



# Эффективность и безопасность применения алирокумаба в реальной клинической практике

В.А. Корнева<sup>✉</sup>, Т.Ю. Кузнецова, И.С. Скопец, Н.Н. Везикова

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить результаты двухлетнего применения ингибитора PCSK9 алирокумаба.

**Материалы и методы.** Группу наблюдения составили 27 пациентов (17 человек с семейной гиперхолестеринемией и 10 пациентов, перенесших инфаркт миокарда), средний возраст – 53,4±4,3 года, мужчин – 70,3%, длительность наблюдения – от 1 до 2,5 года, 18 (66,6%) пациентов получали терапию более 2 лет. Так, 19 пациентов получали алирокумаб в дозе 75 мг/мл 1 раз в 2 нед, 8 – в дозе 150 мг/мл 1 раз в 2 нед. До начала терапии большинство получали максимально переносимую терапию статинами, 10 человек – терапию статинами в сочетании с эзетимибом, 3 пациента – монотерапию эзетимибом из-за непереносимости статинов. Целевыми уровнями холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) считали для пациентов очень высокого риска менее 1,4 ммоль/л, высокого риска – менее 1,8 ммоль/л, экстремального риска – менее 1 ммоль/л.

**Результаты.** Снижение ХС ЛНП на терапии алирокумабом 58%; целевые уровни ХС ЛНП достигнуты у 77,8%. Уровень снижения ХС ЛНП менее 50%, несмотря на увеличение дозы алирокумаба до 150 мг, отмечен только в 7,4% случаев. Пациенты, потребовавшие перевода на большую дозу препарата, относились к категории очень высокого риска и характеризовались более высоким уровнем ХС и ХС ЛНП, большей частотой встречаемости ишемической болезни сердца, преобладанием мультифокального атеросклеротического поражения. Уровень снижения липопротеидов (а) составил 24,3% к 3-му месяцу терапии, 29,7% – к 6–12-му месяцу. Дестабилизации течения ишемической болезни сердца, новых случаев острого нарушения мозгового кровообращения и транзиторных ишемических атак не зарегистрировано. Для терапии алирокумабом характерны высокая приверженность и хорошая переносимость с отсутствием побочных реакций, в том числе и местного характера.

**Заключение.** Включение в схему лечения алирокумаба способствовало стабильному течению ИБС, достижению ассоциированных с атеросклерозом целевых показателей ХС ЛНП у 77,8% пациентов, не сопровождалось побочными эффектами в течение двухлетней терапии.

**Ключевые слова:** гиполипидемическая терапия, алирокумаб, ингибиторы PCSK9, сердечно-сосудистый риск

**Для цитирования:** Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Скопец И.С., Везикова Н.Н. Эффективность и безопасность применения алирокумаба в реальной клинической практике. Терапевтический архив. 2022;94(12):1401–1406. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201991

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Efficacy and safety of the use of alirocumab in real clinical practice

Viktoria A. Korneva<sup>✉</sup>, Tatiana Yu. Kuznetsova, Inga S. Scopets, Natalia N. Vezikova

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

## Abstract

**Aim.** To evaluate the results of two-year use of alirocumab in Karelia Republic.

**Materials and methods.** The observation group consisted of 27 patients (17 patients with familial hypercholesterolemia, 10 patients with the history of myocardial infarction), mean age 53.4±4.3 years, 70.3% men, follow-up duration from one year to 2.5 years, 18 (66.6%) patients received therapy for more than 2 years. 19 patients received alirocumab at a dose of 75 mg/ml once every 2 weeks, eight – at a dose of 150 mg/ml once every 2 weeks. Before the start of therapy, the majority received maximally tolerated statin therapy, 10 patients received statin therapy in combination with ezetemibe, 3 patients received ezetemibe monotherapy due to statin intolerance. The target levels of LDL cholesterol were considered for very high risk patients less than 1.4 mmol/L, high risk – less than 1.8 mmol/L, extreme risk – less than 1 mmol/L.

**Results.** The reduction of LDL on therapy with alirocumab was 58%; target levels of LDL were achieved in 77.8%. The level of decrease in LDL cholesterol less than 50% was noted only in 7.4% of cases. Patients requiring a large dose of the drug were classified as very high risk, had higher cholesterol and LDL-C levels. The level of Lp(a) decrease on 29.7% by 6–12 months. No destabilization of coronary heart disease, new cases of stroke were registered.

**Conclusion.** The inclusion of alirocumab in the treatment regimen contributed to the stable course of atherosclerosis-associated diseases, the achievement of LDL cholesterol targets in 77.8% of patients, was not accompanied by side effects during 2.5 years therapy.

**Keywords:** hypolipidemic therapy, alirocumab, inhibitor PCSK9, high cardiovascular risk

**For citation:** Korneva VA, Kuznetsova TYu, Scopets IS, Vezikova NN. Efficacy and safety of the use of alirocumab in real clinical practice. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(12):1401–1406. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201991

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Корнева Виктория Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии, физиотриии, инфекционных болезней и эпидемиологии. Тел.: +7(921)454-82-28; e-mail: vikkorneva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2231-46956

Кузнецова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. факультетской терапии, физиотриии, инфекционных болезней и эпидемиологии. ORCID: 0000-0002-6654-1382

Скопец Инга Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии. ORCID: 0000-0002-5157-5547

Везикова Наталья Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии. ORCID: 0000-0002-8901-3363

<sup>✉</sup>Viktoria A. Korneva. E-mail: vikkorneva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2231-4695

Tatiana Yu. Kuznetsova. ORCID: 0000-0002-6654-1382

Inga S. Scopets. ORCID: 0000-0002-5157-5547

Natalia N. Vezikova. ORCID: 0000-0002-8901-3363

Дислипидемия – один из основных факторов риска развития и неблагоприятного прогноза заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, в связи с чем ее коррекция и достижение целевых показателей липидного спектра в зависимости от категории риска чрезвычайно важны. В 2020 г. принят VII пересмотр отечественных рекомендаций по дислипидемиям [1]. Предыдущая – VI – версия рекомендаций принята сравнительно недавно (2017 г.). Основными предпосылками для принятия новых рекомендаций явились Европейские рекомендации 2019 г., отразившие принципиально новые позиции по целевым уровням липидов и липопротеидов крови, оценке сердечно-сосудистого риска, появились новые подходы к лечению дислипидемий, включая использование моноклональных антител к PCSK9; изменились подходы к терапии дислипидемий у разных категорий пациентов (лиц с сахарным диабетом – СД, семейной гиперхолестеринемией, пожилых, женщин и др.) [2, 3].

Основным положением новых рекомендаций является изменение подходов к оценке категории риска. Так, если раньше ориентировались преимущественно на шкалу SCORE при первичной оценке сердечно-сосудистого риска, то теперь рекомендовано использовать ультразвуковую доплерографию сонных артерий либо мультиспиральную компьютерную томографию с целью оценки коронарного кальция. Шкала SCORE также претерпела изменения: появилась группа пациентов старше 65 лет (до 70 лет). Максимальный уровень общего холестерина (ОХС) с 8 ммоль/л заменен на 7 ммоль/л. Введен дополнительный риск-фактор атеросклероза – показатель липопротеида (а) – ЛП(а), при этом если в Европейских рекомендациях целевой уровень этого показателя <50 мг/дл, то в российских <30 мг/дл.

В новых рекомендациях изменен целевой уровень показателей липидного спектра у разных категорий сердечно-сосудистого риска. Так, для категорий очень высокого риска установлено целевое значение <1,4 ммоль/л вместо 1,8 ммоль/л. Выделена категория экстремального риска, где целевой холестерин (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) обозначен еще ниже – менее 1 ммоль/л [2, 3].

Введение более низких целевых уровней ХС ЛНП и расширение групп пациентов, относящихся к категориям экстремального и очень высокого риска, предъявляет особые требования к гиполипидемической терапии. Изменение целевых уровней ХС ЛНП основывается на результатах, полученных в последних рандомизированных клинических исследованиях FOURIER и ODYSSEY-OUTCOMES [4, 5]. В этих исследованиях анализировался эффект подключения ингибиторов PCSK9 (алирокумаба и эволокумаба) к интенсивной терапии статинами больных с высоким сердечно-сосудистым риском и острым коронарным синдромом (ОКС). Исследования показали наряду с выраженным снижением ХС ЛНП (в ряде случаев до уровня ниже 1 ммоль/л) дополнительное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений.

Исследование DA VINCI четко обозначило возможности оптимизации управлением уровнем ХС ЛНП в повседневной практике. Показано, что у каждого 5-го пациента, перенесшего инфаркт миокарда (ИМ), развивается неблагоприятное событие в течение ближайшего года. Примерно 4 из 5 пациентов с очень высоким риском, вероятно, потребуются комбинированная терапия ингибиторами PCSK9 для достижения целевых уровней, возможно, без этапа

эзетимиба [6]. Изменения последовательности комбинированной терапии внесены в рекомендации по ОКС и семейной гиперхолестеринемии (СГХС).

Алирокумаб (Пралуэнт) является полностью человеческим моноклональным антителом (иммуноглобулин G1), обладающим высоким сродством и специфичностью к PCSK9. Алирокумаб ингибирует связывание циркулирующего в крови PCSK9 с рецепторами ЛНП на поверхности гепатоцитов, что приводит к увеличению количества этих рецепторов и активному выведению циркулирующих ЛНП из системного кровотока. Поскольку рецепторы ЛНП также связывают богатые триглицеридами (ТГ) ремнантные липопротеиды очень низкой плотности и липопротеиды промежуточной плотности, алирокумаб может снижать уровни аполипопротеина В, ХС липопротеидов, не являющихся липопротеидами высокой плотности (ЛВП), и ТГ.\*

Однако опыт практического применения данной группы препаратов в течение длительного времени в настоящее время представлен недостаточно полно.

**Цель** – оценить результаты применения ингибитора PCSK9 алирокумаба в течение 2,5 года.

### Материалы и методы

Группу наблюдения составили 27 пациентов, получающих алирокумаб, длительность наблюдения – от 1 до 2,5 года, 18 (66,6%) пациентов получали терапию более 2 лет; 19 (70,3%) пациентов получали алирокумаб в дозе 75 мг/мл 1 раз в 2 нед, 8 (29,6%) – в дозе 150 мг/мл 1 раз в 2 нед. Средний возраст пациентов – 53,4±4,3 года, мужчин – 19 (70,3%). В группу включены 17 (62,9%) пациентов с СГХС и 17 (62,9%) пациентов, перенесших ИМ. До начала терапии алирокумабом 14 (51,8%) пациентов получали интенсивную терапию статинами, эквивалентную розувастатину, в дозе 20–40 мг/сут, 5 (18,5%) пациентов получали интенсивную терапию статинами в сочетании с эзетимибом, 5 (18,5%) пациентов получали терапию статинами умеренной интенсивности в сочетании с эзетимибом; 3 (11,1%) пациента получали монотерапию эзетимибом из-за непереносимости статинов (развитие мышечной симптоматики, подтвержденной лабораторными показателями, у 1 пациентки диагностирован рабдомиолиз).

К категории экстремального риска относился 1 (3,7%) пациент, 16 (59,3%) – к категории очень высокого риска, 10 (37%) – к категории высокого риска. Категории риска определялись согласно отечественным рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [1].

Безопасность гиполипидемической терапии оценивалась на основании клинических данных и лабораторных показателей, таких как уровни трансаминаз, общего билирубина, креатинина и глюкозы крови. Для контроля эффективности и безопасности проводилась оценка показателей липидного спектра, уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, глюкозы, ЛП(а) через 3, 6, 12 и 18 мес, 24 и 36 мес. Кроме лабораторных тестов выполнялась электрокардиография и оценивалась клиническая картина. Критериями неблагоприятного исхода считали развитие ОКС, острого нарушения мозгового кровообращения, транзиторных ишемических атак, проведение реваскуляризации миокарда, сердечно-сосудистую смерть. Критериями оценки эф-

\*Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пралуэнт. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=72fb3609-34cf-40e6-b158-50d388a4d0d8&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=72fb3609-34cf-40e6-b158-50d388a4d0d8&t=) [State Register of Medicines. Instructions for medical use of drug Praluent. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=72fb3609-34cf-40e6-b158-50d388a4d0d8&t=.2018](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=72fb3609-34cf-40e6-b158-50d388a4d0d8&t=.2018) (in Russian)].

**Таблица 1. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии алирокумабом****Table 1. Dynamics of laboratory indicators against the backdrop of alirocumab therapy**

Лабораторные показатели	Исходно	3 мес (n=27)	6 мес (n=27)	1 год (n=27)	1,5 года (n=20)	2 года (n=18)	2,5 года (n=18)
ОХС, ммоль/л	6,7±0,3	2,8±0,3	2,7±0,14	2,7±0,2	2,8±0,6	2,9±0,5	2,9±0,4
ХС ЛНП, ммоль/л	4,7±0,3	1,8±0,9	1,7±0,8	1,9±0,5	2,0±0,3	2,0±0,4	1,95±0,7
ХС ЛВП, ммоль/л	0,97±0,06	1,0±0,03	1,0±0,03	0,99±0,04	1,1±0,02	0,98±0,08	0,99±0,02
ТГ, ммоль/л	1,98±0,09	1,7±0,04	1,85±0,03	1,87±0,02	1,82±0,04	1,85±0,07	1,89±0,03
ЛП(а), г/л	0,37±0,03	0,28±0,04	0,26±0,05	0,26±0,04	0,27±0,08	0,27±0,05	0,27±0,09
Креатинин, мкмоль/л	86,4±3,5	84,7±4,2	85,6±5,1	85,4±6,2	83,2±7,1	84,1±6,9	86,1±4,3
АЛТ, МЕ/л	27,9±0,2	28,5±0,4	29,0±0,7	28,3±0,5	28,7±0,6	25,4±0,8	26,4±0,9
АСТ, МЕ/л	29±0,7	28±0,6	27,3±0,8	29,3±0,5	28,7±0,4	27,8±0,3	28,4±0,5
Глюкоза мкмоль/л	4,8±0,9	4,7±1,1	4,5±0,9	4,6±0,7	4,8±0,3	4,6±0,9	4,8±0,7

фективности считали отсутствие вышеуказанных клинических проявлений, долю пациентов, достигших целевого ХС ЛНП, а также снижение уровня ЛП(а).

Целевыми уровнями показателей липидного спектра считали: для пациентов очень высокого риска ХС ЛНП менее 1,4 ммоль/л, высокого риска – менее 1,8 ммоль/л, для пациентов экстремального риска – менее 1 ммоль/л [1]. Проведенное исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписывали информированное согласие перед включением в исследование.

Статистический анализ включал методы описательной статистики, в том числе расчет средних значений, стандартных отклонений и ошибок среднего для числовых показателей, а также вычисление абсолютной (*n*) и относительной частоты для показателей категориального и бинарного типа. Проверка гипотезы о статистической достоверности различия средних значений двух групп проводилась с помощью критерия Стьюдента. Для проверки гипотезы о статистической значимости различия встречаемости отмеченных клинических характеристик пациентов использовались непараметрические критерии  $\chi^2$  и в случае абсолютной частоты менее 5 – точный критерий Фишера. Уровень значимости  $\alpha$  для принятия гипотезы о статистической значимости различия установлен равным 0,05. Результаты статистической обработки данных представлены в виде «среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего» для числовых показателей либо в виде «*n* (%)» для показателей категориального и бинарного типов. Все расчеты выполнены средствами программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

## Результаты

Динамика лабораторных показателей (средние величины) на фоне терапии алирокумабом представлена в табл. 1. Как видно из представленной таблицы, уже через 3 мес терапии алирокумабом показатели липидного спектра (ОХС, ХС ЛНП) значительно снижались и оставались стабильно низкими в течение дальнейшего наблюдения, мало менялись средние показатели ХС ЛВП и ТГ, и, что также важно, лабораторные показатели безопасности терапии оставались неизменными.

Нами проведено сравнение групп пациентов, получающих терапию алирокумабом в разной дозе: 75 и 150 мг 1 раз в 2 нед (данные представлены в табл. 2). В подгруппе пациентов, получающих 75 мг, 1 (5,3%) человек относился к категории экстремального риска, 8 (42,1%) – к катего-

рии очень высокого риска и 10 (52,6%) – к высокому риску. В подгруппе пациентов, получающих 150 мг препарата, 8 (100%) относились к категории очень высокого риска, что вдвое выше, чем в группе, получающей меньшую дозу препарата, – 11 (57,8%),  $p=0,03$ .

В группе пациентов, потребовавших применения больших доз, число курящих, пациентов с СД 2-го типа и число мужчин достоверно не различалось по сравнению с пациентами, у которых оказалось эффективно применение препарата в меньшей дозе. Средний возраст также сходный в обеих подгруппах пациентов. В подгруппе пациентов, получающих алирокумаб в дозе 150 мг, выше оказался уровень ОХС, составив, соответственно,  $7,65\pm 1,4$  по сравнению с  $6,1\pm 1,3$  ммоль/л ( $p=0,01$ ), уровень ХС ЛНП составил  $5,9\pm 1,1$  ммоль/л по сравнению с  $4,1\pm 0,9$  ммоль/л ( $p=0,0002$ ), также отмечены значительные различия по уровню ХС ЛВП:  $0,92\pm 0,04$  ммоль/л по сравнению с  $1,0\pm 0,03$  ммоль/л ( $p<0,01$ ).

Выявлено достоверно большее число пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) – 8 (100%) – по сравнению с лицами, получающими алирокумаб в дозе 75 мг, – 11 (57,8%),  $p=0,03$ , также в 2 раза выше число пациентов, перенесших острый ИМ (ОИМ) в анамнезе, – 5 (62,5%) по сравнению с 7 (36,8%), однако различия не достоверны, что, вероятно, обусловлено размером выборки; и с реваскуляризацией в анамнезе – 7 (87,5%) по сравнению с 8 (42,1%),  $p=0,03$ . Число пациентов с избыточной массой тела в 1,6 раза выше, однако различия не достоверны. Также в 2 раза выше оказалось число пациентов с мультифокальным атеросклерозом: у 6 (31,6%) пациентов, получающих 75 мг алирокумаба, по сравнению с 5 (62,5%),  $p=0,143$ .

Кроме того, пациенты, получающие 150 мг, характеризовались более высоким уровнем креатинина –  $97,1\pm 6,8$  мкмоль/л по сравнению с  $80,5\pm 8,7$  мкмоль/л,  $p<0,0001$ . Число пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 в 2 раза выше среди лиц, получающих дозу 150 мг: 7 (87,5%) по сравнению с 8 (42,1%),  $p=0,03$ . Наблюдалось большее число пациентов с повышенным уровнем ЛП(а): выявлено у 4 (50%) по сравнению с 7 (36,8%).

Целевые уровни показателей липидного спектра не достигнуты у 2 (10,5%) пациентов, получающих 75 мг алирокумаба, и у 4 (50%) в подгруппе пациентов, получающих 150 мг. Это связано с тем, что у 3 пациентов из данной подгруппы отмечались непереносимость статинов и у 1 – невозможность применения максимальных доз статинов. В подгруппе пациентов, получающих 75 мг алирокумаба, у 2 пациентов отмечалось несоблюдение режима статинотерапии (1 пациент) и самостоятельная отмена Эзетрола (1 пациент).

В целом у 21 (77,8%) пациента на фоне комбинированной терапии, включающей алирокумаб, отмечалось достижение целевых показателей липидного спектра, у 6 (22,2%) пациентов они не достигнуты. Причины недостижения целевых показателей липидного спектра: в 2 случаях (7,4%) – снижение приверженности терапии статинами и Эзетролом, у 3 (11,1%) – непереносимость статинов, у 1 (3,7%) – невозможность применения максимальных доз статинов.

В среднем снижение уровня ХС ЛНП у пациентов после присоединения алирокумаба составило 58%, при этом через 3 мес – на 61,7%, через 6 мес – на 63,8%, через 12 мес – 60,6%, через 1,5–2 года – на 57,4%, через 2,5 года – на 58,5%.

Уровень ЛП(а) на фоне терапии алирокумабом снижался через 3 мес терапии на 24,3%, к 6 мес достигался максимум снижения – 29,7%, далее показатель оставался стабильным через год терапии, через 1,5 года составлял 27%, в последующем отмечалось незначительное колебание показателя ЛП(а).

Однако у 2 (7,4%) пациентов, несмотря на перевод на дозу 150 мг, снижение исходного уровня ЛНП оказалось менее 50%, составив 38,3%. Возможной причиной подобной реакции у 1 пациента мог быть повышенный уровень ЛП(а) – он составил 2,02 г/л. У обоих пациентов выявлено снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Дестабилизации течения ИБС (развитие ОКС), а также новых случаев острого нарушения мозгового кровообращения и транзиторных ишемических атак не зарегистрировано.

Ни один из пациентов за время наблюдения терапию алирокумабом не прекратил, побочных эффектов, в том числе и местного характера, не отмечено. Один (3,5%) пациент, находившийся на терапии алирокумабом в дозе 150 мг/мл 1 раз в 2 нед, умер вследствие COVID-19-ассоциированной пневмонии.

Таким образом, в реальной практике терапия алирокумабом хорошо переносилась, отсутствовали побочные реакции, в том числе местного характера, а также отмечалась высокая приверженность лечению.

## Обсуждение

В настоящее время не вызывает сомнений, что ХС ЛНП является важным фактором, определяющим развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Последний пересмотр отечественных и европейских рекомендаций по дислипидемиям ставит достаточно жесткие целевые уровни ХС ЛНП для пациентов высокого, очень высокого и, особенно, экстремального риска. Достижение таких уровней возможно только при применении препаратов, имеющих достаточно мощный гиполипидемический потенциал, а зачастую с помощью комбинации гиполипидемических средств.

Терапия алирокумабом, по данным исследования ODYSSEY OUTCOMES, способствовала снижению ХС ЛНП (после исключения пациентов, прервавших преждевременно терапию) по сравнению с плацебо на 62,7% – через 4 мес, на 61,0% – через 12 мес и на 54,7% – через 48 мес [5]. Продемонстрирована высокая гиполипидемическая активность как у пациентов с СГХС, так и без нее [7–9].

По нашим данным, применение алирокумаба позволило снизить исходный уровень ХС ЛНП в среднем на 58%, при этом через 3 мес – на 61,7%, через 6 мес – на 63,8%, через 12 мес – на 60,6%, через 1,5–2 года – на 57,4%, через 2,5 года – на 58,5%. Эти данные в целом согласуются с данными ODYSSEY OUTCOMES.

Целевые уровни липидного спектра в нашем исследовании при подключении к терапии алирокумаба достигнуты

**Таблица 2. Сравнение клинических характеристик групп пациентов, получающих разные дозы алирокумаба**

**Table 2. Comparison of clinical characteristics of groups of patients receiving different doses of alirocumab**

	Алирокумаб 75 мг/мл – 1 раз в 2 нед (n=19)	Алирокумаб 150 мг/мл – 1 раз в 2 нед (n=8)	P
Средний возраст, лет	54,5±5,7	53,5±6,4	0,691
Мужчин, абс. (%)	14 (73,6)	5 (62,5)	0,572
Курение, абс. (%)	5 (26,3)	2 (25)	0,945
Артериальная гипертензия, абс. (%)	11 (57,9)	–	–
СД 2-го типа, абс. (%)	3 (15,7)	1 (12,5)	0,834
Пациенты с СГХС, абс. (%)	12 (63,1)	5 (62,5)	0,977
Пациенты с ОИМ, абс. (%)	7 (36,8)	5 (62,5)	0,228
Пациенты с ИБС, абс. (%)	11 (57,8)*	8 (100)*	0,031
Коронарная реваскуляризация, абс. (%)	8 (42,1)*	7 (87,5)*	0,033
Мультифокальный атеросклероз, абс. (%)	6 (31,6)	5 (62,5)	0,143
ИМТ≥24,9 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)	6 (31,6)	4 (50)	0,375
ОХС, ммоль/л	6,1±1,3*	7,65±1,4*	0,0105
ХС ЛНП, ммоль/л	4,1±0,9*	5,9±1,1*	0,0002
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0±0,03	0,92±0,04	<0,01
Пациенты с ЛП(а) >30 г/л, абс. (%)	7 (36,8)	4 (50)	0,532
Креатинин, мкмоль/л	80,5±8,7	97,1±6,8*	<0,0001
СКФ<60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , абс. (%)	8 (42,1)*	7 (87,5)*	0,033
Экстремальный риск, абс. (%)	1 (5,3%)	–	–
Очень высокий риск, абс. (%)	8 (42,1)	8 (100)	0,006
Высокий риск, абс. (%)	10 (52,6)	–	–

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, \* достоверность различий между группами <0,05.

у 77,8% пациентов. Причины недостижения целевых показателей липидного спектра среди лиц, получающих алирокумаб, мы связываем с тем, что у этих пациентов недостаточно полноценной оказалась фоновая терапия статинами. Два пациента самостоятельно снизили дозу статинов и отменили Эзетрол (они получали алирокумаб в дозе 75 мг),

у 3 отмечена непереносимость статинов, а у 1 пациента стало невозможно применять их максимальные дозы (эти пациенты получали алирокумаб в дозе 150 мг).

Важно, что снижение уровня ХС ЛНП при применении алирокумаба ассоциируется со снижением риска развития сердечно-сосудистых событий [10, 11]. В настоящее время выявлена тенденция к меньшему снижению риска МАСЕ на ммоль/л снижения уровня ХС ЛНП по мере снижения СКФ [11, 12]. В подгруппе наших пациентов у лиц, потребовавших перевода на большую дозу алирокумаба, также отмечено снижение СКФ менее 60 у 7 (87,5%) человек, в то время как в подгруппе пациентов, находящихся на меньшей дозе препаратов, такое снижение выявлялось только у 8 (42,1%). Нами отмечены особенности пациентов, которым потребовалась большая доза алирокумаба для достижения целевых уровней липидного спектра, это пациенты категории очень высокого риска. Наряду с более высоким уровнем ОХС и ХС ЛНП у них также чаще имелись в анамнезе ИБС, ИМ, реваскуляризация миокарда, преобладание мультифокального атеросклеротического поражения.

В настоящее время проведен большой метаанализ, подтверждающий роль ингибиторов PCSK9 в профилактике развития острых нарушений мозгового кровообращения [13]. У наших пациентов, получающих терапию алирокумабом в течение 2,5 года, новых случаев острого нарушения мозгового кровообращения и транзиторных ишемических атак не зарегистрировано. Применение ингибиторов PCSK9 позволяет снизить так называемый остаточный сердечно-сосудистый риск, имеющийся даже у пациентов, получающих статины в необходимых дозах [14]. Сила гиполипидемического эффекта у пациентов на монотерапии алирокумабом (при непереносимости статинов) значимо превышала эффект эзетрола, что также важно учитывать при выборе терапии у пациентов, не переносящих статины [15].

Наряду с мощным гиполипидемическим эффектом важным преимуществом алирокумаба как ингибитора PCSK9, которое, возможно, дополнительно способствует снижению сердечно-сосудистых событий, является способность снижать уровень ЛП(а), несмотря на то, что рецепторы ЛНП обладают низким сродством к ним. Точный механизм данного эффекта пока не установлен [16, 17]. На сегодняшний день показано, что степень снижения ЛП(а) не зависит от уровня снижения ХС ЛНП [16]. По нашим данным, уровень ЛП(а) на фоне терапии алирокумабом снижался через 3 мес терапии на 24,3%, к 6 мес достигался максимум снижения – 29,7%, сохранялся стабильным через год терапии, через 1,5 года составлял 27%, а в последующем отмечалось незначительное колебание уровня ЛП(а). У 1 пациента в нашем исследовании мы отметили сниженную гиполипидемическую реакцию на алирокумаб, и у него же выявлено значительное повышение уровня ЛП(а).

ODYSSEY OUTCOMES продемонстрировал, что базовый уровень ЛП(а) предсказывал риск развития сердечно-сосудистых событий (смерть от ИБС, нефатальный ИМ, ишемический инсульт или госпитализацию от нестабильной стенокардии). У пациентов, леченных алирокумабом, снижение уровня ЛП(а) предсказывало снижение абсолютного риска сердечно-сосудистых событий независимо от снижения уровня ХС ЛНП [16]. Снижение на каждые 5 мг/дл ЛП(а) алирокумабом предсказывает снижение на 2,5% относительного риска сердечно-сосудистых событий [18].

Важным для практического использования ингибиторов PCSK9 является то, что, по данным проведенных исследований, отсутствовали побочные эффекты, характерные для статинов (развитие миалгий, рабдомиолиза, а также повышение уровня трансаминаз и повышение риска развития СД) [5, 8]. По нашим данным, в течение длительного наблюдения за пациентами (до 2,5 года) побочных эффектов, в том числе и местного характера, не отмечено.

Ни один из наших пациентов за время наблюдения терапию алирокумабом не прекратил, что свидетельствует о высокой приверженности терапии ингибиторами PCSK9 (в частности, алирокумабом). Лучшая приверженность ингибиторам PCSK9 по сравнению со статинотерапией отмечена и в работах других авторов [19].

## Заключение

Снижение уровня ХС ЛНП на терапии алирокумабом составило 58%; целевые уровни ХС ЛНП достигнуты у 77,8% пациентов. Уровень снижения ХС ЛНП менее 50%, несмотря на увеличение дозы алирокумаба до 150 мг, отмечен только в 7,4% случаев; возможные причины – повышенный уровень ЛП(а), снижение уровня СКФ. Уровень снижения ЛП(а) на фоне терапии алирокумабом составил 24,3% к 3-му месяцу терапии, 29,7% – к 6–12-му месяцу терапии.

Дестабилизации течения ИБС (развитие ОКС), а также новых случаев острого нарушения мозгового кровообращения и транзиторных ишемических атак не зарегистрировано в течение всего периода наблюдения. Для терапии алирокумабом в реальной клинической практике характерны высокая приверженность и хорошая переносимость с отсутствием побочных реакций, в том числе и местного характера.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза  
 АСТ – аспаргатаминотрансфераза  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 ИМ – инфаркт миокарда  
 ЛВП – липопротеиды высокой плотности  
 ЛНП – липопротеиды низкой плотности  
 ЛП(а) – липопротеид (а)

ОКС – острый коронарный синдром  
 ОХС – общий холестерин  
 СГХС – семейная гиперхолестеринемия  
 СД – сахарный диабет  
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 ТГ – триглицериды  
 ХС – холестерин

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1:7-40 [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2020;1:7-40 (in Russian)]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455
3. Кухарчук В.В. О новой версии рекомендаций по коррекции дислипидемии с целью профилактики атеросклероза и его осложнений. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1:5-6 [Kukharchuk VV. About the new version of recommendations for the correction of dyslipidemia in order to prevent atherosclerosis and its complications. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2020;1:5-6 (in Russian)]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0001
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER) Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22. DOI:10.1056/NEJMoa1615664
5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107. DOI:10.1056/NEJMoa1801174
6. Stock JK. Da Vinci study: change in approach to cholesterol management will be needed to reduce the implementation gap between guidelines and clinical practice in Europe. *Atherosclerosis*. 2020;314:74-6. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.023
7. Farnier M, Gaudet D, Valcheva V, et al. Efficacy of alirocumab in high cardiovascular risk populations with or without heterozygous familial hypercholesterolemia: pooled analysis of eight ODYSSEY Phase 3 clinical program trials. *Int J Cardiol*. 2016;223:750-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.08.273
8. Kastelein JJ, Hovingh GK, Langset G, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017;11:195-203. DOI:10.1016/j.jacl.2016.12.004
9. Goldberg AC, Dunbar RL, Hemphill L, et al. A retrospective analysis of clinical use of alirocumab in lipoprotein apheresis patients. *J Clin Lipidol*. 2020;14:818-24. DOI:10.1016/j.jacl.2020.08.005
10. Schwartz GG, Szarek MM, Bhatt DL, et al. Alirocumab Reduces Risk of Death after Acute Coronary Syndrome in Patients with Persistently Elevated Atherogenic Lipoproteins on Intensive Statin Treatment. Presentation at American Heart Association Scientific Session (November 11, 2018), Chicago (Illinois), USA. Available at: <http://abstractsonline.com/pp8/#/4682/presentation/59973>. Accessed: 10.11.2018.
11. Tunon J, Steg PJ, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2020;41:4114-23. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa498
12. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:829-39. DOI:10.1016/S2213-8587(16)30156-5
13. Sagris D, Ntaios G, Georgiopoulos G, et al. Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9 inhibitors and stroke prevention: A meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2021;85:130-2. DOI:10.1016/j.ejim.2020.11.021
14. Diaz R, Li QH, Bhatt DL. Intensity of statin treatment after acute coronary syndrome, residual risk, and its modification by alirocumab: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:33-43. DOI:10.1177/2047487320941987
15. Benhuria B, Ueyama H, Takagib H, et al. PCSK9 Inhibitors and Ezetimibe Monotherapy in Patients Not Receiving Statins: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18:1-8. DOI:10.2174/1570161118666200807114559
16. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Col Cardiol*. 2020;75(2):133-44. DOI:10.1016/j.jacc.2019.10.057
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):922-34 [Karpov YuA. The Role of PCSK9 Inhibitors in the Improvement of Outcomes in Patients after Acute Coronary Syndrome: Results of ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):922-34 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-922-934
18. Szarek M, Bittner VA, Aylward P. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J*. 2020(41):4245-55. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa649
19. Brandts J, Ray K, Hons B. Low Density Lipoprotein Cholesterol – Lowering Strategies and Population Health Time to Move to a Cumulative Exposure Model. *Circulation*. 2020;141:873-6. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043406

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.11.2022



OMNIDOCTOR.RU