

Научная статья
УДК 616-005
DOI: 10.18101/2306-1995-2024-1-40-46

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛИРОКУМАБА У ПАЦИЕНТОВ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА В РЕСПУБЛИКЕ БУРЯТИЯ

© Содномова Лариса Балдановна

кандидат медицинских наук, доцент,
Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова
Россия, 670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а
L-sodnomova@mail.ru

© Гармаева Оюна Валерьевна

заведующая кардиологическим отделением
ЧУЗ «РЖД — Медицина»,
Россия, 670002, г. Улан-Удэ, ул. Комсомольская, 16
garm_ov@mail.ru

Аннотация. В статье представлен первый опыт применения ингибитора протеин субтилизин кексинового комплекса 9 (иPCSK-9) алирокумаба у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с тяжелой гиперлипидемией в республике Бурятия. Эффективность и безопасность биологической терапии оценивались у 11 пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (средний возраст 60,0±6,4 года). Оценка производилась на основании клинико-лабораторных показателей — возникновения повторных сердечно-сосудистых катастроф, достижения целевого показателя холестерина липопротеидов низкой плотности, развития побочных эффектов препарата.

Подтверждена в реальной клинической практике эффективность лечения алирокумабом у пациентов в виде отсутствия обострений сердечно-сосудистых заболеваний за период наблюдения (6–14 месяцев), достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в 70% случаев. Побочный эффект зарегистрирован у одного пациента с множественной лекарственной аллергией в анамнезе.

Ключевые слова: ингибитор протеин субтилизин кексинового комплекса 9, алирокумаб, холестерин, липопротеиды низкой плотности.

Для цитирования

Содномова Л. Б., Гармаева О. В. Опыт применения алирокумаба у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска в Республике Бурятия // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2024. № 1. С. 40–46.

В структуре причин смертности во всем мире преобладают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Так, количество смертей по причине ССЗ составляет 31% (17,9 млн) от всех смертей в мире [5], 45% (3,9 млн) всех смертей в Европе [6], 23% (0,65 млн) всех смертей в США [8].

Ключевым фактором риска развития ССЗ является долгосрочное воздействие ХС ЛПНП. Накоплена большая доказательная база дозозависимой логарифмической взаимосвязи между абсолютной величиной воздействия ХС ЛПНП на сосудистую систему и риском развития ССЗ [9]. В актуальных рекомендациях по нарушениям липидного обмена ХС-ЛПНП — основной показатель для скрининга, диагностики и ведения пациентов с дислипидемиями [7]. Целевой показатель ХС ЛПНП зависит от группы сердечно-сосудистого риска, к которой относится пациент (табл. 1). Чем выше сердечно-сосудистый риск, тем ниже целевой показатель ХС ЛПНП. Пациенты с АССЗ относятся к группе пациентов очень высокого риска, для которой целевой показатель ХС ЛПНП $\leq 1,4$ мм/л [2].

Гиполипидемическая терапия включает в себя два компонента: модификация образа жизни (отказ от вредных привычек, изменение питания, регулярная физическая активность) и медикаментозная терапия (табл. 1).

Гиполипидемическая терапия у пациентов с АССЗ

Таблица 1

| | | |
|--------------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Пациенты с АССЗ (очень высокий риск) | ХС ЛПНП $\leq 1,4$ мм/л | ХС ЛПНП $> 1,4$ мм/л |
| Вторичная профилактика | ОЖ \pm МТ | ОЖ + МТ |

В настоящее время имеют место несколько классов гиполипидемических препаратов (табл. 2) [4].

Гиполипидемические препараты

Таблица 2

| № | Класс препаратов, механизм действия | Препараты |
|---|--|--|
| 1 | Статины, или ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы | аторвастатин, розувастатин, питавастатин и др. |
| 2 | Ингибиторы абсорбции холестерина | эзетимиб |
| 3 | Ингибиторы PCSK-9, моноклональные антитела (МАТ) | алирокумаб, эволокумаб |
| 4 | Блокаторы PCSK-9: класс миРНК | инклисиран |
| 5 | Фибраты | фенофибрат |
| 6 | Омега 3 полиненасыщенные ЖК | Омега 3 полиненасыщенные ЖК этиловые эфиры |

Первым шагом в гиполипидемической терапии для улучшения прогноза пациентов очень высокого риска является назначение статинов в эффективных максимально переносимых дозах. В реальной клинической практике имеет место низкая доля пациентов с ССЗ с целевыми уровнями ХС-ЛПНП, недостаточная приверженность к приему статинов. По данным исследования «Регион — ИМ», при поступлении 75% пациентов с ОКС имели уровень ХС ЛПНП более

2,5 мм/л, только 25% пациентов с ранее перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и 17% пациентов со стенокардией в анамнезе получали статины на момент индексной госпитализации [1]. Причинами являются низкая приверженность пациентов к терапии статинами ввиду плохой переносимости, также частое отсутствие эскалации доз статинов и в целом по необходимости гиполипидемической терапии со стороны врачей. Нередко имеет место тяжелая гиперхолестеринемия, в том числе семейная, при которой трудно достичь целевой показатель ХС-ЛПНП на фоне стандартной терапии.

С учетом ведущего места ССЗ в структуре смертности и ключевого значения гиперлипидемии в их прогрессировании необходимы инновационные подходы в гиполипидемической терапии (рис. 1).

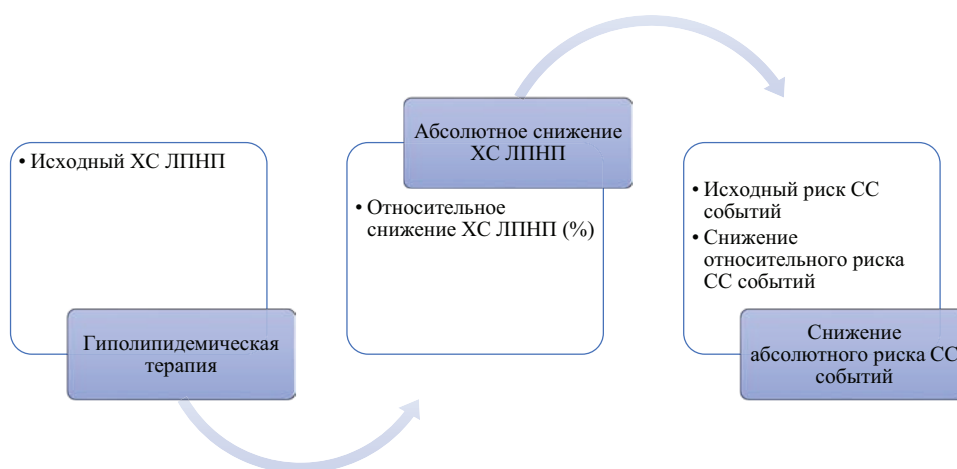


Рис. 1. Снижение абсолютного риска сердечно-сосудистых событий

Инновационными подходами в гиполипидемической терапии являются:

а) разработка новых групп лекарственных препаратов — моноклональных антител к ферменту пропротеиновой конвертазе субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9) (алирокумаб, эволокумаб) и блокатора PCSK-9, малой интерферирующей (ми)РНК (инклизирин) [3]. Эти препараты работают через белок PCSK9, разрушающий рецепторы к ЛНП — моноклональные антитела (алирокумаб, эволокумаб), связывают его; миРНК препарат (инклизирин) блокирует его синтез. Тем самым происходит увеличение количества рецепторов к ЛНП в печени, что приводит к активному выведению циркулирующих ЛНП из системного кровотока;

б) стартовая комбинированная терапия в группе пациентов экстремально высокого риска и очень высокого риска

Клинические преимущества гиполипидемической терапии рассчитываются исходя из необходимого абсолютного снижения ХС-ЛНП от исходных значений и известной интенсивности липидснижающих препаратов. Умеренно интенсивная терапия статинами дает среднее снижение ХС ЛПНП на 30%, высокоинтенсивная терапия статинами — на 50%, иPCSK-9 — на 60%, иPCSK-9 +

интенсивная терапия статином — на 75%, и PCSK-9 + интенсивная терапия статином+эзетимиб — на 85% [2].

В Российской Федерации алирокумаб был зарегистрирован в 2017 г. Препарат представлен в виде раствора для подкожного введения в дозах 75, 150, 300 мг. Режим дозирования — 75 мг п/к 1 раз в 2 недели, 150 мг п/к 1 раз в 2 недели, 300 мг п/к 1 раз в 4 недели. Противопоказание — гиперчувствительность (частота 8,1%) [3]. Эффективность и безопасность алирокумаба были установлены в крупной международной программе клинических исследований ODYSSEY. На фоне алирокумаба зарегистрировано относительное снижение общей смертности на 16% [10].

В Республике Бурятия гиполипидемическая терапия ингибитором PCSK-9 алирокумабом в условиях стационара реализуется в ГАУЗ РКБ им Н. А. Семашко и ЧУЗ «РЖД-Медицина» г. Улан-Удэ.

Цель: представить опыт применения и PCSK-9 алирокумаба у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с оценкой его эффективности и безопасности.

Дизайн исследования: исследование проспективное, наблюдательное с включением 11 пациентов очень высокого риска. Одна пациентка выбыла из исследования после первого введения алирокумаба по причине развития аллергической реакции. В исследовании остались под наблюдением 10 пациентов, которым проведена терапия алирокумабом (Пралуэнт) в дозе 150 мг подкожно 1 раз в 14 дней, средний возраст $60,0 \pm 6,4$ года, среди них женщин 8, мужчин 2. Четыре пациента перенесли в анамнезе острые сердечно-сосудистые события, три пациента инфаркт миокарда (ИМ), одна пациентка транзиторную ишемическую атаку (ТИА). У трех пациентов диагностирована определенная семейная гиперхолестеринемия по модифицированным голландским критериям семейной гиперхолестеринемии (DLCN). Четыре пациента перенесли реваскуляризацию в разных сосудистых бассейнах (коронарное стентирование, коронарное шунтирование, каротидная эндартэктомия, ангиобаллонопластика почечной артерии, ангиобаллонопластика артерий нижних конечностей). Пациенты в анамнезе не достигли целевых цифр ХС ЛПНП на терапии аторвастатином 40 мг ± эзетимибом 10 мг / розувастатином 20–40 мг ± эзетимибом 10 мг, одна пациентка ввиду непереносимости статинов принимала только эзетимиб.

Критерии оценки эффективности: отсутствие повторных и новых острых сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака мозга), доля пациентов с достижением целевого ХС ЛПНП.

Безопасность оценивалась на основании оценки побочных эффектов.

Всем пациентам проводилась оценка показателей липидного спектра исходно и в динамике, в таблице 3 приведены показатели исходные и к завершению исследования.

Время наблюдения составило от 6 до 14 месяцев.

Целевой уровень ХС ЛНП для всех наблюдаемых пациентов менее 1,4 ммоль/л (пациенты очень высокого риска).

Статистическая обработка материала выполнена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA, ver.10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены как $M \pm SD$.

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей на фоне терапии алирокумабом

| Период времени | ОХ | ХС ЛНП | ТГ | АСТ | АЛТ | Креатинин |
|----------------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|-------------|
| Исходно | 7,66±1,72 | 5,25±1,41 | 1,97±0,97 | 26,41±5,34 | 22,34±6,5 | 80,27±17,77 |
| 6–14 мес | 4,2±1,2 | 2,15±1,21 | 1,24±0,51 | 27,53±3,38 | 22,07±7,98 | 80,24±11,24 |

ОХ — общий холестерин; ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности;
ТГ — триглицериды; АСТ — аспартатаминотрансфераза;
АЛТ — аланинаминотрансфераза

Результаты: ни у кого из 10 наблюдаемых пациентов не зарегистрированы новые и повторные острые сердечно-сосудистые события (ИМ, ОНМК, ТИА) при подключении к терапии алирокумаба. Целевой уровень ХС ЛНП достигнут у 7 из 10 (70,0%) пациентов. Уровень ХС ЛНП при добавлении к терапии ингибитора PCSK9 снижался на 44–85%. У трех пациентов целевой уровень ХС ЛНП не достигнут (снижение показателя на 44–68%), в том числе у пациентки без приема статинов ввиду их непереносимости. Одной пациентке из 11 включенных в исследование лечение прервано из-за развития аллергической реакции в виде удушья и кожного зуда на первое введение препарата через 2 часа. В анамнезе пациентка имела лекарственную аллергию (на пенициллин, нитрофураны, витамин группы «В», нестероидные противовоспалительные препараты). Аллергическая реакция купирована у пациентки введением раствора преднизолона 90 мг в/в и раствором будесонида 0,5 мг 2,0 мл через небулайзер. Еще одна пациентка прервала лечение самостоятельно через 6 месяцев от начала терапии из-за неудобства частых госпитализаций в стационар (каждые две недели).

Заключение: при подключении к терапии алирокумаба целевые уровни ХС ЛНП были достигнуты у 70,0% пациентов. Побочный эффект на препарат в виде реакции гиперчувствительности зарегистрирован в одном случае (9,1%). Приверженность к терапии препаратом в условиях стационара составила 90,9%. Обострений АССЗ у пациентов за период наблюдения не зарегистрировано.

Препарат показал высокую эффективность у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, отмечена высокая приверженность к терапии. Следует проявить осторожность при назначении препарата пациентам с лекарственной аллергией в анамнезе.

Таким образом, применение алирокумаба приводит к снижению риска сердечно-сосудистых у пациентов очень высокого риска, с семейной гиперхолестеринемией. В настоящее время в Республике Бурятия шести пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска инициирована терапия блокатором PCSK-9 — миРНК, инклизиромом (Сибрава). В перспективе планируется расширение регионального регистра больных с тяжелыми формами гиперхолестеринемии, в том числе семейной гиперхолестеринемией, для отбора больных на инновационную гиполипидемическую терапию с целью снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Распространенность гиперлипидемии и особенности липидснижающей терапии у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН-ИМ / С. А. Бойцов, Р. М. Шахнович, С. Н. Терещенко [и др.] // Кардиология. 2022. Вып. 62(7). С. 12–22. Текст: непосредственный.
2. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 / М. В. Ежов, В. В. Кухарчук, И. В. Сергиенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2023. Вып. 28(5). С. 5471. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5471. Текст: непосредственный.
3. Зырянов С. К., Бутранова О. И. Новые возможности снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности: сравнительные характеристики PCSK9-таргетной терапии // Российский кардиологический журнал. 2022. Вып. 27(11). С. 5271. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5271. Текст: непосредственный.
4. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) / Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020) / В. В. Кухарчук, М. В. Ежов, И. В. Сергиенко [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. 2020. Вып. 2. С. 6–29. Текст: непосредственный.
5. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на коррекцию поведенческих факторов риска / В. С. Чулков, Е. С. Гаврилова, В. С. Чулков [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2021. Вып. 26 (3S). С. 4278. URL: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4278>. Текст: непосредственный.
6. Wilkins E., Wilson L., Wickramasinghe K., Bhatnagar P., Leal J., Luengo-Fernandez R., Burns R., Rayner M. & Townsend N. (2017). European Cardiovascular Disease Statistics. *European Heart Network*. URL: <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017>.
7. Mach F., Baigent C., Catapano A. L. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4255. PMID: 31504418.
8. Kochanek K. D. et al. *National Vital Stat Rep*. 2019; 68 (9).
9. Ference B. A. et al. *Eur. Heart J*. 2017; 38: 2459–2472.
10. Wang X., Wen D., Chen Y., Ma L., You C. PCSK9 inhibitors for secondary prevention in patients with cardiovascular diseases: a bayesian network meta-analysis *Cardiovascular Diabetology* 2022 Jun 15; 21(1):107. doi: 10.1186/s12933-022-01542-4

Статья поступила в редакцию 15.01.2024; одобрена после рецензирования 09.02.2024; принята к публикации 21.02.2024.

EXPERIENCE OF USING ALIROCUMAB IN PATIENTS
WITH VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK
IN THE REPUBLIC OF BURYATIA

Larisa B. Sodnomova

Cand. Sci. (Medicine), A/Prof.,
Dorzhi Banzarov Buryat State University
36a Oktyabrskaya St., Ulan-Ude 670002, Russia
L-sodnomova@mail.ru

Oyuna V. Garmayeva

Head of Cardiology Department,
Russian Railways-Medicine Clinical Hospital
1b Komsomolskaya St., Ulan-Ude 670002, Russia
garm_ov@mail.ru

Abstract. The article presents the experience of using alirocumab, an inhibitor of protein subtilisin kexin complex 9 (iRSK-9), in patients with high cardiovascular risk and severe hyperlipidemia in the Republic of Buryatia. The efficacy and safety of biological therapy were assessed in 11 patients with very high cardiovascular risk (average age 60.0±6.4 years), an assessment was based on clinical and laboratory indicators — the occurrence of repeated cardiovascular accidents, achievement of the target low-density lipoprotein-cholesterol, and the development of side effects.

We have confirmed the efficacy of treatment with alirocumab in patients in real clinical practice there was no exacerbations of atherosclerotic cardiovascular diseases (ACVD) in patients during in the form of no exacerbations of cardiovascular diseases during the observation period (6–14 months), target low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) levels were achieved in 70.0% of cases. Side effect of alirocumab was registered in one patient with a history of multiple drug allergies.

Keywords: inhibitor of protein subtilisin kexin complex 9, alirocumab, low-density lipoprotein cholesterol.

For citation

Sodnomova L. B., Garmayeva O. V. Experience of Using Alirocumab in Patients with Very High Cardiovascular Risk in the Republic of Buryatia. *Bulletin of Buryat State University. Medicine and Pharmacy.* 2024; 1: 40–46 (In Russ.).

The article was submitted 15.01.2024; approved after reviewing 09.02.2024; accepted for publication 21.02.2024.