

УДК 616.12-005.4:085.272.4

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-16-25

А. А. КУЗНЕЦОВ¹, Г. С. МАЛЬ²

Возможности применения ингибиторов PCSK9 у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

¹ Государственное бюджетное учреждение Московской области «Московская областная больница им. проф. Розанова В. Н.», Московская область, г. Пушкино, Россия

141206, Россия, Московская область, г. Пушкино, ул. Авиационная, д. 35

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск, Россия

305004, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

E-mail: dr.cardiologist.kuznetsov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 02.03.22 г.; принята к печати 14.05.22 г.

Резюме

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) требует усиленной вторичной профилактики. **Цель** исследования – оценить возможности применения ингибиторов PCSK9 у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа. **Материалы и методы.** В исследование включены 77 больных ИБС, разделенных на две группы: без СД 2 типа (n=39) – первая группа, и с сопутствующим СД 2 типа (n=38) – вторая группа. До начала исследования все пациенты получали комбинацию максимально переносимой дозы Аторвастатина и Эзетимиба и не достигли целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), после этого в лечение добавляли Алирокумаб. У всех пациентов на протяжении 12 месяцев оценивали показатели липид-транспортной системы, гликированный гемоглобин и динамику изменения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий. **Результаты.** После начала лечения Алирокумабом в первой группе целевых показателей ХС ЛПНП достигли 97,4 % (n=38), во второй группе – 94,7 % (n=36). Уровень ХС ЛПНП в первой группе снизился с 2,27 [2,21; 2,35] до 1,15 [1,07; 1,28] ммоль/л (на 49,1 %, p<0,001), во второй группе – с 2,32 [2,27; 2,36] до 1,17 [1,12; 1,19] ммоль/л (на 49,6 %, p<0,001). Выявлена прямая сильная статистически значимая корреляция между концентрацией ХС ЛПНП с другими показателями липидного обмена. **Заключение.** Полученные результаты применения ингибиторов PCSK9 у больных ИБС с очень высоким сердечно-сосудистым риском демонстрируют снижение уровня ХС ЛПНП на 73,9 % в группе больных ИБС и на 74,2 % в группе больных ИБС в сочетании с СД 2 типа. В первой группе целевых концентраций ХС ЛПНП достигли 97,4 % пациентов, во второй группе – 94,7 %. Достигнутый гиполипидемический эффект одновременно сочетался с уменьшением толщины комплекса интима-медиа в группе больных ИБС: для правой общей сонной артерии – на 7,8 %, для левой – на 10,9 %; в группе больных ИБС с сопутствующим СД 2 типа: для правой общей сонной артерии – на 8,3 %, для левой – на 8,1 %.

Ключевые слова: ингибиторы PCSK9, алирокумаб, вторичная профилактика, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа

Для цитирования: Кузнецов А. А., Маль Г. С. Возможности применения ингибиторов PCSK9 у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(2): 16–25. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-16-25.

UDC 616.12-005.4:085.272.4

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-16-25

А. А. KUZNETSOV¹, G. S. MAL²

Application possibilities of PCSK9 inhibitors in patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus

¹ Moscow Regional Hospital of Prof. Rozanova V.N., Moscow region, Russia

35, Aviatsionnaya street, Pushkino, Moscow region, Russia, 141206

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

3, Karl Marx street, Kursk, Russia, 305004

E-mail: dr.cardiologist.kuznetsov@yandex.ru

Received 02.03.22; accepted 14.05.22

Summary

Introduction. Coronary heart disease (CHD) combined with type 2 diabetes mellitus (DM) requires enhanced secondary prevention. The *aim* of the study was to evaluate the application possibilities of PCSK9 inhibitors in patients with coronary heart disease combined with type 2 diabetes. **Materials and methods.** The study included 77 patients with coronary heart disease divided into 2 groups: the first group without type 2 diabetes (n=39) and the second group with concomitant type 2 diabetes

(n=38). Before the experiment started all patients received a combination of the maximum tolerated dose of atorvastatin and ezetimibe and did not reach the target values of low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol), after that alirocumab was added to treatment. In all patients, for 12 months, the parameters of the lipid transport system, glycated hemoglobin and the dynamics of changes in the thickness of the intima-media complex of the carotid arteries were evaluated. *Results.* After starting treatment with alirocumab, in the first group, LDL cholesterol targets reached 97.4 % (n=38), in the second group – 94.7 % (n=36). The LDL cholesterol level in the first group decreased from 2.27 [2.21; 2.35] to 1.15 [1.07; 1.28] mmol/l (by 49.1 %, p<0.001), in the second group from 2.32 [2.27; 2.36] to 1.17 [1.12; 1.19] mmol/l (by 49.6 %, p<0.001). A direct strong statistically significant correlation was revealed between the concentration of LDL cholesterol and other indicators of lipid metabolism. *Conclusion.* The obtained results of PCSK9 inhibitors appliance in CHD patients with very high cardiovascular risk demonstrate a decrease in LDL cholesterol by 73.9 % in the group of CHD patients and by 74.2 % in the group of CHD patients in combination with type 2 diabetes. In the first group, the target concentrations of LDL cholesterol were reached by 97.4 % of patients, in the second group – 94.7 %. The achieved hypolipidemic effect was simultaneously combined with a decrease in the thickness of the intima-media complex in the group of patients with coronary artery disease: for the right common carotid artery by 7.8 %, for the left by 10.9 %; in patients with coronary heart disease with concomitant type 2 diabetes: for the right common carotid artery by 8.3 %, for the left by 8.1 %.

Keywords: PCSK9 inhibitors, alirocumab, secondary prevention, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus

For citation: Kuznetsov A. A., Mal G. S. Application possibilities of PCSK9 inhibitors in patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2022;21(2):16–25. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-16-25.

Введение

На протяжении длительного времени ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается основной причиной смерти населения как в мире, так и в Российской Федерации (РФ) [1]. В 2020 г. от сердечно-сосудистых заболеваний в РФ умерли 944 843 человек (47,8 % от всех смертей), из них от ИБС – 508 657 человек (53,8 % от всех сердечно-сосудистых заболеваний), что на 12, 3 % выше показателей 2019 г. [1]. Основное звено в лечении ИБС – вторичная профилактика возможных осложнений заболевания [2]. Ключевую роль во вторичной профилактике ИБС играет медикаментозная терапия, направленная на снижение уровня атерогенных фракций липопротеинов [3]. Более 30 лет с этой целью применялись ингибиторы гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (статины) [4], но, как показывает реальная практика, применение данной группы препаратов позволяет достичь целевых показателей холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) не более чем у 21 % пациентов [5]. В связи с необходимостью иметь ориентиры в достижении целевых значений ХС ЛПНП, рекомендуют их дифференцировать с уровнем сердечно-сосудистого риска (ССР). В настоящий момент актуальными являются критерии, принятые в 2019 г. Европейским обществом кардиологов (ESC): при высоком ССР – снижение ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л, при очень высоком ССР снижение ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л, при экстремальном ССР – снижение ХС ЛПНП <1,0 ммоль/л [6]. При недостижении целевых показателей ХС ЛПНП, несмотря на применение комбинации максимально переносимой дозы статинов и эзетимиба (ингибитора всасывания холестерина в кишечнике), рекомендовано применять новый класс препаратов – моноклональные антитела, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) [6]. Данный класс препаратов, в комбинации со стандартной медикаментозной терапией, позволяет достичь целевых показателей ХС ЛПНП более чем у 90 % пациентов [7]. Эффективность и безопасность данного класса препаратов была доказана в ходе проведения многолетних рандомизированных исследований, таких как FOURIER (Эволокумаб) и ODYSSEY OUTCOMES (Алирокумаб) [8, 9].

Одним из наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний у больных ИБС, резко ухудшающих прогноз, является сахарный диабет 2 типа (СД2) [10]. Резистентность к инсулину играет центральную роль в развитии диабетической дислипидемии. Пациенты, страдающие дислипидемией и СД 2, имеют свои особенности: низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), повышение уровня триглицеридов (ТГ), повышение уровня малых плотных частиц ХС ЛПНП. Причиной этих особенностей является избыточное высвобождение свободных жирных кислот из инсулинорезистентных жировых клеток [11]. У пациентов с СД 2 чаще всего наблюдается смешанная дислипидемия, что определяет необходимость контроля не только ХС ЛПНП, но и других показателей липидного профиля [12]. Метаанализ результатов 102 проспективных исследований, включавших в себя 698 782 пациента с подтвержденными сердечно-сосудистыми событиями, продемонстрировал, что у пациентов с СД 2 в 4 раза повышен риск развития острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта, а также в 3,6 раза – риск сердечно-сосудистой смерти [10].

На сегодняшний день в РФ проводится небольшое число исследований по применению ингибиторов PCSK9, что связано с их высокой стоимостью и низкой доступностью в регионах. С целью накопления данных актуальным является изучение применения ингибиторов PCSK9 у больных ИБС с сопутствующим СД 2. Можно предположить, что гиполлипидемический ответ на применение ингибиторов PCSK9 у больных ИБС окажется несколько эффективнее, чем у больных ИБС в сочетании с СД 2.

Цель исследования – оценить возможности применения ингибиторов PCSK9 у больных ИБС в сочетании с СД 2.

Материалы и методы исследования

Проспективное открытое исследование проведено на базе ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. В. Н. Розанова». Все пациенты, включен-

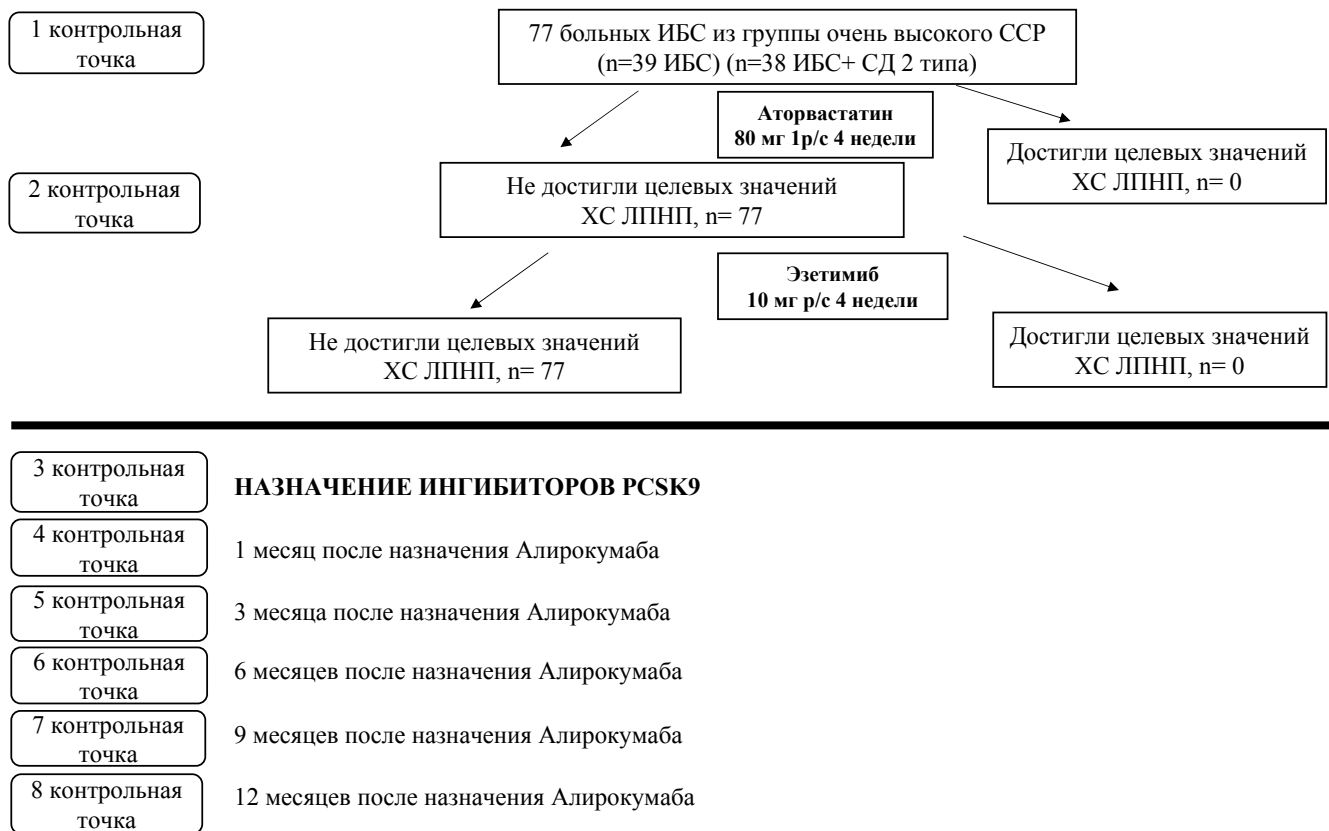


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Research design

ные в исследование, постоянно проживали в Московской области и входили в льготную категорию граждан (препараты входят в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов).

Локальный этический комитет одобрил проведение исследования, все участники подписывали информированное согласие. В настоящее исследование были включены 77 мужчин (средний возраст составил $60,75 \pm 6,01$ года) больных ИБС с очень высоким ССР и наличием первичной дислипидемии.

Критериями включения пациентов в исследование были мужской пол, возраст от 51 года до 69 лет, подтвержденный диагноз ИБС, очень высокий ССР, отсутствие достижения целевых значений ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимой дозы Аторвастатина и Эзетимиба, отсутствие противопоказаний к терапии ингибиторами PCSK9.

Критерии невключения: достижение целевых значений ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимой дозы Аторвастатина и Эзетимиба, хронической сердечной недостаточности с фракцией выброса левого желудочка $<30\%$, индивидуальная непереносимость ингибиторов PCSK9, снижение уровня ХС ЛПНП менее $0,5$ ммоль/л, ожирение при индексе массы тела более 40, ТГ натощак $>4,52$ ммоль/л.

Все пациенты были разделены на 2 группы: без СД 2 ($n=39$) – первая группа, и с сопутствующим СД 2 ($n=38$) – вторая группа (дизайн исследования показан на рис. 1). После скрининга (1-я контрольная точка) всем пациентам был назначен Аторвастатин в дозе 80 мг 1 раз в сутки. Через 4 недели оценивали показатели липидного профиля (2-я контрольная

точка). В связи с недостижением целевых значений ХС ЛПНП в лечение добавляли Эзетимиб в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Через 4 недели вновь оценивали достижение целевых уровней ХС ЛПНП (3-я контрольная точка). Все исследуемые пациенты не достигли целевых значений ХС ЛПНП, поэтому в лечение добавляли ингибитор PCSK9-Алирокумаб 150 мг 1 инъекция в 14 суток подкожно («PRALUENT», SANOFI, Франция) с последующим контролем показателей липидного профиля на 6 контрольных точках в течение 12 месяцев. С момента начала лечения ингибиторами PCSK9 (3-я контрольная точка) начиналась основная фаза исследования: на каждой контрольной точке у пациентов оценивали показатели липидограммы, уровень аполипопротеина В (Апо-В), аполипопротеина А1 (Апо-А1), толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА) с двух сторон, гликированный гемоглобин (HbA1c).

Для проведения биохимических исследований пробы крови забирались однократно из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Анализ проводили на автоматическом биохимическом анализаторе BS-120 Mindray (Китай). Дуплексное ультразвуковое исследование сонных артерий выполнялось в В-режиме линейным датчиком ультразвукового разрешения с использованием ультразвуковой системы Arietta 60/S60 (Япония). ТКИМ измерялась в автоматическом режиме с обеих сторон в продольном сечении в дистальной трети ОСА на расстоянии 1–1,5 см проксимальнее бифуркации по задней стенке. Для обеих ОСА с двух сторон ТКИМ рассчитывалась

Характеристика пациентов – участников исследования – на момент скрининга

Table 1

Characteristics of the experiment participants at the time of screening

Показатель	ИБС (n=39)	ИБС+ СД2 (n=38)	P
Возраст, лет	62,0 [56,5; 66,0]	61,0 [54,25; 66,0]	0,77
Ожирение 1–2 ст.	59 % (n=23)	63 % (n=24)	–
Курение	74 % (n=29)	84 % (n=32)	–
Артериальная гипертензия	90 % (n=35)	90 % (n=34)	–
Инфаркт миокарда	39 % (n=15)	53 % (n=20)	–
ЧКВ/АКШ	54 % (n=21)	68 % (n=26)	–
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	31 % (n=12)	32 % (n=12)	–
Фибрилляция предсердий	31 % (n=12)	39 % (n=15)	–
ОХ, ммоль/л	6,46 [6,18; 6,69]	6,66 [6,48; 6,87]	0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,39 [4,29; 4,49]	4,64 [4,41; 4,86]	0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,72 [0,65; 0,76]	0,70 [0,65; 0,74]	0,90
ТГ, ммоль/л	2,16 [1,70; 2,52]	1,95 [1,79; 2,38]	0,71
Индекс атерогенности	8,41 [7,15; 8,86]	8,54 [7,96; 9,19]	0,25

Примечание: количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]; качественные признаки представлены в виде доли в %, p – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ОХ – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

при трех последовательных измерениях передним доступом и трех измерениях латеральным доступом и представляло собой максимальное значение из средних значений, полученных в трех точках на участке в 1 см.

Для проведения статистической обработки данных использовалась программа «SPSS 23.0» (IBM, США). Проверка на нормальность распределения проводилась методом Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса (для всей выборки) или при помощи критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых в группах менее 50). Описание количественных признаков с нормальным распределением представлено в виде $M \pm SD$ (среднее \pm стандартное отклонение), в группах с отсутствием нормального распределения количественные переменные представлены в виде медианы с указанием интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Качественные признаки представлены в виде частот или долей (%). В ходе исследования проводился сравнительный анализ с помощью параметрических статистических методов анализа данных: двухвыборочный и парный t-критерий Стьюдента, для всех остальных показателей – с помощью непараметрических методов для независимых выборок (критерий Манна – Уитни) и зависимых выборок (критерий Вилкоксона). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценку взаимосвязей между двумя количественными показателями проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Общая характеристика участников исследования на момент скрининга приведена в табл. 1.

Поскольку все пациенты, включенные в исследование, относились к группе очень высокого ССР, показатели липидного профиля сравнивали с оптимальными значениями для данной категории больных [6]: ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л. На этапе скрининга пациенты принимали различные дозы статинов без достижения целевых показателей ХС ЛПНП. Всего 6 человек из первой группы и 3 человека из второй группы получали статины в высокоинтенсивном режиме. К моменту начала исследования уровень ХС ЛПНП в первой группе составил 4,39 [4,29; 4,49] ммоль/л. Через 4 недели, после интенсивного лечения статинами в максимально переносимых дозах (Аторвастатин 80 мг 1 р/с), отмечалось снижение ХС ЛПНП на 40,4 % от исходных значений до 2,63 [2,53; 2,74] ммоль/л (целевой уровень ХС ЛПНП достигнут не был). Далее пациентам в лечение был добавлен эзетимиб в дозе 10 мг 1 р/с, что привело к усилению гипополипидемического ответа: уровень ХС ЛПНП через 4 недели был снижен еще на 13,3 % и составил 2,27 [2,21; 2,35] ммоль/л, но целевой уровень вновь достигнут не был, в связи с чем на 12 месяцев в лечение добавляли Алирокумаб. Дальнейшая динамика изменения показателей липидного профиля пациентов из первой группы приведена в табл. 2. В конце исследования 38 из 39 исследуемых первой группы достигли целевых значений ХС ЛПНП (97,4 % пациентов), окончательный уровень ХС ЛПНП в группе составил 1,15 [1,07; 1,28] ммоль/л и снизился на 73,9 % от исходных значений, а также на 49,1 % от момента начала лечения ингибиторами PCSK9.

В то же время у пациентов из второй группы с сопутствующим СД 2, прослеживалась следующая динамика. На момент начала исследования уровень

Динамика изменения показателей липид-транспортной системы в процессе лечения Алирокумабом у больных ИБС на протяжении 12 месяцев

Table 2

Dynamics of the lipid transport system parameters while coronary heart disease patients were treated by Alirocumab for 12 months

Показатель	3-я точка (на момент начала лечения Алирокумабом)	4-я точка (1 месяц)		5-я точка (3 месяца)		6-я точка (6 месяцев)		7-я точка (9 месяцев)		8-я точка (12 месяцев)	
	значение	значение	p (3–4)	значение	p (3–5)	значение	p (3–6)	значение	p (3–7)	значение	p (3–8)
ОХ, ммоль/л	4,32 [4,27; 4,38]	3,12 [3,03; 3,22]	<0,001	2,95 [2,88; 3,03]	<0,001	2,79 [2,70; 2,87]	<0,001	2,68 [2,59; 2,77]	<0,001	2,53 [2,43; 2,63]	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,27 [2,21; 2,35]	1,48 [1,43; 1,57]	<0,001	1,37 [1,32; 1,43]	<0,001	1,31 [1,21; 1,37]	<0,001	1,22 [1,12; 1,29]	<0,001	1,15 [1,07; 1,28]	<0,001
ХС ЛВПВ, ммоль/л	0,75 [0,70; 0,84]	0,83 [0,77; 0,89]	0,002	0,89 [0,84; 0,95]	<0,001	0,93 [0,89; 1,00]	<0,001	1,01 [0,95; 1,10]	<0,001	1,10 [1,04; 1,15]	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,99 [1,58; 2,22]	1,82 [1,42; 2,01]	0,032	1,60 [1,30; 1,78]	<0,001	1,41 [1,10; 1,62]	<0,001	1,27 [1,01; 1,50]	<0,001	1,13 [0,89; 1,40]	<0,001
Апо-В, г/л	2,03 [1,97; 2,10]	1,38 [1,33; 1,48]	<0,001	1,28 [1,25; 1,38]	<0,001	1,22 [1,17; 1,26]	<0,001	1,11 [1,06; 1,18]	<0,001	1,03 [0,94; 1,09]	<0,001
Апо-А1, г/л	0,82 [0,75; 0,88]	1,12 [1,08; 1,18]	<0,001	1,21 [1,17; 1,27]	<0,001	1,29 [1,23; 1,35]	<0,001	1,36 [1,29; 1,43]	<0,001	1,42 [1,35; 1,48]	<0,001

Примечание: уровни значимости указаны для Т-критерия Вилкоксона; количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Ме [Q1; Q3]; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОХ – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВПВ – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; Апо-В – аполипопротеин В; Апо-А1 – аполипопротеин А1.

ХС ЛПНП во второй группе составил 4,64 [4,41; 4,86] (1-я контрольная точка). Через 4 недели приема Аторвастатина в дозе 80 мг 1 р/с уровень ХС ЛПНП снизился до 2,71 [2,64; 2,76] ммоль/л, на 42,0 % от исходных значений (2-я контрольная точка). Далее в лечение был добавлен Эзетимиб 10 мг 1 р/с. Через 4 недели (3-я контрольная точка) уровень ХС ЛПНП снизился до 2,32 [2,27; 2,36] ммоль/л, еще на 13,4 %, но целевые значения ХС ЛПНП достигнуты не были, тогда в лечение добавляли Алирокумаб. Дальнейшая динамика изменения показателей липидного спектра пациентов из второй группы приведена в табл. 3. Во второй группе на момент окончания исследования 36 из 38 пациентов достигли целевых значений ХС ЛПНП (94,7 % пациентов), уровень ХС ЛПНП составил 1,17 [1,12; 1,19] ммоль/л, снизился на 74,2 % от исходных значений и на 49,6 % от показателей ХС ЛПНП на момент начала лечения Алирокумабом.

Изменение показателей транспортной системы липидов (Апо-В и Апо-А1) для двух групп изображено на рис. 2. Уровень Апо-В в первой группе перед началом лечения Алирокумабом составил 2,04 [1,97; 2,10] ммоль/л, в конце лечения данный показатель составил 1,02 [0,94; 1,09] ммоль/л ($p < 0,001$) и снизился на 50 % от исходного значения. Во второй группе уровень Апо-В перед началом лечения Алирокумабом составил 2,05 [2,00; 2,10] ммоль/л, в конце лече-

ния снизился на 46,9 % до 1,09 [1,05; 1,14] ммоль/л ($p < 0,001$). Уровень Апо-А1 в первой группе повысился на 73,2 % с 0,82 [0,75; 0,88] г/л до 1,42 [1,35; 1,48] г/л ($p < 0,001$). Во второй группе уровень Апо-А1 за 12 месяцев повысился на 74,1 % с 0,81 [0,75; 0,87] до 1,41 [1,32; 1,51] г/л ($p < 0,001$).

Кроме вышеописанных лабораторных показателей, в данной работе оценивался один из основных инструментальных критериев прогрессирования атеросклероза [13]: комплекс интима-медиа сонных артерий, а именно его толщина. Измерение проводилось отдельно для правой и левой ОСА. В первой группе больных ИБС после окончания исследования ТКМ снизилась на 7,8 % с 1,16 [1,09; 1,23] до 1,07 [1,02; 1,14] см ($p < 0,001$) для правой ОСА и на 10,9 % с 1,20 [1,11; 1,31] до 1,09 [1,02; 1,17] см ($p < 0,001$) для левой ОСА. Во второй группе больных ИБС с сопутствующим СД 2 ТКМ снизилась на 8,3 % с 1,21 [1,12; 1,30] до 1,11 [1,05; 1,18] см ($p < 0,001$) для правой ОСА и на 8,1 % с 1,23 [1,14; 1,33] до 1,13 [1,06; 1,21] см ($p < 0,001$) для левой ОСА. Динамика изменения показателей ТКМ на каждой контрольной точке приведена на рис. 3.

Также, помимо показателей, связанных с ИБС и атеросклерозом, в данной работе оценивалась динамика изменения основного лабораторного параметра гликемии [14] – HbA1c. При проведении анализа мы не обнаружили статистически значимого изменения

Динамика изменения показателей липид-транспортной системы в процессе лечения Алирокумабом у больных ИБС в сочетании с СД 2 на протяжении 12 месяцев

Table 3

Dynamics of the lipid transport system parameters while coronary heart disease patients with type 2 diabetes were treated by Alirocumab for 12 months

Показатель	3-я точка (на момент начала лечения Алирокумабом)	4-я точка (1 месяц)		5-я точка (3 месяца)		6-я точка (6 месяцев)		7-я точка (9 месяцев)		8-я точка (12 месяцев)	
	значение	значение	p (3-4)	значение	p (3-5)	значение	p (3-6)	значение	p (3-7)	значение	p (3-8)
ОХ, ммоль/л	4,39 [4,33; 4,46]	3,29 [3,24; 3,35]	<0,001	3,06 [3,02; 3,11]	<0,001	2,80 [2,74; 2,86]	<0,001	2,71 [2,64; 2,75]	<0,001	2,57 [2,50; 2,62]	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,32 [2,27; 2,36]	1,54 [1,50; 1,58]	<0,001	1,42 [1,39; 1,46]	<0,001	1,30 [1,26; 1,34]	<0,001	1,22 [1,19; 1,26]	<0,001	1,17 [1,12; 1,19]	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,74 [0,71; 0,79]	0,81 [0,77; 0,83]	0,002	0,87 [0,82; 0,90]	<0,001	0,91 [0,87; 0,96]	<0,001	1,00 [0,95; 1,04]	<0,001	1,10 [1,04; 1,14]	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,85 [1,67; 2,22]	1,67 [1,45; 2,03]	0,032	1,52 [1,28; 1,87]	<0,001	1,33 [1,16; 1,67]	<0,001	1,20 [0,98; 1,52]	<0,001	1,07 [0,88; 1,39]	<0,001
Апо-в, г/л	2,06 [2,00; 2,10]	1,40 [1,37; 1,45]	<0,001	1,32 [1,27; 1,37]	<0,001	1,22 [1,18; 1,28]	<0,001	1,16 [1,10; 1,21]	<0,001	1,10 [1,05; 1,14]	<0,001
Апо-А1, г/л	0,81 [0,75; 0,87]	1,06 [0,98; 1,14]	<0,001	1,19 [1,10; 1,28]	<0,001	1,26 [1,21; 1,32]	<0,001	1,32 [1,27; 1,38]	<0,001	1,38 [1,32; 1,51]	<0,001

Примечание: уровни значимости указаны для Т-критерия Вилкоксона; количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Ме [Q1; Q3]; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; ОХ – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; Апо-в – аполипопроиен В; Апо-А1 – аполипопротеин А1.

Таблица 4

Корреляционные связи у пациентов обеих групп в процессе лечения Алирокумабом

Table 4

Correlations in patients of both groups while treated by Alirocumab

Показатель	ИБС (n=39)	ИБС+СД2 (n=38)
ОХ/ХС ЛПНП	r=0,87; p<0,001	r=0,89; p<0,001
ХС ЛПНП/Апо-в	r=0,75; p<0,001	r=0,85; p<0,001
ХС ЛПВП/Апо-А1	r=0,71; p<0,001	r=0,81; p<0,001
ХС ЛПНП/ТКИМ справа	r=0,18; p<0,001	r=0,30; p<0,001
ХС ЛПНП/ТКИМ слева	r=0,18; p<0,001	r=0,33; p<0,001

Примечание: коэффициенты корреляции указаны для ранговой корреляции Спирмена; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; ОХ – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; Апо-в – аполипопроиен В; Апо-А1 – аполипопротеин А1; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа.

данного показателя во всех группах: в первой группе, до начала применения Алирокумаба, уровень НbА1с составил 5,47 [5,26; 5,67] %, после окончания исследования – 5,52 [5,27; 5,66] % (p=0,18); во второй группе, до начала применения Алирокумаба, уровень НbА1с составил 7,46 [6,84; 8,03] %, после окончания исследования – 7,47 [6,90; 7,91] % (p=0,61). Стати-

стически значимого изменения показателя на всех контрольных точках не было. Данный показатель не сравнивался между двумя группами в связи с наличием в анамнезе СД 2 у пациентов из второй группы.

В процессе проведения корреляционного анализа были выявлены сильные прямые значимые связи различных показателей в обеих группах.

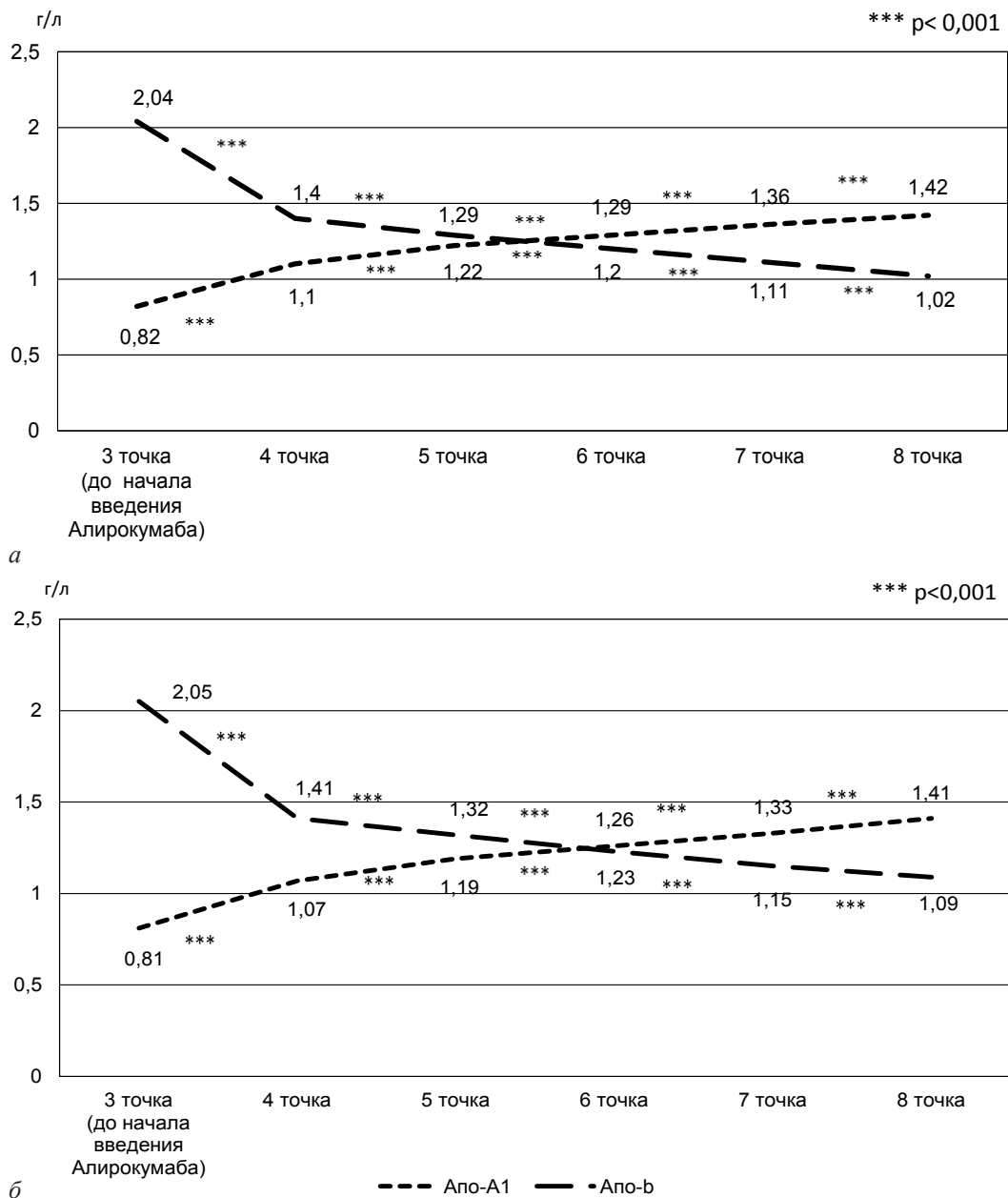


Рис. 2. Динамика изменения показателей транспортной системы липопротеинов в процессе лечения Алирокумабом на протяжении 12 месяцев: а – динамика изменения показателей у больных ишемической болезнью сердца; б – динамика изменения показателей у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа; уровни значимости указаны для Т-критерия Вилкоксона; Apo-A1– аполипопротеин А1, Apo-b– аполипопротеин В

Fig. 2. Dynamics of the lipoprotein transport system parameters while treated by Alirocumab for 12 months: а – dynamics of changes in indicators in patients with coronary heart disease; б – dynamics of changes in indicators in patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus; significance levels are indicated for the Wilcoxon T-test; Apo-A1- apolipoprotein A1, Apo-b- apolipoprotein B

Корреляционный анализ проводился с помощью вычисления ранговой корреляции Спирмена (r). Основные показатели корреляционных связей в обеих группах приведены в табл. 4.

Несмотря на достижения современной медицины, ИБС остается ведущей причиной смертности и инвалидизации населения во всем мире. Известно, что наличие СД 2 увеличивает риск развития ИБС в 4 раза [15]. Данные регистра REACH демонстрируют увеличение частоты всех основных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с сопутствующим СД 2 [16]. Атеросклероз коронарных артерий является основным этиологическим фактором в раз-

витии ИБС. Патогенетическая природа атеросклероза при СД 2 полиэтиологична и складывается не только из каскада последовательных нарушений, свойственных эссенциальному атерогенезу, но и присоединения специфических для диабета факторов. Соотношение этих звеньев атерогенеза при СД 2 до конца не ясно, поскольку в большинстве случаев атеросклероз при диабете развивается на 20 лет раньше, чем в общей популяции, и значительно быстрее прогрессирует [10]. В связи с этим, достижение целевых показателей ХС ЛПНП у лиц очень высокого ССР является первостепенной задачей во вторичной профилактике ИБС.

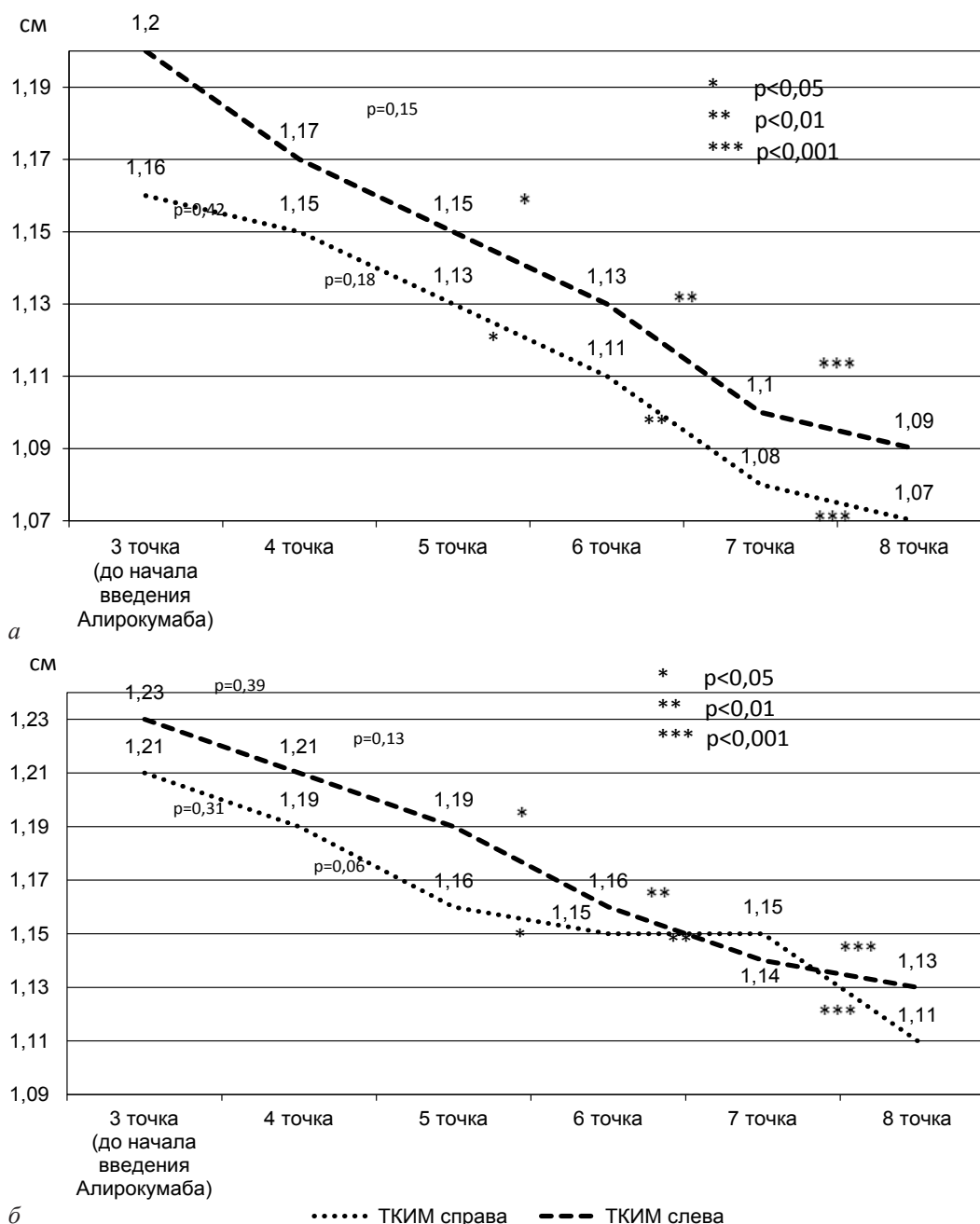


Рис. 3. Динамика изменения толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий в процессе лечения Алирокумабом на протяжении 12 месяцев: а – динамика изменения показателей у больных ишемической болезнью сердца; б – динамика изменения показателей у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа; уровни значимости указаны для Т-критерия Вилкоксона; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа

Fig. 3 Dynamics of the common carotid artery intima-media complex thickness while treated by Alirocumab for 12 months: а – dynamics of changes in indicators in patients with coronary heart disease; б – dynamics of changes in indicators in patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus; significance levels are indicated for the Wilcoxon T-test; ТКИМ- thickness of the intima-media complex

В нашем исследовании проведена комплексная оценка применения ингибиторов PCSK9 у больных ИБС с наличием или отсутствием СД 2. Группы пациентов значимо не различались по возрасту. В процессе проведения исследования оценивалась динамика изменения основных лабораторных и инструментальных показателей липидного обмена.

В группе больных ИБС (первая группа) целевых значений ХС ЛПНП смогли достигнуть 97,4 % пациентов, в группе больных ИБС в сочетании с СД 2 (вторая группа) целевых показателей достигли 94,7 %, что согласуется с данными крупных клинических

исследований, подтвержденных метаанализами, такими как FOURIER [8], где целевых значений ХС ЛПНП достигли 97 % больных ИБС и ODYSSEY OUTCOMES [9], где после 12 месяцев применения Алирокумаба средний уровень ХС ЛПНП составил 1,2 ммоль/л; а также с некоторыми отечественными исследованиями на тему клинического применения ингибиторов PCSK9 [17, 18].

Обращает на себя внимание статистически значимое изменение практически всех показателей липидного профиля в двух группах уже через 1 месяц (2 инъекции) после начала применения Алирокумаба

($p < 0,001$). Оценка динамики показателей липидного обмена в течение всего исследования свидетельствовала о стабильности наблюдаемых параметров. К моменту окончания исследования гиполипидемический ответ в группе больных ИБС без сопутствующего СД 2 ожидаемо оказался лучше, чем во второй группе: уровень ХС ЛПНП в первой группе составил 1,15 [1,07; 1,28] ммоль, во второй группе – 1,17 [1,12; 1,19] ммоль/л.

Помимо стандартных показателей липидного профиля, в настоящем исследовании изучалась динамика изменения основных показателей транспортной системы липопротеинов. В настоящий момент концентрация Апо-В в крови является наиболее достоверным индикатором атеросклероза, даже более чем ОХ и ХС ЛПНП [19]. В процессе проведения исследования данный показатель в первой группе снизился на 50 %, во второй группе – на 46,9 %. Также в настоящем исследовании изучалась динамика изменения Апо-А1 – основного белка-носителя ХС ЛПВП [20]. Данный показатель за 12 месяцев применения Алирокумаба в первой группе повысился на 73,2 %, во второй – на 74,1 %.

В процессе проведения корреляционного анализа выявлены сильные прямые взаимосвязи между показателями липидного профиля – ОХ и ХС ЛПНП, ХС ЛПНП и Апо-В, ХС ЛПВП и Апо-А1.

Заключение

Полученные результаты применения ингибиторов PCSK9 у больных ИБС с очень высоким ССР демонстрируют снижение уровня ХС ЛПНП на 73,9 % в группе больных ИБС и на 74,2 % в группе больных ИБС в сочетании с СД 2. В первой группе целевых концентраций ХС ЛПНП достигли 97,4 % пациентов, во второй группе – 94,7 %.

Достигнутый гиполипидемический эффект одновременно сочетался с уменьшением ТКИМ в группе больных ИБС: для правой ОСА – на 7,8 %, для левой – на 10,9 %; в группе больных ИБС с сопутствующим СД 2 типа: для правой ОСА – на 8,3 %, для левой – на 8,1 %.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Available at: <https://www.gks.ru/folder/12781> (accessed: 14.04.2021).
2. Pinho-Gomes AC, Azevedo L, Ahn JM et al. Compliance With Guideline-Directed Medical Therapy in Contemporary Coronary Revascularization Trials // *J Am Coll Cardiol*. 2018;(71):591–602.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058. Doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
4. Кузнецов А. А., Маль Г. С. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца и ингибиторы PCSK9 // *Терапия*. – 2021. – № 2. – С. 105–111. [Kuznetsov AA, Mal GS. Secondary prevention of coronary heart disease and PCSK9 inhibitors // *Therapy*. 2021;(2):105–111. (In Russ.)]. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.2.105-111>.

5. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the life-style, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries // *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):636–648. Doi: 10.1177/2047487315569401.

6. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

7. Reiner Ž, De Backer G, Fras Z et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – findings from the EUROASPIRE IV survey // *Atherosclerosis*. 2016;(246):243–250. Doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018.

8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR, FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease // *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722. Doi: 10.1056/NEJMoa1615664.

9. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome // *N Engl J Med*. 2018;(379):2097–2107.

10. Sarwar N, Gao P et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // *Lancet*. 2010;375 (9733):2215–2222

11. Mooradian A.D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus // *Nature Reviews Endocrinology*. 2009;5(3):150.

12. Haffner SM. Dyslipidemia management in adults with diabetes // *Diabetes Care*. 2004;27(1): S68–S71.

13. Кононов С. И., Маль Г. С. Влияние розувастатина на толщину комплекса интима-медиа сонных артерий у пациентов с ИБС различного пола и профиля сердечно-сосудистого риска // *Фармакология и клин. фармакология*. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 182–196. [Kononov SI, Mal GS. The effect of rosuvastatin on the thickness of the intima-media complex of the carotid arteries in patients with coronary artery disease of different genders and cardiovascular risk profile // *Pharmacology and clinical pharmacology*. 2018;6(2):182–196. (In Russ.)]. Doi:10.19163/2307-9266-2018-6-2-182-196.

14. Jones BA, Rubinstein AH, Rothman H et al. Hemoglobin A1c: an indicator of the metabolic control of diabetic patients // *The Lancet*. 1977;(310):734–737.

15. Jang SY, Ju EY, Cho SI et al. // *Korean Circ J*. 2013;43(5):316–328. Doi: 10.4070/kcj.2013.43.5.316.

16. Cavender MA et al. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry // *Circulation*. 2015;(132):923–931.

17. Никитин А. Э., Аверин Е. Е., Рожков Д. Е. и др. Опыт применения алирокумаба для достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов, нуждающихся во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 33–39. [Alexey Eduardovich Nikitin, Evgeny Averin, Denis Rozhkov, Alexey Viktorovich Sozykin, Gulnara Anatolyevna Protsenko. Experience of using alirocumab to achieve target levels of low-

density lipoprotein cholesterol in patients in need of secondary prevention of cardiovascular diseases // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):33–39. (In Russ.). Doi: 10.20996/1819-6446-2020-02-06.

18. Некрасов А. А., Тимощенко Е. С., Некрасова Т. А. и др. Возможности применения различных режимов введения эволокумаба в реальной клинической практике по опыту областного липидного центра ГКД и РЦГКБ № 5 Нижнего Новгорода // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2021. – Т. 3, № 44. – С. 45–52. [Nekrasov AA, Tymoshchenko ES, Nekrasova TA, Tymoshchenko MV, Cherneva DV. Possibilities of using different modes of administration of evolocumab in real clinical practice according to the experience of the regional lipid center of the GKD and RC City Clinical Hospital No. 5 of Nizhny Novgorod // *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2021;3(44):45–52. (In Russ.)]. Doi: 10.34687/2219–8202.JAD.2021.05.0005.

19. Gazi I, Tsimihodimos V, Filippatos TD, et al. LDL cholesterol estimation in patients with the metabolic syndrome // *Lipids Health Dis*. 2006;(5):8.

20. Wang L, Tian F, Arias A et al. Comparative Effects of Diet-Induced Lipid Lowering Versus Lipid Lowering Along With Apo A-I Milano Gene Therapy on Regression of Atherosclerosis // *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 21(3):320–328. Doi: 10.1177/1074248415610216.

Информация об авторах

Кузнецов Андрей Александрович – врач-кардиолог ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. В. Н. Розанова», Московская область, Россия; лицо, прикрепленное для подготовки диссертации к кафедре фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск, Россия, e-mail: dr.cardiologist.kuznetsov@yandex.ru.

Маль Галина Сергеевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск, Россия, e-mail: mgalina.2013@mail.ru.

Authors information

Kuznetsov Andrei A. – cardiologist Moscow Regional Hospital of Prof. Rozanova V. N., Moscow region, Russia; a person attached to the Department of Pharmacology for the preparation of a dissertation Kursk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia, e-mail: dr.cardiologist.kuznetsov@yandex.ru.

Mal Galina S. – MD, Professor, Head of the Department of Pharmacology Kursk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia, e-mail: mgalina.2013@mail.ru.