

Лечение атерогенных дислипидемий: современные принципы и новые возможности

М.Г.Бубнова[✉]

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины»
Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3
✉mbubnova@gnicpm.ru

В обзоре представлены основные положения современных рекомендаций европейских и американских сообществ по диагностике и лечению атерогенных дислипидемий. Приведены доказательства важности снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности как ключевого фактора развития сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, и первичной цели гиполипидемической терапии. Обозначены нерешенные проблемы терапии статинами. Представлена характеристика нового класса гиполипидемических препаратов – ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). Обсуждены результаты первых крупных исследований с ингибитором PCSK9 эволюкумаб, позволившие сформулировать основные показания к назначению этой группы препаратов в клинической практике.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, гиполипидемическая терапия, статины, ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9, эволюкумаб.

Для цитирования: Бубнова М.Г. Лечение атерогенных дислипидемий: современные принципы и новые возможности. CardioСоматика. 2017; 8 (2): 51–58.

Treatment of atherogenic dyslipidemia: modern principles and new possibilities

M.G.Bubnova[✉]

National Medical Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation.
101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3
✉mbubnova@gnicpm.ru

The review presents the main provisions of the current recommendations of the European and American communities on the diagnosis and treatment of atherogenic dyslipidemia. Evidence of the importance of reducing the level of low-density lipoprotein cholesterol as a key factor in the development of cardiovascular diseases caused by atherosclerosis and the primary goal of lipid lowering therapy are given. Unresolved problems of statin therapy are indicated. A characteristic of a new class of lipid-lowering drugs is the inhibitors of the subtilisin/kexin type 9 proprotein convertase (PCSK9). The results of the first large studies with the PCSK9 inhibitor evoloucumab were discussed, which allowed to formulate the main indications for the prescription of this group of drugs in clinical practice.

Key words: cardiovascular risk, lipid-lowering therapy, statins, inhibitors of subtilisin/kexin-type proprotein convertase 9, evoloucumab.

For citation: Bubnova M.G. Treatment of atherogenic dyslipidemia: modern principles and new possibilities. Cardiosomatics. 2017; 8 (2): 51–58.

К настоящему времени накоплено достаточное количество убедительных доказательств о главенствующей роли атерогенных дислипидемий в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленных атеросклерозом [1, 2]. В контексте развития этих заболеваний наибольшее внимание уделяется липопротеидам низкой плотности (ЛПНП), поскольку они являются основными переносчиками холестерина (ХС) в организме человека и играют ключевую роль в развитии атеросклероза. От общего уровня атерогенных липопротеидов (ЛП) крови содержание частиц ЛПНП составляет более 75%, а оставшиеся 25% представлены ЛП, богатыми триглицеридами (ТГ).

В эпидемиологических работах рост смертности от ССЗ атеросклеротического генеза (ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда) показан в странах с повышенными уровнями ХС ЛПНП у населения [3]. Клинические исследования с гиполипидемическими вмешательствами немедикаментозного и медикаментозного характера стали фундаментом для формирования современных международных реко-

мендаций по контролю уровня липидов и ЛП в крови и ярким свидетельством доминирования липидной теории атеросклероза и клинического подхода «чем ниже уровень ХС ЛПНП, тем лучше» [4–7].

В крупном метаанализе СТГ (Cholesterol Treatment Trialists) с включением 170 тыс. пациентов из 26 рандомизированных клинических исследований (РКИ) показано, что каждое снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л на терапии статинами сопряжено с уменьшением всех случаев смертности на 10%, смерти от ишемической болезни сердца – на 20%, риска основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – на 23% и инсульта – на 17% [8]. Генетические исследования, в том числе с «менделевской рандомизацией», значительно расширили границы доказательной базы об атерогенной роли ХС ЛПНП [9]. Так, у лиц с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) вследствие генетического дефекта или дисфункции рецептора к ЛПНП (ЛПНП-рецептора) гепатоцитов, приводящих к очень высокой концентрации ХС ЛПНП (и частиц ЛПНП) в плазме крови, развивается ранний атеросклероз. V.Ference и соавт. продемонстрировали, что

у лиц с генетически обусловленным низким уровнем ХС ЛПНП (например, мутацией генов проконвертазы PCSK9 rs2479409, транспортеров ABCG5/8 rs4299376 и др.) в течение всей жизни риск развития ССЗ ниже, чем у пациентов, получавших статины [10].

Сегодня очевидно, что добиться снижения риска развития ССО можно через разные механизмы, влияющие на абсорбцию ХС в кишечнике, экспрессию ЛПНП-рецепторов, синтез частиц ЛПНП или их удаление из кровотока. Метаанализ 49 исследований с включением 312 175 пациентов и 39 645 больших сердечно-сосудистых событий продемонстрировал, что снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л посредством 9 разных видов гиполипидемической терапии обеспечивает снижение риска ССО на 20–25% [11]. Более выраженное снижение ХС ЛПНП, например на 2–3 ммоль/л, может привести к снижению относительного риска (ОР) развития сердечно-сосудистых событий на 40–50%. Данные исследований с «менделевской рандомизацией» также подтверждают клиническую пользу от снижения уровня ХС ЛПНП независимо от механизма достижения такого положительного эффекта [1].

Снижение абсолютного риска развития сердечно-сосудистых событий у пациента на фоне гиполипидемической терапии будет зависеть от исходной величины сердечно-сосудистого риска (ССР), концентрации ХС ЛПНП до начала приема препаратов, процента снижения ХС ЛПНП в процессе наблюдения и длительности лечения. По данным РКИ и исследований с «менделевской рандомизацией» снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л на терапии статинами приводило к уменьшению абсолютного риска развития сердечно-сосудистых событий, обусловленных атеросклерозом, в течение 1-го года на ~10%, 2-го – на ~16% и 3-го – на ~20% [12]. Каждый последующий год приема статинов пациентом добавлял 1,5% снижения абсолютного риска развития ССО. Исследования с применением внутрикоронарного ультразвука показали, что на фоне приема статинов прогресс объема атеромы можно приостановить при достижении у пациента уровня ХС ЛПНП ~1,8 ммоль/л [13, 14].

Первостепенной задачей современной стратегии профилактики ССЗ должны быть эффективное снижение концентрации ХС ЛПНП в плазме крови у населения и дальнейшее поддержание ее на более низком уровне в течение всей жизни. Несмотря на предпринятые усилия, ССЗ по-прежнему остаются ведущей причиной смертности: в Европе ежегодно от них умирают 4 млн человек [15]. Россия имеет высокие показатели сердечно-сосудистой смертности (≥ 450 на 100 тыс. для мужчин или ≥ 350 на 100 тыс. для женщин, согласно статистике Всемирной организации здравоохранения в 2012 г.) и относится к странам высокого ССР.

Международные рекомендации, принятые в последние годы, представляют четкие алгоритмы по контролю атерогенных дислипидемий. Для грамотного управления атерогенными дислипидемиями с целью достижения конечных целей профилактики ССЗ в клинической практике необходимо:

- знать показания к назначению гиполипидемических препаратов, особенно в особых группах пациентов;
- определить первичные и вторичные цели назначения гиполипидемической терапии;
- установить целевые уровни ХС ЛПНП и других ЛП в соответствии с величиной ССР;
- ранжировать гиполипидемические препараты с учетом характера атерогенных дислипидемий;

- понимать схему мониторинга безопасности гиполипидемической терапии.

Положение 1. Согласно Рекомендациям по диагностике и лечению дислипидемии, изданным Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейским обществом атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS) в 2016 г., при инициации гиполипидемической терапии рекомендуется оценивать ССР по системе SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation), особенно у пациентов старше 40 лет при отсутствии ССЗ, хронической болезни почек или СГХС, т.е. в первичной профилактике.

Положение 2. Пациенты с доказанными ССЗ, страдающие сахарным диабетом типа 1 или 2, имеющие хроническую болезнь почек или очень высокий уровень отдельных факторов риска, автоматически относятся к группам очень высокого или высокого ССР и нуждаются в активной коррекции всех факторов риска.

Положение 3. Определение уровня ХС ЛПНП следует рассматривать как первичную цель анализа липидного спектра крови для оценки ССР, диагностики липидных нарушений и их лечения, скрининга пациентов на гиполипидемическую терапию. Для характеристики дислипидемии определения уровня общего ХС недостаточно (оно используется только при вычислении ССР по системе SCORE). Уровень ХС ЛП высокой плотности (ЛПВП), являющийся независимым фактором риска в развитии ССЗ, включен в электронную версию SCORE (HeartScore) для улучшения оценки ССР. Внедряемый в клиническую практику показатель ХС не-ЛПВП отражает общее количество атерогенных ЛП, включая ЛП(а) и ЛП, богатые ТГ, и хорошо соотносится с уровнем аполипопротеина В (АпоВ). Содержание ХС не-ЛПВП рассчитывается по формуле: уровень общего ХС – концентрация ХС ЛПВП. Особенно полезно это делать при высоких ТГ.

Положение 4. ХС ЛПНП – первичная цель лечения атерогенных дислипидемий. Целевые уровни ХС ЛПНП соотносятся с величиной конкретного ССР пациента (см. таблицу). Связь между снижением уровня ХС ЛПНП и уменьшением ССР прямолинейная. Уровень ХС не-ЛПВП рассматривается как вторичная цель терапии у лиц с гипертриглицеридемией, сахарным диабетом и метаболическим синдромом. Цель ХС не-ЛПВП калькулируется как цель ХС ЛПНП + 0,8 ммоль/л (т.е. при очень высоком ССР – менее 2,6 ммоль/л и при высоком ССР – менее 3,4 ммоль/л). Когда это возможно, в качестве вторичной цели гиполипидемической терапии определяется концентрация АпоВ – белка атерогенных ЛП. Концентрация ТГ >1,7 ммоль/л, а также уровень ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин не являются целью гиполипидемической терапии, но указывают на повышенный ССР пациента.

Положение 5. Статины, контролирующие эндогенный синтез ХС в организме человека посредством ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы, – 1-я линия лечения атерогенных дислипидемий и достижения цели ХС ЛПНП у большинства пациентов. Снижение уровня ХС ЛПНП на статинах является дозозависимым. Современные данные метаанализов подтверждают, что клиническая польза статинов не зависит от типа статина, но определяется степенью снижения ХС ЛПНП. Однако следует помнить, что гипохолестеринемическая активность разных статинов различается. Современная тенденция профилактики ССЗ через коррекцию ХС

Рекомендации по целевому уровню ХС ЛПНП		
Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Пациент очень высокого ССР: ХС ЛПНП как цель терапии <1,8 ммоль/л или снижение на ≥50%, если ХС ЛПНП в пределах 1,8–3,5 ммоль/л	I	B
Пациент высокого ССР: ХС ЛПНП <2,6 ммоль/л или снижение на ≥50%, если ХС ЛПНП в пределах 2,6–5,2 ммоль/л	I	B
Пациент низкого или умеренного ССР: ХС ЛПНП <3,0 ммоль/л	IIa	C

ЛПНП – это назначение статина в высокой или максимально переносимой дозе (класс рекомендаций I, уровень доказательств A). При непереносимости статинов назначается эзетимиб или секвестранты желчных кислот (класс IIa, уровень C).

Статины в интенсивном режиме вне зависимости от исходной концентрации ХС ЛПНП (при отсутствии противопоказаний или истории их непереносимости) и на длительный срок должны назначаться пациентам очень высокого ССР (например, при остром коронарном синдроме, реваскуляризации миокарда, перенесенном ишемическом инсульте или транзиторной ишемической атаке, атеросклеротических поражениях периферических артерий). У пациентов с нарушениями функции печени или почек, пожилых людей из-за коморбидных состояний и изменений фармакокинетики лекарств, а также при потенциально нежелательных взаимодействиях с сопутствующей терапией лечение статинами необходимо начинать с низких доз и постепенно титровать до рекомендуемой цели. Данные об эффективности статинов в возрасте 80–85 лет ограничены.

Согласно последним европейским рекомендациям (2016 г.) статины рассматриваются в качестве препаратов 1-й линии также у пациентов с высоким ССР и гипертриглицеридемией (при уровне ТГ >2,3 ммоль/л) или низким уровнем ХС ЛПВП.

Безопасность статинов. В целом терапия статинами безопасна, не приводит (как ошибочно принято считать) к повышенному риску развития патологии печени в связи с возможным повышением активности аспартат- и аланинаминотрансфераз, не провоцирует развитие онкологических заболеваний, болезни Альцгеймера, геморрагического инсульта, панкреатита, клинически значимого снижения уровня тестостерона и других половых гормонов [16–18].

Нерешенные вопросы статинотерапии

Исследование EUROASPIRE IV показало, что в странах Европы в реальной клинической практике 71% мужчин и 80% женщин очень высокого ССР не достигали рекомендуемого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л даже на высокоинтенсивной терапии статинами [19]. В России этот показатель еще ниже и составляет, по данным исследования DYSIS, 88% [20].

Главными причинами высокой распространенности выраженной гиперхолестеринемии являются недостаточная эффективность назначаемой гиполипидемической терапии, в том числе из-за ее непереносимости, и низкая приверженность пациентов терапии. Плохой ответ на терапию статинами в клинических исследованиях также объясняется мутацией генов, кодирующих метаболизм ХС, транспорт статина и его метаболизм в печени [21].

Проблема непереносимости статинов стала активно обсуждаться на фоне получения убедительных доказательств целесообразности снижать ХС ЛПНП как можно ниже, по крайней мере у пациентов очень высокого ССР. По данным исследования J.Graham и соавт., у пациентов с непереносимостью статинов

(n=5190) при сравнении с группой контроля (n=15 570) на фоне более высоких концентраций ХС ЛПНП имелся более высокий риск повторной реваскуляризации миокарда и нефатальных ССО, при этом достоверно более высокой была и стоимость оказываемой им медицинской помощи (разница между группами составляла 1433 дол. США, $p < 0,0001$, а у пациентов с острым коронарным синдромом – 7236 дол. США, $p = 0,004$) [22].

Прекращению приема статинов (до 75% в течение 2 лет) чаще содействует развитие именно мышечных симптомов [23]. В РКИ развитии миопатий, ассоциированных с приемом статинов и сопровождающихся заметным повышением уровня креатинфосфокиназы более чем в 10 раз относительно верхнего значения, – это редкий, но серьезный побочный эффект статинов, встречающийся у 1 на 10 тыс. пациентов в год в зависимости от вида статина, его дозы и сопутствующих факторов риска [24]. Данные регистров свидетельствуют о наличии мышечных симптомов, связанных с приемом статинов, на фоне нормальной или несколько повышенной активности скорости клубочковой фильтрации у 7–29% пациентов [25].

Положение 6. При отсутствии достижения цели ХС ЛПНП у пациента необходимо переходить к комбинированной терапии, обеспечивающей контроль уровня ХС ЛПНП через действия на различные механизмы. Для усиления гипохолестеринемического действия рекомендуют комбинацию статина с эзетимибом. У пациентов очень высокого ССР при сохранении высокого уровня ХС ЛПНП, несмотря на терапию максимальной дозой статина в комбинации с эзетимибом, следует рассмотреть назначение ингибитора пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). При сохранении уровня ТГ >2,3 ммоль/л и высокого ССР на терапии статинами рекомендуется присоединение фенофибрата. Фибраты эффективны и в повышении концентрации ХС ЛПВП, особенно это заметно у лиц с сахарным диабетом типа 2.

Положение 7. Для получения максимальной клинической пользы от снижения ХС важно не только достигать рекомендуемых для пациентов целевых значений ХС ЛПНП, длительно (пожизненно) принимать статины, но и как можно раньше инициировать гиполипидемическую терапию. Длительное поддержание низкого уровня ХС ЛПНП с целью отсрочки развития ССЗ имеет большую значимость, чем фармакологическое его моделирование у пациента уже с манифестированной болезнью. Данные анализа Фремингемской когорты показали, что даже умеренное повышение ХС ЛПНП в течение 11–20 лет приводило к 4-кратному увеличению риска развития ССЗ в сравнении с лицами, имеющими нормальный уровень ХС ЛПНП до 55 лет.

Сохранение низкой концентрации ХС ЛПНП в течение более длительного периода (в перспективе в течение жизни), чем в типичных клинических исследованиях (в среднем 5 лет), обеспечит большее снижение риска развития ССЗ, чем соотношение: 1%

снижения ХС ЛПНП дает 1% уменьшения риска развития ишемической болезни сердца. Поэтому поиск и внедрение в клиническую практику эффективных и безопасных гиполипидемических препаратов остается актуальной задачей, поскольку это может привести к более значимому снижению показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Новые возможности контроля атерогенных дислипидемий: фокус на эволокумаб

Ингибиторы PCSK9 – это новый и перспективный класс гиполипидемических препаратов. PCSK9 относится к семейству сериновых протеаз. Первые французские исследователи в 2003 г. установили, что определенные мутации в гене, кодирующем PCSK9, вызывают одну из форм аутосомно-доминантной СГХС [26]. Мутации белка PCSK9, повышающие его функцию, приводят к увеличению активности PCSK9 и ХС ЛПНП в крови, что клинически проявляется развитием СГХС, а при мутациях, ассоциированных с подавлением функции PCSK9, напротив, отмечается снижение уровня ХС ЛПНП и риска развития ССЗ на 50–86% [27–29].

PCSK9 играет важную роль в гомеостазе и метаболизме ХС ЛПНП. Проконвертаза PCSK9 преимущественно синтезируется в печени, затем попадает в кровотоки и связывается с ЛПНП-рецепторами. При повышенной активности PCSK9 не происходит возврата ЛПНП-рецепторов, рециркулирующих по маршруту эндоплазматического ретикулума – поверхность гепатоцита, из-за их активного разрушения при участии PCSK9. В таких условиях замедляется выведение из кровотока частиц ЛПНП печенью и, следовательно, их концентрация в плазме крови увеличивается. Ингибирование PCSK9, напротив, «выключает» проконвертазу из процесса регуляции метаболизма ХС ЛПНП, что увеличивает количество ЛПНП-рецепторов на поверхности гепатоцитов, а значит, снижает уровень ХС ЛПНП в крови. Этот эффект не зависит от того, получает пациент статины или нет. Напротив, известно, что терапия статинами повышает экспрессию не только ЛПНП-рецепторов на поверхности гепатоцитов, но и PCSK9 через активацию белка, регулирующего стеролсвязывающие элементы 2-го типа (SREBP) в условиях низкой внутриклеточной концентрации ХС в ответ на прием статинов. Можно полагать, что увеличение экспрессии PCSK9 ограничивает терапевтический эффект статинов и степень снижения уровня ХС ЛПНП [30, 31].

В настоящее время уточняется роль PCSK9 в метаболизме ТГ. У лиц без ожирения уровень PCSK9 в плазме крови ассоциируется с концентрацией ТГ и ЛП, богатых ТГ [32, 33]. В исследованиях на мышах установлена роль PCSK9 в продукции эндогенных ТГ в печени, хотя клеточные механизмы такого влияния не ясны. Проясняется роль PCSK9 в продукции кишечных ЛП, богатых ТГ, образующихся постпрандиально (после приема пищи). При отсутствии белка PCSK9 секреция АпоВ-48 в кишечнике и уровень постпрандиальной гипертриглицеридемии у мышей снижаются [34].

Сегодня наибольшую распространенность получил подход, связанный с блокированием PCSK9 при помощи специфических человеческих моноклональных антител. В США, Европе и России зарегистрировано 2 препарата новой группы: эволокумаб и алиркумаб.

Эволокумаб – первый ингибитор PCSK9, одобренный к клиническому применению и представляю-

щий собой полностью человеческий моноклональный иммуноглобулин G2-лямбда с молекулярной массой 141,8 кДа. В программах клинических исследований с применением эволокумаба приняли участие более 35 тыс. пациентов. Высокая гиполипидемическая активность и безопасность препарата продемонстрированы у широкого круга пациентов: умеренного, высокого и очень высокого ССР, с непереносимостью статинов, а также у пациентов с СГХС.

Эволокумаб – инновационное мощное гиполипидемическое средство, которое дает аддитивный эффект при комбинации со статинами и/или эзетимибом, характеризуется широким терапевтическим диапазоном и обеспечивает низкую частоту нежелательных явлений, преимущественно легкой степени выраженности. Эволокумаб в комбинации со статинами дополнительно снижает уровень ХС ЛПНП на 75% по сравнению с монотерапией статинами, при этом 94% пациентов достигают цели ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л [35]. Эволокумаб, обладая широким спектром действия, снижает уровни ТГ до 30%, АпоВ – до 59%, ЛП(а) – до 36% и ХС не-ЛПВП – до 65%.

Стабильность гиполипидемического эффекта в виде стойкого достижения низкого уровня ХС ЛПНП хорошо показана в открытом исследовании OSLER-1, в котором наблюдение за пациентами, получавшими эволокумаб, продолжалось 4 года: через год снижение ХС ЛПНП составляло 61% от исходного и через 4 года – 57% [36]. Такой результат доказывает стабильность фармакокинетики препарата при отсутствии у него иммуногенности (не было ни одного случая образования нейтрализующих антител к эволокумабу при 4-летнем наблюдении, как и по данным остальных клинических исследований эволокумаба).

Результаты исследований с эволокумабом

Международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) включало 27 564 пациентов (средний возраст 62,5 года) с ССЗ (в анамнезе – инфаркт миокарда, негеморрагический инсульт, гемодинамически значимый атеросклероз периферических артерий) и дополнительным 1 фактором риска и более, имеющих уровень ХС ЛПНП ≥ 1,8 ммоль/л (или ХС не-ЛПВП ≥ 2,6 ммоль/л) на терапии аторвастатином в дозе 20 мг и более (или другим статином в эквивалентной дозе) в сочетании с эзетимибом или без него. В исследовании 69,2% пациентов получали интенсивную и 30,4% – умеренно интенсивную терапию статинами, 5,2% пациентов дополнительно к статинам принимали эзетимиб. Эволокумаб назначался подкожно в дозе 140 мг 1 раз в 2 нед или в дозе 420 мг 1 раз в месяц (на выбор пациента). Медиана наблюдения составила 2,2 года [37]. Первичная комбинированная точка включала сердечно-сосудистую смертность, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализацию из-за нестабильной стенокардии или реваскуляризацию миокарда, ключевая вторичная точка – сердечно-сосудистую смертность, инфаркт миокарда или инсульт.

При присоединении к статину (± эзетимиб) эволокумаба произошло дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 59% (или 1,45 ммоль/л), т.е. с 2,4 ммоль/л до 0,78 ммоль/л ($p < 0,001$). Это сопровождалось дополнительным благоприятным влиянием эволокумаба на сердечно-сосудистые события: ОР развития первичной комбинированной точки уменьшился на 15% (ОР 0,85; 95% доверительный ин-

тервал – ДИ 0,79–0,92; $p < 0,001$), а ключевой вторичной точки – на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,73–0,88; $p < 0,001$). При этом риск развития инфаркта миокарда снизился на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,65–0,82; $p < 0,001$), инсульта – на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,95; $p = 0,01$) и потребности в коронарной реваскуляризации – на 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,71–0,86; $p < 0,001$). Важно отметить достоверное нарастание позитивного клинического эффекта препарата в ходе увеличения периода лечения им пациента, что доказывает необходимость длительного его приема.

В исследовании GLAGOV (Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound), включавшем 968 пациентов (средний возраст 59,8 года), добавление эволокумаба (420 мг в месяц подкожно) к статинам (против терапии только статинами) в течение 76 нед приводило к достоверному снижению относительного объема атеросклеротической бляшки (PAV) на 1% (95% ДИ от -1,8 до -0,64%; $p < 0,001$) и ее общего объема (TAV) на 4,9 мм³ (95% ДИ от -7,3 до -2,5 мм³; $p < 0,001$) [38]. На эволокумабе был достигнут низкий уровень ХС ЛПНП 0,95 ммоль/л против 2,4 ммоль/л в группе контроля. Регресс PAV встречался у 64,3% пациентов на эволокумабе против 47,3% на плацебо ($p < 0,001$) и регресс TAV у 61,5% и 48,0% соответственно ($p < 0,001$). Следует отметить, что в группе эволокумаба терапию статинами высокой (атовастатин ≥ 40 мг, розувастатин ≥ 20 мг) и умеренной интенсивности (симвастатин 80 мг) получили 57,9%, а в группе контроля – 59,9%; остальные принимали статинотерапию умеренной интенсивности; эзетимиб был добавлен к терапии статинами у 2,1% и 2,1% пациентов соответственно.

Итак, результаты двух крупных международных многоцентровых исследований FOURIER и GLAGOV показали, что ингибитор PCSK9 эволокумаб, назначаемый на вершине максимально переносимой терапии статинами, очень эффективен в иницировании регресса атеромы и предотвращении появления серьезных ССО. Важно подчеркнуть, что такие убедительные доказательства были получены у очень хорошо леченных пациентов.

Переносимость эволокумаба

В исследовании FOURIER показана высокая безопасность эволокумаба. Профиль побочных эффектов был сбалансирован между группами эволокумаба и контроля за исключением редких реакций в месте инъекции (2,1% и 1,6% соответственно). Число пациентов, прекративших прием препаратов из-за побочных эффектов, составило 1,6% на эволокумабе и 1,5% на плацебо.

В исследовании EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects), в которое вошли 1972 пациента из исследования FOURIER, проводился анализ нейрокогнитивной функции. Показано, что терапия эволокумабом не приводила к ухудшению нейрокогнитивной функции во всем диапазоне достигнутых уровней ХС ЛПНП, включая уровень менее 0,65 ммоль/л [39].

Ингибиторы PCSK9: рекомендации

Ингибиторы PCSK9 впервые вошли в клинические рекомендации европейских сообществ (EAS/ESC) по диагностике и лечению дислипидемии и американских сообществ (Американского колледжа кардиологов и Национальной липидной ассоциации – National Lipid Association, NLA) по роли нестатинной тера-

пии в управлении ССЗ в 2016 г. [5, 7]. В 2016 г. также вышел Консенсус EAS/ESC по применению ингибиторов PCSK9 у пациентов очень высокого ССР, а в 2017 г. – Рекомендации экспертов NLA по назначению ингибиторов PCSK9 взрослым пациентам [40, 41]. В связи с опубликованием положительных результатов двух крупных исследований с препаратом эволокумаб – клинического исследования FOURIER и ангиографического исследования GLAGOV – в рекомендациях экспертов NLA 2017 г. уже были сняты некоторые ограничения, ранее обозначенные при назначении ингибиторов PCSK9. Кроме того, были представлены результаты исследования EBBINGHAUS по безопасности влияния эволокумаба на когнитивную функцию [37–39].

По мнению Совета экспертов российских сообществ – Национального общества по изучению атеросклероза, Российского кардиологического общества и Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, назначение ингибиторов PCSK9 (на примере эволокумаба) следует соотносить с классом рекомендаций IIa и уровнем доказательств B [42], поскольку доказано, что эволокумаб у пациентов очень высокого ССР снижает риск развития основных ССО (в одинаковой степени в возрасте старше и моложе 65 лет), уменьшает степень атеросклеротического поражения коронарных артерий и не вызывает нарушений нейрокогнитивной функции при длительном применении.

Результаты исследований, выполненных с эволокумабом, укрепили базу доказательств о ключевой роли ЛПНП в развитии атеросклероза и показали, что связь между снижением уровня ХС ЛПНП и уменьшением риска ССО или прогрессирования атеромы прослеживается до наименьших значений ХС ЛПНП. Эти данные вновь обострили важный вопрос: какой минимальный уровень циркулирующего ХС ЛПНП следует достигать в процессе гиполипидемической терапии с целью достижения максимального профилактического эффекта? Известно, что физиологический уровень ХС ЛПНП составляет ~0,5–1,0 ммоль/л (20–40 мг/дл) и типичен для новорожденных и млекопитающих с низким риском развития атеросклероза [43, 44].

После завершения первых исследований с эволокумабом мы шагнули в фазу осознания полученных положительных результатов и задумались над проблемой их успешного транслирования в реальную клиническую практику. Каким пациентам следует иницировать терапию ингибиторами PCSK9 (эволокумабом) [41, 42]:

- пациентам очень высокого ССР, у которых на фоне максимально переносимой терапии статинами в сочетании с эзетимибом или без него уровень ХС ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л (**класс IIa, уровень B**);
- пациентам очень высокого ССР, у которых на фоне максимальной дозы статина в сочетании с эзетимибом или без него происходит быстрое прогрессирование ССЗ, обусловленного атеросклерозом (т.е. развитие в течение ≤ 5 лет ССО), вне зависимости от уровня ХС ЛПНП (**класс IIb, уровень C**);
- пациентам с гетерозиготной СГХС без клинических проявлений заболевания, обусловленного атеросклерозом, у которых на фоне максимально переносимой терапии статинами в сочетании с эзетимибом или без него уровень ХС ЛПНП $> 2,5$ ммоль/л (**класс IIb, уровень C**);
- всем пациентам с гомозиготной СГХС (**класс IIb, уровень C**).

Лечение посредством ингибиторов PCSK9 следует рассматривать у пациентов с высоким уровнем ЛП(а), пациентам очень высокого ССР при непереносимости статинов, требующим дополнительного снижения ХС ЛПНП, несмотря на использование другой гиполипидемической терапии. Важно понимать, что назначение ингибиторов PCSK9 оправдано при отсутствии у пациента адекватного ответа (достижения целевого уровня ХС ЛПНП и максимально возможного снижения риска ССО) на комбинированной терапии «статины ± эзетимиб».

Заключение

Таким образом, назначение ингибиторов PCSK9, прежде всего пациентам очень высокого ССР, предупреждает развитие серьезных ССО и приостанавливает прогрессирование болезни, в том числе на уровне патогенетических механизмов формирования атеромы и ее осложнений. Широкому внедрению в реальную клиническую практику этого нового класса препаратов препятствуют в первую очередь факторы, связанные с системой здравоохранения и ценовой доступностью этих препаратов для пациентов. Устранение существующих барьеров позволит существенно улучшить качество медицинской помощи пациентам, имеющим очень высокую вероятность развития сердечно-сосудистых событий, несмотря на весь арсенал принимаемых современных препаратов (статинов, антиагрегантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов ангиотензиновых рецепторов, β-адреноблокаторов) и высокотехнологичных методов лечения (чрескожных коронарных вмешательств, хирургических операций на сосудах сердца). Особо остро стоит проблема раннего назначения ингибиторов PCSK9 пациентам с генетическими нарушениями в системе транспорта ХС, у которых атеросклероз и его осложнения проявляются слишком рано.

Литература/References

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
2. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 1 – Full Report. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 129–69.
3. Keys A, Menotti A, Aravanis C et al. Seven Countries Study. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984; 13 (2): 141–54.
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81.
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ebw272
6. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889–934.
7. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 92–125.
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
9. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM et al; UCLEB Consortium. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015; 36: 539–50.
10. Ference BA, Yoo W, Alesh I et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2631–9.
11. Silverman MG, Ference BA, Im K et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 1289–97.
12. Collins R, Reith C, Emberson J et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532–61.
13. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–65.
14. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2078–87.
15. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015; 36: 2696–705.
16. McGuinness B, O'Hare J, Craig D. et al. Cochrane review on 'Statins for the treatment of dementia'. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28 (2): 119–26.
17. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a metaanalysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43 (8): 2149–56.
18. Cai X, Tian Y, Wu T. et al. The role of statins in erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2014; 16 (3): 461–6.
19. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D et al, on behalf of the EUROASPIRE Investigators. 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.
20. Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутунов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2012; 4: 70–8. / Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutunov G.P. i dr. Sokhraniayushchiesya narusheniya pokazatelei lipidnogo spektra u patsientov s dislipidemiyei, poluchayushchih statiny, v realnoy klinicheskoy praktike v Rossiyskoy Federatsii (rossiyskaya chast issledovaniya DYSIS). *Kardiovask. terapiya i profilaktika*. 2012; 4: 70–8. [in Russian]
21. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell* 2015; 161: 161–72.
22. Graham JH, Sanchez RJ, Saseen JJ et al. Clinical and economic consequences of statin intolerance in the United States: Results from an integrated health system. *J Clin Lipidol* 2017; 11: 70–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2016.10.003>
23. Chodick G, Shalev V, Gerber Y et al. Longterm persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel. *Clin Ther* 2008; 30: 2167–79.

24. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97: 52C–60C.
25. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA et al. The National Lipid Association's Muscle Safety Expert P. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8: S58–S71.
26. Abifadel M, Varret M, Rabes JP et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154–6.
27. Abifadel M, Varret M, Rabee JD et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264–7.
28. Saavedra YG, Dufour R, Davignon J, Baass A. PCSK9 R46L, lower LDL, and cardiovascular disease risk in familial hypercholesterolemia: a cross-sectional cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 2700–5.
29. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264–72.
30. Urban D, Pöss J, Böhm M, Laufs U. Targetting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1401–8.
31. Rashid S, Curtis DE, Garuti R et al. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking PCSK9. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 5374–9.
32. Kwakernaak AJ, Lambert G, Dullaart RP. Plasma proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 is predominantly related to intermediate density lipoproteins. *Clin Biochem* 2014; 47: 679–82.
33. Sullivan S, Fabbrini E, Horton JD et al. Lack of a relationship between plasma PCSK9 concentrations and hepatic lipoprotein kinetics in obese people. *Transl Res* 2011; 158: 302–6.
34. Le May C, Kourimate S, Langhi C et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 null mice are protected from postprandial triglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 684–90.
35. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1870–82.
36. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol* 2017. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0747
37. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
38. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients. The GLA-GOV randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 2373–84.
39. Gugliano RP, Mach F, Zavitz K et al. Primary results of EBBINGHAUS, a cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial. American College of Cardiology 2017 Scientific Sessions; March 18, 2017; Washington DC. Abstract 17-LB-16161-AC.
40. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M et al. European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2016. pii: ehw480.
41. Orringer CE, Jacobson TA, Saseen JJ et al. Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2017. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2017.05.001>.
42. Бойцов СА, Карпов ЮА, Ежов МВ. и др. Результаты клинического исследования FOURIER, новые возможности лечения пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Рос. кардиол. журн.* 2017; 5: 85–90. / Boitsov SA, Karpov YuA, Ezbov MV. i dr. Rezultaty klinicheskogo issledovaniia FOURIER, novye vozmozhnosti lecheniia patsientov ochen vysokogo serdechno-sosudistogo riska. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2017; 5: 85–90. [in Russian]
43. Descamps OS, Bruniaux M, Guilmot PF et al. Lipoprotein concentrations in newborns are associated with allelic variations in their mothers. *Atherosclerosis* 2004; 172: 287–98.
44. Chapman MJ. Animal lipoproteins: chemistry, structure, and comparative aspects. *J Lipid Res* 1980; 21: 789–853.

Сведения об авторе

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лаб. профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ НМИЦ ГМ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

———— * ————