

ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ

В ВЕДЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

Несмотря на положительную тенденцию последнего десятилетия, смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации остается высокой: в 2016 г. 616 случаев на 100 тыс. человек с абсолютными потерями около 900 тыс. человек, из них примерно 50% от ишемической болезни сердца (ИБС). Важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний играет атеросклероз, который начинает поражать артериальное русло уже в молодом возрасте. Основными модифицируемыми факторами риска атеросклероза являются гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение. Для коронарного атеросклероза ведущим фактором риска служит холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). По данным исследования EUROASPIRE III, в России у 65% больных ИБС выявляется гиперхолестеринемия (ХС ЛНП – более 3 ммоль/л). В соответствии с данными многочисленных крупных рандомизированных исследований и метаанализов имеются доказательства пользы снижения ХС ЛНП как в первичной, так и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений с помощью статинов как основного класса гиполипидемических препаратов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, гиперлипидемия, холестерин липопротеидов низкой плотности, эволокумаб.

M.V. EZHOV, Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow

Recent progress in the management of atherosclerosis and hyperlipidemia

Despite the positive trend over the last decade, mortality from the circulatory system diseases in the Russian Federation remains high: in 2016, 616 cases per 100 thousand people were registered, with an absolute loss of about 900 thousand people, of whom nearly 50% died from coronary artery disease (CAD). Atherosclerosis plays a critical role in the development of cardiovascular disease, as the damage to the arterial bed begins early - already at a young age. The major modifiable risk factors for atherosclerosis are hyperlipidemia, hypertension, diabetes, smoking. The leading risk factor for coronary atherosclerosis is low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). According to EUROASPIRE III, in Russia, hypercholesterolemia is found in 65% of patients with CAD (LDL-C above 3 mmol/l). According to many large randomized trials and meta-analyses, there is evidence that statins which constitute the major class of lipid-lowering drugs are effective in the reduction of LDL-C in both primary and secondary prevention of cardiovascular events.

Keywords: coronary artery disease, atherosclerosis, hyperlipidemia, low-density lipoprotein cholesterol, evolokumab.

Эпидемиологическое исследование DYSIS (DYSlipidemia International Study) было проведено в нескольких европейских странах, включая Россию, и было посвящено оценке эффективности контроля гиперлипидемии у 1 586 амбулаторных пациентов, получающих статины. Согласно критериям рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS) 2011 г. по ведению дислипидемии, частота достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) (<1,8 ммоль/л) у пациентов очень высокого риска составила 12%, высокого риска (<2,5 ммоль/л) – 30%, умеренного риска (<3,0 ммоль/л) – 53%, то есть у лиц очень высокого и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений вероятность достижения целевых значений ХС ЛНП в реальной клинической практике низка (рис. 1).

Причин этому может быть несколько: а) плохая приверженность терапии со стороны больных, б) боязнь назначения высоких доз статинов врачами, в) стоимость высокоинтенсивного режима статинов и их комбинации с эзетимибом, г) невозможность достижения целевого уровня ХС ЛНП при исходно высоких его значениях. Согласно исследованию Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) совместно с независимой лабораторией

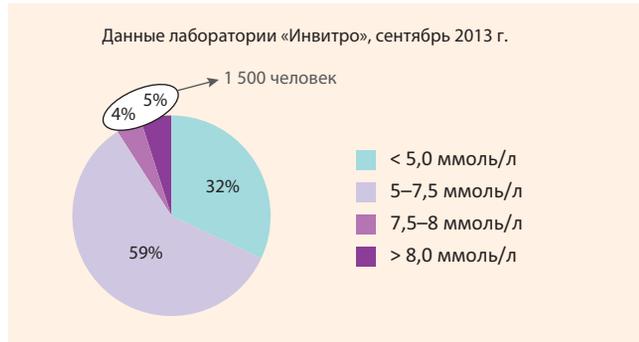
«ИНВИТРО» из 18 тыс. человек, сдавших анализ крови для определения липидного спектра в сентябре 2013 г., уровень общего холестерина $\geq 7,5$ ммоль/л был выявлен у 1 505 человек (8,4%) (рис. 2). При выраженной гиперхолестеринемии, в т. ч. при ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л, необходимо

Рисунок 1. DYSIS RUSSIA – результаты дополнительного анализа: 88% пациентов очень высокого риска НЕ достигают целевого уровня ХС ЛНП



Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. № 4, 2012

Рисунок 2. Распределение лиц по уровню общего холестерина в г. Москве (n = 18 000)



заподозрить и исключить семейную гиперхолестеринемия (СГХС), генетически детерминированное нарушение метаболизма липопротеидов, обусловленное мутациями генов, кодирующих: рецептор ЛНП – *LDLR*, апобелок В100 – *APOB* и пропротеин конвертазу субтилизин/кексинового типа 9 – *PCSK9*. Изменения в этих генах носят доминантный тип наследования и проявляются клинически как гетеро- и гомозиготные формы СГХС. В 2014 г. НОА инициировало наблюдательное исследование «Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией: Российский регистр по семейной гиперхолестеринемии (РоСГХС)», регистрация на ClinicalTrials.gov, NCT02208869. На основании данных Программы были разработаны и опубликованы Национальные рекомендации по диагностике и лечению СГХС. Результаты Программы будут способствовать увеличению информированности врачей и населения о вреде гиперхолестеринемии и улучшению качества оказываемой помощи больным СГХС в России.

Больные СГХС являются основными кандидатами для применения нового класса гиполипидемических препаратов, моноклональных антител к пропротеиновой конвертазе субтилизин/кексинового типа 9 (*PCSK9*). Данный фермент был впервые описан в 2003 г., когда был открыт новый тип аутосомно-доминантной СГХС, сопровождавшейся ранней ИБС и мутацией с усилением функции «gain-of-function». Показано, что *PCSK9* синтезируется в гепатоцитах, выходит на их поверхность, где связывается с рецепторами к ЛНП. Рецепторы захватывают ЛНП, заносят их внутрь гепатоцитов и в норме снова выходят на поверхность этих клеток. Однако рецептор, который связан с *PCSK9*, на поверхность клеток не выходит, а попадает в лизосому, где разрушается. Количество рецепторов к ЛНП снижается, следовательно, количество ЛНП

увеличивается, что ведет к развитию и прогрессированию атеросклероза. Впоследствии были описаны мутации с потерей функции *PCSK9* «loss-of-function», при которых, напротив, отмечались крайне низкие значения ХС ЛНП и отсутствие атеросклеротических изменений, а также снижение риска развития ИБС на 47–88%. В результате последующих интенсивных исследований был разработан новый класс препаратов – моноклональные антитела к *PCSK9*, два первых представителя которого эволокумаб и алирокумаб прошли 3 фазы клинических исследований. Для эволокумаба ключевыми исследованиями в рамках научной программы PROFICIO явились: LAPLACE (возможность использования комбинированной терапии), MENDEL (монотерапия антителами к *PCSK9*), GAUSS (использовании антител при непереносимости статинов), RUTHERFORD (лечение пациентов с гетерозиготной СГХС), TESLA (лечение пациентов с гомозиготной СГХС), DESCARTES (оценка безопасности), OSLER (открытое продленное исследование), FOURIER (вторичная профилактика), GLAGOV (влияние терапии на атерому) (рис. 3). В исследовании RUTHERFORD-2, в частности, показано, что терапия эволокумабом подкожно в дозе 140–420 мг 1–2 раза в месяц у лиц с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией приводит к снижению уровня общего ХС ЛНП на 56–61% (рис. 4, 5), холестерина, не связанного с ЛВП, – на 55%, триглицеридов – на 12–20%, апобелка В – на 46–49%, липопротеида(а) – на 28–32% (рис. 6). Аналогичные результаты были получены в исследовании GAUSS у лиц с при непереносимостью статинов (рис. 7, 8). В исследовании LAPLACE эволокумаб обеспечивал значимое дополнительное снижение уровня ХС ЛНП вне зависимости от типа и дозы статина, на фоне которого он назначался (рис. 9). При использовании эволокумаба в комбинации со статинами целевых значений ХС

Рисунок 3. Программа PROFICIO

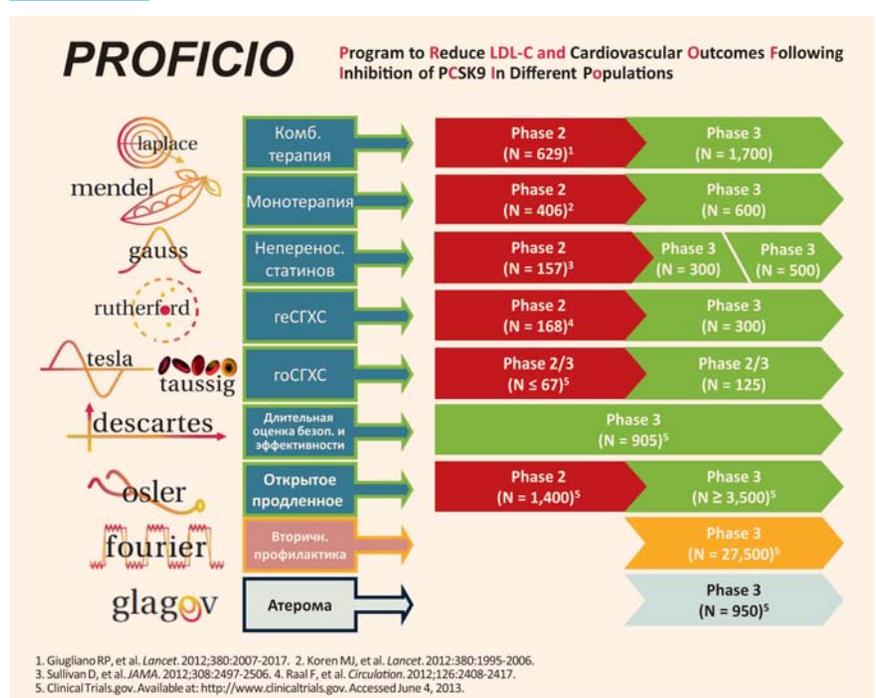
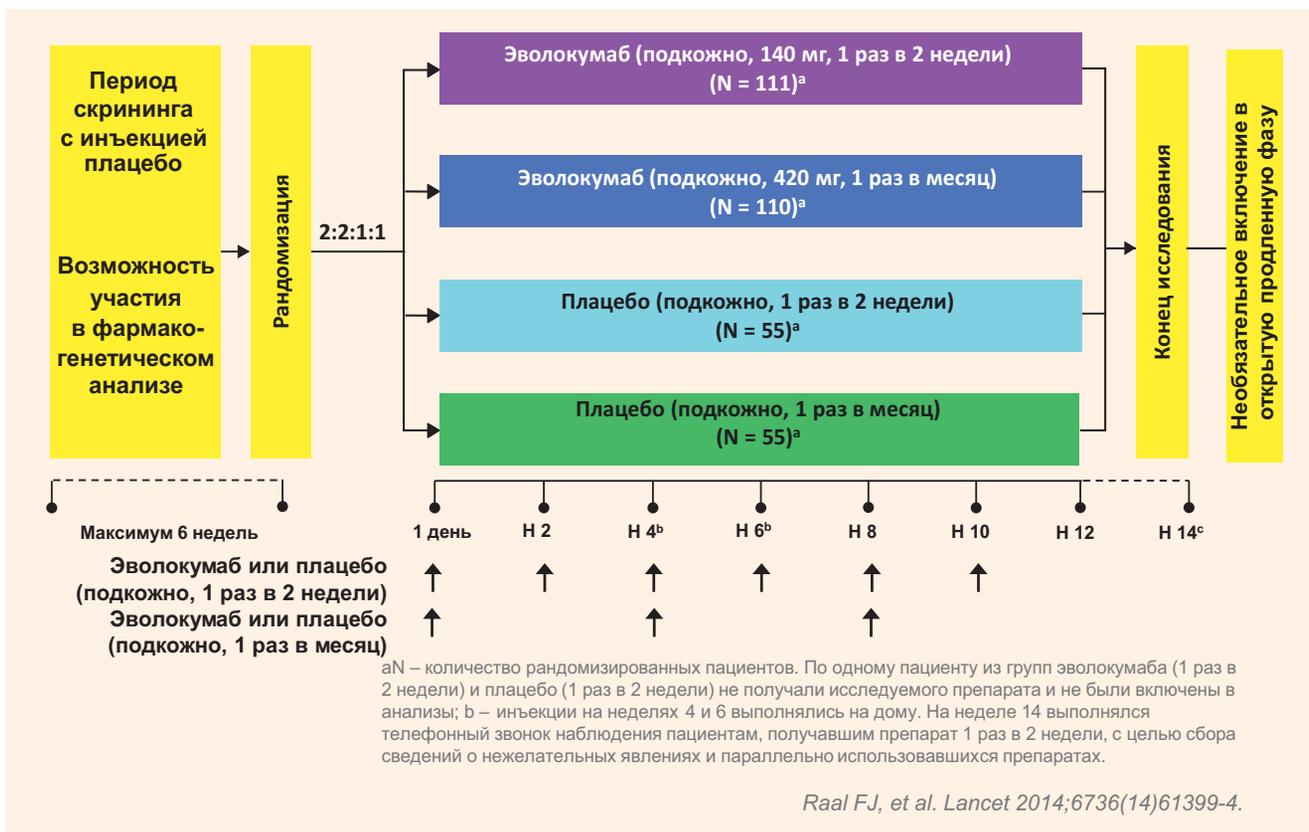


Рисунок 4. Исследование RUTHERFORD-2: дизайн



ЛНП удалось достигать вплоть до 94% пациентов (рис. 10). При продлении наблюдения за больными, получавшими эволокумаб или плацебо во 2-й и 3-й фазе клинических исследований в рамках протокола OSLER, было продемонстрирована возможность снижения риска сердечно-сосудистых осложнений на 53% в течение года применения эволокумаба (рис. 11–13). Необходимо подчеркнуть, что

эволокумаб хорошо переносился во всех исследуемых популяциях, в том числе среди пациентов с СГХС и непереносимостью статинов (рис. 14).

В 2015 г. эволокумаб был разрешен к применению в США и Европе, а с 2016 г. – в Российской Федерации. В рекомендациях, выпущенных в 2016 г. европейскими обществами кардиологов и атеросклероза, ингибиторы PCSK9 следует назначить при очень высоком сердечно-сосудистом риске и недостижении целевого уровня ХС ЛНП при максимально переносимой дозе статинов в комбинации с эзетимибом или непереносимости статинов. Согласно мнению экспертов, основными категориями больных для применения моноклональных антител к PCSK9 являются: СГХС, непереносимость статинов, прогрессирование атеросклероза и/или ИБС с сохранением высокого уровня ХС ЛНП и/или высоким содержанием липопротеида(а), несмотря на проводимую липид-снижающую терапию (рис. 15).

Принимая во внимание высокую эффективность и потребность у категории больных очень высокого риска, НОА при поддержке компании «Амджен» инициировало первое в РФ открытое исследование эволокумаба

Рисунок 5. RUTHERFORD-2: снижение ХС ЛНП на 56–61% на фоне эволокумаба у лиц с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

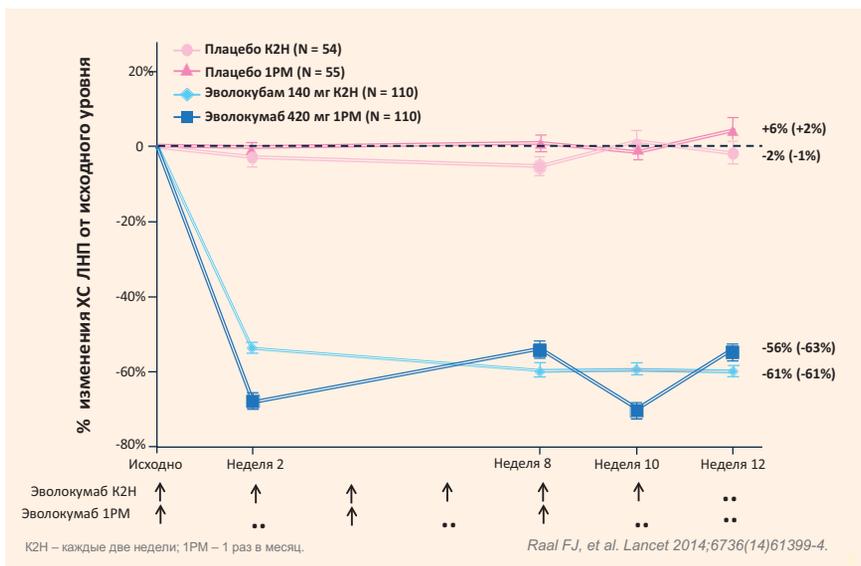


Рисунок 6. RUTHERFORD-2: положительная динамика липидов крови при применении эволокумаба

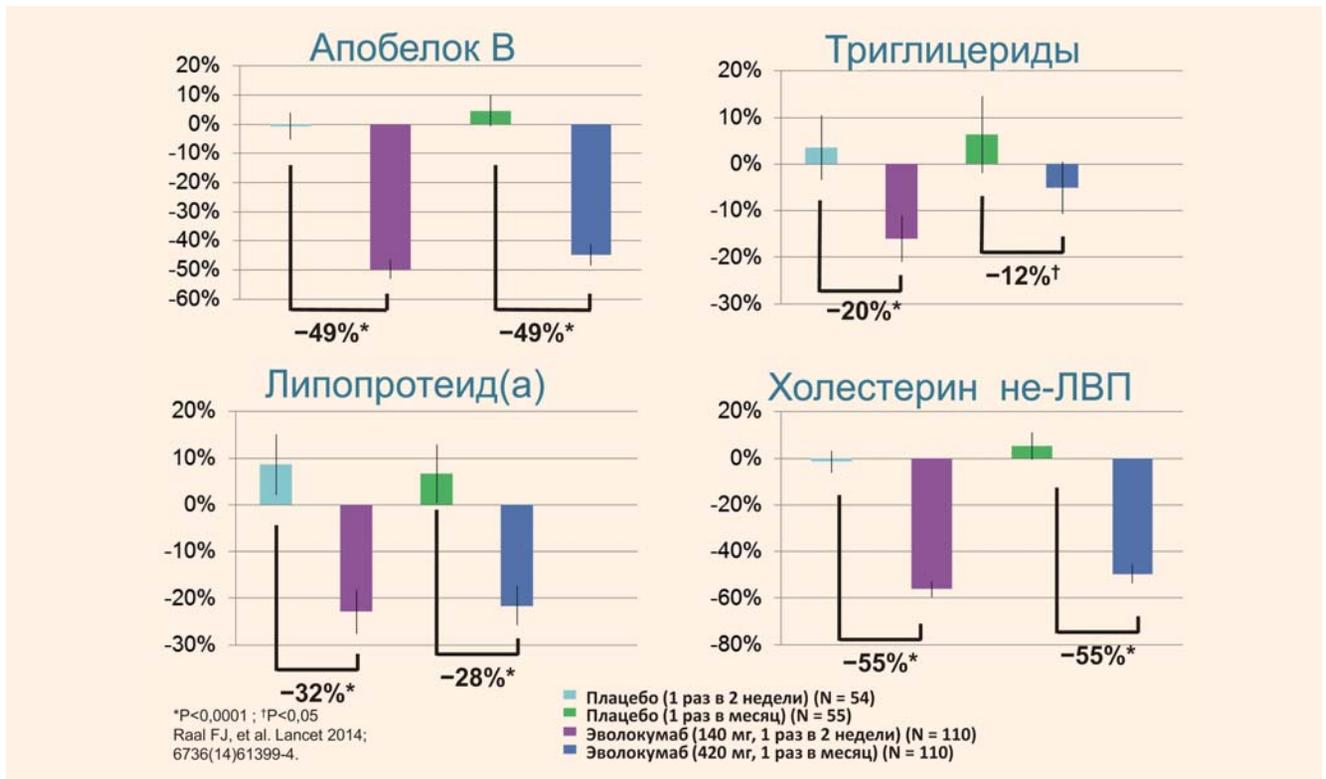
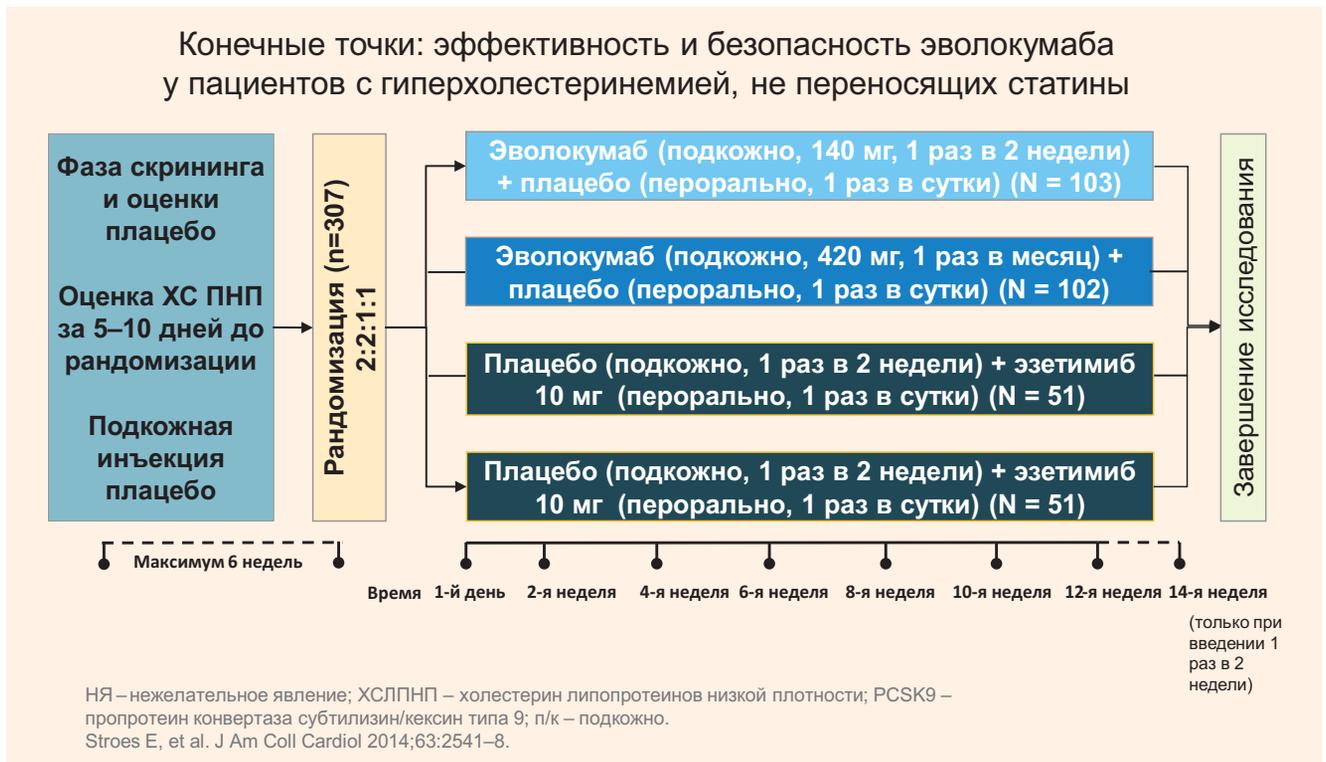


Рисунок 7. Исследование GAUSS-2: достижение целевых значений при использовании антитела к PCSK9 у пациентов, не переносящих статины



у лиц с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Всего в исследование после консилиума лечащих врачей было включено 20 больных: с гомозигот-

ной и гетерозиготной СГХС, с прогрессирующей ИБС и высоким уровнем липопротеида(а), а также с непереносимостью статинов. В зависимости от характера заболевания

Рисунок 8. Эволокумаб снижал ХС ЛНП на 53–56% и значительно превосходил эзетимиб

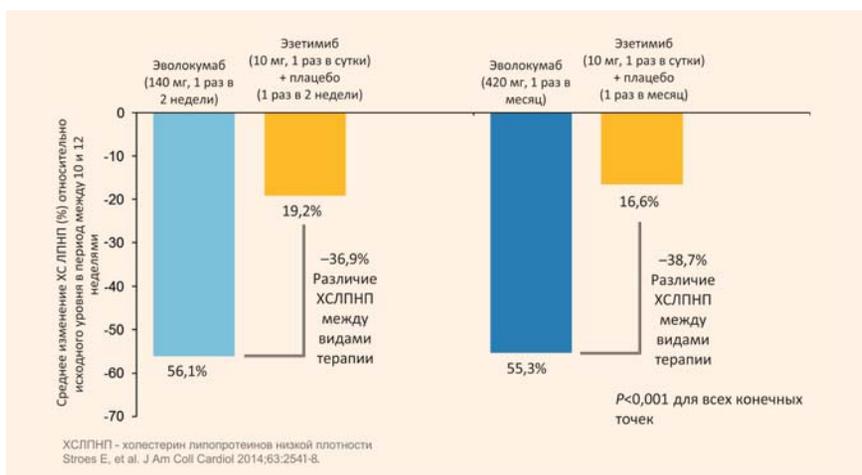


Рисунок 9. LAPLACE-2: среднее снижение ХС ЛНП на 60% на эволюкумабе независимо от интенсивности базовой терапии

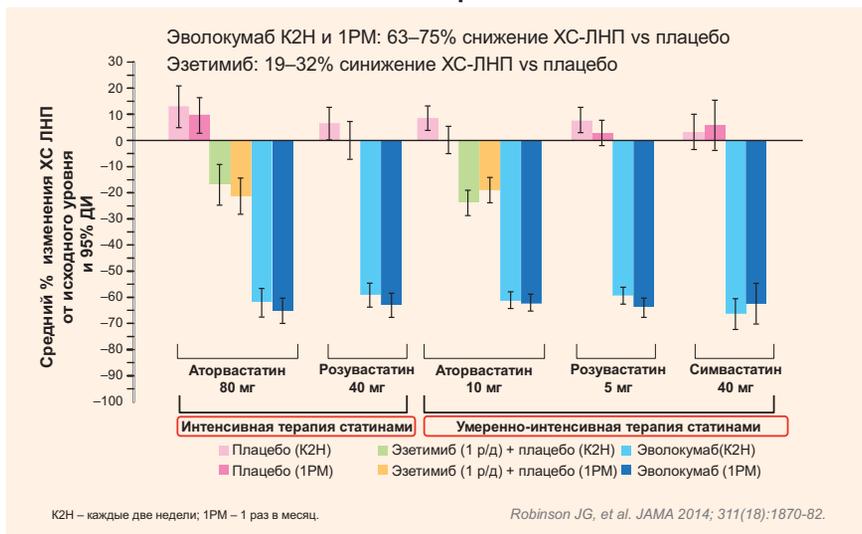
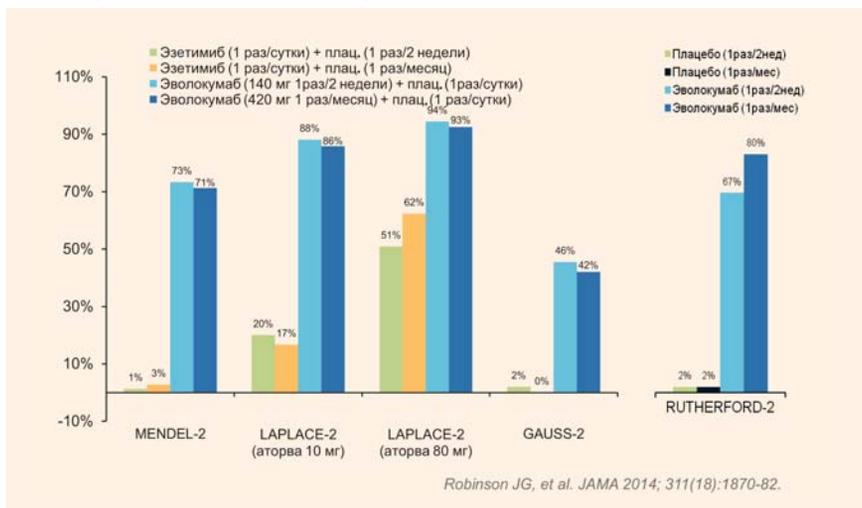


Рисунок 10. Достижение ХС-ЛНП < 1,8 ммоль/л в исследованиях эволюкумаба III фазы отмечено у подавляющего большинства



прием препарата был одобрен в течение 6–12 месяцев по схеме 140 мг подкожно 1 раз в 2 недели или 420 мг подкожно 1 раз в месяц. Все больные удовлетворительно переносили подкожные инъекции эволюкумаба без каких-либо побочных эффектов. Было отмечено снижение уровня ХС ЛНП на 60–65% у лиц с гетерозиготной СГХС, на 20–30% – при гомозиготной форме СГХС. При этом у всех больных исходно была комбинированная терапия аторвастатином 40–80 мг или розувастатином 20–40 мг и эзетимибом 10 мг. Монотерапия эволюкумабом у 2 пациентов с непереносимостью статинов также привела к снижению ХС ЛНП на 55–60%.

Наконец, в марте 2017 г. были представлены результаты рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk). В 49 странах было включено 27 564 больных клинически значимым атеросклеротическим поражением сосудов и уровнем ХС ЛНП выше 1,8 ммоль/л. Больные в соотношении 1:1 принимали эволюкумаб или плацебо подкожно в течение 2,2 года (медиана наблюдения). К 48-й неделе на фоне эволюкумаба отмечено снижение ХС ЛНП на 59% (от 2,4 ммоль/л исходно до 0,78 ммоль/л, p < 0,001). Частота первичной (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, реваскуляризация миокарда) и вторичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) была ниже на фоне эволюкумаба в сравнении с плацебо на 15 и 20% соответственно (степень риска 0,85; 95% доверительный интервал 0,79–0,92 и 0,80; 0,73–0,88; p < 0,001). Столь существенное снижение холестерина не сопровождалось значимыми факторами риска побочных эффектов.

Таким образом, одним из важнейших достижений последнего десятилетия стало открытие фермента PCSK9 – модулятора функции рецепторов к ЛНП в печени. Определенный тип мутаций гена PCSK9, связанный с усилением активности фермента, приводит к выраженному повыше-

Рисунок 11. Дизайн OSLER

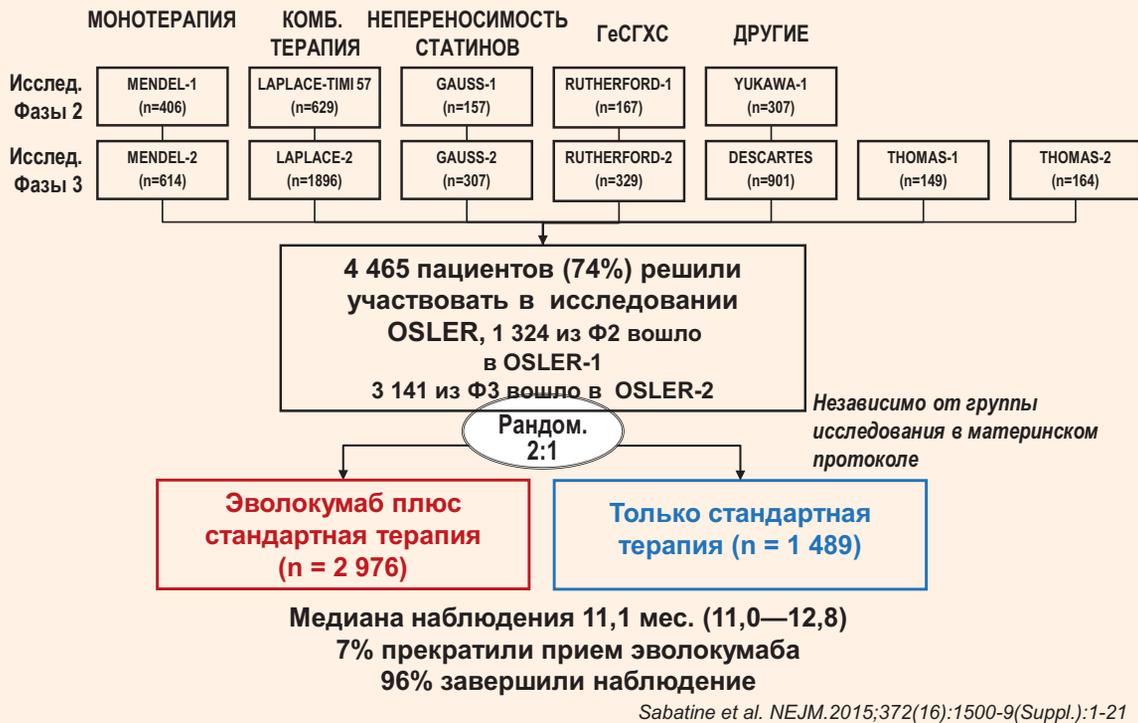


Рисунок 12. Снижение ХС ЛНП в продленном исследовании OSLER

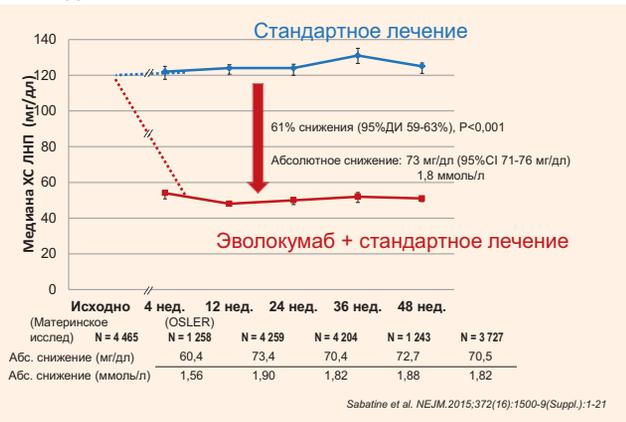


Рисунок 13. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на 53%



Рисунок 14. Безопасность терапии эволокумабом

	Эволокумаб + стандартное лечение (N = 2 976)	Стандартное лечение (N = 1 489)
Нежелательное явление (%)		
• Любое	69,2	64,8
• Серьезное	7,5	7,5
• Приведшее к отмене эволокумаба	2,4	n/a
• Реакции со стороны места введения	4,3	n/a
• Связанные с мышечной системой	6,4	6,0
• Нейрокогнитивные	0,9	0,3
Лабораторные данные (%)		
• АЛТ или АСТ > 5 × ВГН	1,0	1,2
• Креатинкиназа > 5 × ВГН	0,6	1,2

Рисунок 15. Группы пациентов, получающих максимальную пользу при применении эволокумаба

- СГХС
- Непереносимость статинов
- Прогрессирование атеросклероза/ИБС с сохранением нецелевых уровней ХС ЛНП и/или высоким содержанием липопротеида(а), несмотря на проводимую липидснижающую терапию

нию концентрации ХС ЛНП в крови и фенотипическим проявлениям семейной гиперхолестеринемии. Действие нового класса гиполипидемических препаратов – моноклональных антител к PCSK9 – ассоциируется с драматическим снижением уровня ХС ЛНП и способствует существенному дополнительному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений.

