удавалось достичь целевых уровней ХС ЛПНП при приёме максимально переносимых доз статинов. При добавлении бемпедоевой кислоты к статинам удалось достичь дополнительно снижения уровня ХС ЛПНП на 35%. Наконец, в исследовании CLEAR Wisdom, проводившемся в течение 13 месяцев, участники которого характеризовались наличием высокого или очень высо-

кого кардиоваскулярного риска, изучалось влияние препарата на риск развития ССО. В итоге лишь у 2.7% пациентов возникли большие сердечно-сосудистые события по сравнению с 4.7% в группе плацебо, у 5.7% пациентов возникла потребность в коронарной реваскуляризации по сравнению с 7.8% в группе плацебо. На 2022 год планируется проведение исследования CLEAR Outcomes, в котором будут изучаться эффекты бемпедоевой кислоты на сердечно-сосудистую систему в долгосрочной перспективе.

Подводя итог, мы получаем следующую последовательность назначения гиполипидемических препаратов при условии, что инициальным препаратом был статин у пациента с коморбидной патологией и высоким или очень высоким кардиоваскулярным риском при отсутствии достижения целевого уровня ХС ЛПНП. Для усиления гиполипидемического эффекта рекомендована комбинация статина с ингибитором абсорбции холестерина в кишечнике эзетимибом. Далее при сохранении высокого уровня ХС ЛПНП, а также при наличии показаний, перечисленных выше, необходимо рассмотреть вопрос о назначении ингибитора PCSK9. При сохранении уровня  $\text{TG} \geq 1.7$  ммоль/л на фоне высокого или очень высокого риска ССО, особенно у лиц с сахарным диабетом 2 типа рекомендуется назначение этил-эйкозапентаеновой кислоты.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дислипидемия является актуальной проблемой в кардиологии на сегодняшний день и оказывает значительную роль в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у пациентов с коморбидной патологией и высокой степенью риска развития осложнений. Появление моноклональных антител к PCSK9 на фармакологическом рынке является перспективным методом медикаментозного контроля липидного профиля у таких больных. Ингибиторы PCSK9 предупреждают развитие серьёзных ССО и значительно замедляют прогрессирование болезни, в том числе на уровне патогенетических механизмов. С помощью данной группы препаратов были продемонстрированы эффективность и безопасность достижения значительно более низких уровней ХС ЛПНП. Однако, к сожалению, возникает другая проблема: широкое внедрение в клиническую практику ингибиторов PCSK9 ограничено в связи с ценовой доступностью препаратов и низкой приверженности к такому лечению. Поэтому, в настоящее время основным способом коррекции дислипидемий у данной группы пациентов в России остаётся адекватная терапия новыми представителями из группы статинов (питавастатин), а также их

комбинациями с представителями других групп гиполипидемических препаратов, в основном, с ингибиторами абсорбции холестерина (эзетимиб), препаратами омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (Омакор, Васцепа) и фибратами (фенофибрат).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Mach F, Baigent C., Catapano A. L., Koskinas K. C., Casula M., Badimon L. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019;40(37):27-38. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Catapano A. L., Graham L., DeBacker G., Wiklund O., Chapman M. J. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37(39):2999-3058.
3. Бубнова М. Г. Лечение атерогенных дислипидемий: современные принципы и новые возможности. *КардиоСоматика*. 2017;8(2):51-58.
4. Березин А. Е. Глобальная васкулярная протекция у пациентов с артериальной гипертензией и гиперлипидемией. *Украинский медицинский часопис*. 2013;4(96):53-58.
5. Карпов Ю. А. Эволокумаб и регрессия атеросклеротического поражения по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2017;2:2-8.
6. Bohula E. A., Wiviott S. D., Giugliano R. P., Blazing M. P., Park J. G. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2017;136:2440-2450.
7. Князева Ю. С., Тюренков И. Н. Рынок гиполипидемических средств: клиническая эффективность, критерии безопасности и перспективы применения новых лекарственных препаратов для лечения дислипидемий. *Ремедиум*. 2016;9:28-34.
8. Дядык А. И., Куглер Т. Е., Сулиман Ю. В., Зборовский С. Р., Здоховская И. И. Побочные эффекты статинов: механизмы развития, диагностика, профилактика и лечение. *Архив внутренней медицины*. 2018; 8(4): 266-276. doi:10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276.
9. Аронов Д. М., Бубнова М. Г. Клиническая эффективность питавастатина. *КардиоСоматика*. 2018;9(1):17-25.
10. Gupta M., Tummala R., Ghosh R. K. An update on pharmacotherapies in diabetic dyslipidemia. *Progress in cardiovascular disease*. 2019;19:33-62.
11. Budoff M., Brent Muhlestein J., Le V. T. Effect of Vascepa (icosapent ethyl) on progression of coronary atherosclerosis on patients with elevated triglycerides (200-499 mg/dL) on statin therapy: rationale and design of the EVAPORATE study. *Clinical Cardiology*. 2018;41:13-19.
12. Elam M. B., Ginsberg H. N., Lovato L. C. ACCORDION Study Investigators. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes. *JAMA Cardiology*. 2017;2:370-380.
13. Cosentino F., Grant P. J., Aboyans V., Bailey C. J., Ceriello A., Delgado V. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular disease developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019;40(37):21-23. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
14. Журавлева М. В., Кокушкин К. А., Прокофьев А. Б., Сереброва С. Ю., Кукушкин Г. В., Лазарева Н. Б. Ингибиторы PCSK9 в реальной клинической практике: кому, когда и как? *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(3):31-40.
15. Auer J., Berent R. Alirocumab as add-on therapy to statins: current evidence and clinical potential. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2018;12(7):191-202.
16. Giugliano R. P., Pedersen T. R., Park J. G., De Ferrari G. M., Gaciong Z. A., Ceska R. FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390:1962-1971.
17. Карпов Ю. А. Ингибиторы PCSK9 в улучшении прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: данные исследования ODYSSEY OUTCOMES. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(6):922-934. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-922-934.
18. Schwartz G. G., Steg P. G., Szarek M. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097-2107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
19. Topline ORION-11: Inclisiran Scores on All End Points. August 26, 2019. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/917254>.
20. Wilson P. W. F., Polonsky T. S., Miedema M. D. Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(24):3210-3227.
21. Ray K. K., Bays H. E., Catapano A. L., Lalwani N. D. CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *New*

## REFERENCES

1. Mach F, Baigent C., Catapano A. L., Koskinas K. C., Casula M., Badimon L. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; 40(37): 27-38. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Catapano A. L., Graham L., DeBacker G., Wiklund O., Chapman M. J. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37(39):2999-3058.
3. Bubnova M. G. Lechenie aterogennyh dislipidemij: sovremennye principy i novye vozmozhnosti. *CardioSomatika*. 2017;8(2):51-58. (In Russ)
4. Berezin A. E. Global'naja vaskuljarnaja protekcija u pacientov s arterial'noj gipertenziej i giperlipidemiej. *Ukrainskij medicinskij chasopis*. 2013;4(96):53-58. (In Russ)
5. Karpov Yu. A. Evolokumab i regressija ateroskleroticheskogo porazhenija po dannym vnutrisosudistogo ul'trazvukovogo issledovanija koronarnyh arterij. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2017;2:2-8. (In Russ)
6. Bohula E. A., Wiviott S. D., Giugliano R. P., Blazing M. P., Park J. G. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2017;136:2440-2450.
7. Knjazeva Yu. S., Tjurenkov I. N. Rynok gipolipidemicheskikh sredstv: klinicheskaja effektivnost', kriterii bezopasnosti i perspektivy primenenija novyh lekarstvennyh preparatov dlja lechenija dislipidemij. *Remedium*. 2016;9:28-34. (In Russ)
8. Djadyk A. I., Kugler T. E., Suliman Yu. V., Zborovskij S. R., Zdihovskaja I. I. Pobochnye jeffekty statinov: mehanizmy razvitija, diagnostika, profilaktika i lechenie. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2018; 8(4): 266-276. doi:10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276. (In Russ)
9. Aronov D. M., Bubnova M. G. Klinicheskaja jeffektivnost' pitavastatina. *CardioSomatika*. 2018;9(1):17-25. (In Russ).
10. Gupta M., Tummala R., Ghosh R. K. An update on pharmacotherapies in diabetic dyslipidemia. *Progress in cardiovascular disease*. 2019;19: 33-62.
11. Budoff M., Brent Muhlestein J., Le V. T. Effect of Vascepa (icosapent ethyl) on progression of coronary atherosclerosis on patients with elevated triglycerides (200-499 mg/dL) on statin therapy: rationale and design of the EVAPORATE study. *Clinical Cardiology*. 2018;41:13-19.
12. Elam M. B., Ginsberg H. N., Lovato L. C. ACCORDION Study Investigators. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes. *JAMA Cardiology*. 2017;2:370-380.
13. Cosentino F., Grant P. J., Aboyans V., Bailey C. J., Ceriello A., Delgado V. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular disease developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019;40(37):21-23. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
14. Zhuravleva M. V., Kokushkin K. A., Prokof'ev A. B., Serebrova S. Ju., Kukushkin G. V., Lazareva N. B. Ingibitory PCSK9 v real'noj klinicheskoy praktike: komu, kogda i kak? *Kardiologija: novosti, mnenija, obuchenie*. 2018; 6(3): 31-40. (In Russ).
15. Auer J., Berent R. Alirocumab as add-on therapy to statins: current evidence and clinical potential. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2018;12(7):191-202.
16. Giugliano R. P., Pedersen T. R., Park J. G., De Ferrari G. M., Gaciong Z. A., Ceska R. FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390:1962-1971.
17. Karpov Yu. A. Ingibitory PCSK9 v uluchshenii prognoza u pacientov posle ostrogo koronarnogo sindroma: dannye issledovanija ODYSSEY OUTCOMES. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. 2018;14(6):922-934. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-922-934. (In Russ).
18. Schwartz G. G., Steg P. G., Szarek M. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097-2107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
19. Topline ORION-11: Inclisiran Scores on All End Points. August 26, 2019. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/917254>.
20. Wilson P. W. F., Polonsky T. S., Miedema M. D. Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(24):3210-3227.
21. Ray K. K., Bays H. E., Catapano A. L., Lalwani N. D. CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(11):1022-1032. doi:10.1056/NEJMoa1803917.