



Ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек: возможности ингибиторов PCSK9 в достижении целевых значений атерогенных липопротеинов

© Г.С. Маль¹, А.А. Кузнецов^{2*}

¹ Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

² Московская областная больница им. проф. В.Н. Розанова, Пушкино, Россия

*А.А. Кузнецов, Московская областная больница им. проф. В.Н. Розанова, 141206, Московская область, Пушкино, ул. Авиационная, 35, dr.cardiologist.kuznetsov@yandex.ru

Поступила в редакцию 22 апреля 2022 г. Исправлена 17 мая 2022 г. Принята к печати 23 мая 2022 г.

Резюме

Цель исследования: Оценка возможности достижения целевых значений атерогенных липопротеинов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с почечной дисфункцией в процессе лекарственной коррекции ингибиторами PCSK9.

Материал и методы: В исследование были включены 2 группы, состоящие из 76 мужчин больных ИБС с очень высоким сердечно-сосудистым риском: без хронической болезни почек (ХБП) ($n = 39$) и с ХБП IIIA–IIIB стадии ($n = 37$). Все пациенты не достигли целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) после 8 недель применения максимальной дозы аторвастатина и эзетимиба, что явилось мотивацией к назначению ингибиторов PCSK9-алирокумаба с контролем липидного профиля и скорости клубочковой фильтрации в течение 6 мес.

Результаты: В группе больных ИБС целевых концентраций ХС ЛПНП достигли 87,1% пациентов ($n = 34$), уровень ХС ЛПНП снизился с $4,41 \pm 0,19$ до $1,28 \pm 0,14$ ммоль ($p < 0,001$), в группе больных ИБС + ХБП IIIA–IIIB стадии целевых значений достигли 56,7% пациентов ($n = 21$), уровень ХС ЛПНП снизился с $4,6 \pm 0,2$ до $1,37 \pm 0,09$ ммоль ($p < 0,001$). Статистически значимого изменения скорости клубочковой фильтрации в процессе проведения исследования не зарегистрировано.

Заключение: Результаты настоящего исследования продемонстрировали выраженную эффективность ингибиторов PCSK9 в достижении целевых показателей ХС ЛПНП у больных ИБС с очень высоким сердечно-сосудистым риском. В процессе проведения исследования отмечено снижение уровня ХС ЛПНП более чем на 70%. Отсутствие ХБП у больных ИБС повышает шанс достижения целевых показателей ХС ЛПНП на 81% (OR 0,19).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, ингибиторы PCSK9, алирокумаб

Цитировать: Маль Г.С., Кузнецов А.А. Ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек: возможности ингибиторов PCSK9 в достижении целевых значений атерогенных липопротеинов. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(2):14–21. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-14-21>

Coronary heart disease and chronic kidney disease: the possibilities of PCSK9 inhibitors in the achievement of atherogenic lipoproteins target values

© Galina S. Mal¹, Andrey A. Kuznetsov^{2*}

¹ Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

² Moscow Regional Hospital named after Prof. Rozanov V.N., Pushkino, Russian Federation

* Andrey A. Kuznetsov, Moscow Regional Hospital named after Prof. Rozanov V.N., Aviatsionnaya str., 35, Pushkino, 141206, dr.cardiologist.kuznetsov@yandex.ru

Received: April 22, 2022. Received in revised form: May 17, 2022. Accepted: May 23, 2022.

Abstract

Objective: Possibilities evaluation of achieving the target values of atherogenic lipoproteins in patients with coronary heart disease (CHD) in combination with renal dysfunction during drug correction with PCSK9 inhibitors.

Material and methods: The study included 76 men with CHD with very high cardiovascular risk divided into 2 groups: without chronic kidney disease (CKD) ($n = 39$) and with stage IIIA–IIIB CKD ($n = 37$). All patients did not reach the target values of low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) after 8 weeks of the maximum dose of atorvastatin and ezetimibe, which was the motivation for the use of PCSK9-alirocumb inhibitors, with control of the lipid profile and glomerular filtration rate for 6 months.

Results: In the group of patients with CHD, 87.1% of patients ($n = 34$) reached the target values of LDL cholesterol, the level of LDL cholesterol decreased from 4.41 ± 0.19 mmol to 1.28 ± 0.14 mmol ($p < 0.001$), in the group of patients with CHD + CKD stage IIIA–IIIB 56.7% of patients reached the target values ($n = 21$), the LDL cholesterol level decreased from 4.6 ± 0.2 mmol to 1.37 ± 0.09 mmol ($p < 0.001$). There was no statistically significant change in the glomerular filtration rate during the study.



Conclusion: The results of this study demonstrate the obvious effectiveness of PCSK9 inhibitors in achieving LDL cholesterol target values in patients with coronary heart disease with a very high cardiovascular risk. During the study, a decrease in the level of LDL cholesterol by more than 70% was noted. The absence of CKD in CHD patients increases the chance of achieving LDL cholesterol target values by 81% (OR 0.19).

Keywords: coronary heart disease, chronic kidney disease, PCSK9 inhibitors, alirocumab

Cite this article as: Mal G.S., Kuznetsov A.A. Coronary heart disease and chronic kidney disease: the possibilities of PCSK9 inhibitors in the achievement of atherogenic lipoproteins target values. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(2):14–21. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-14-21>

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) длительное время занимает ведущее место в структуре смертности и инвалидизации населения во всем мире [1]. В 2020 г. летальность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации достигла рекордных показателей: 644 случая на 100 тыс. населения, из которых 52% приходится на ИБС [2]. По прогнозам экспертов, распространенность данного заболевания в развитых странах мира к 2030 г. увеличится на 9,3% [3]. Патологической основой ИБС является атеросклероз, прогрессирующий под воздействием множества причин. Помимо основных факторов риска (дислипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия), нарушение функции почек ассоциируется с большей выраженностью прогрессирования атеросклероза, увеличением ранимости бляшки и кальцификацией коронарных артерий [4].

При хронической болезни почек (ХБП) нередко определяется микроваскулярная дисфункция, приводящая к ишемии миокарда [5, 6]. У пациентов со сниженной почечной функцией, атеросклеротическая бляшка более насыщена липидами и менее насыщена соединительной тканью, что значительно увеличивает ее ранимость [7]. В связи с этим ХБП сопровождается более тяжелым коронарным атеросклерозом [8, 9].

Причиной смерти пациентов с нарушением функции почек гораздо чаще является ИБС, чем терминальная стадия хронической почечной недостаточности. По результатам исследования «The European trial On Reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators» (EUROPA), у 52% больных ИБС скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была ниже 75 мл/мин/1,73 м² [10]. По результатам американского регистра «The United States Renal Data System» (USRDS), у пациентов старше 65 лет, страдающих ИБС в сочетании с ХБП, значительно чаще верифицировался атеросклеротический кардиосклероз (42,5 против 16,5%) и острый инфаркт миокарда (10 против 2%) [11]. По данным исследования «Clinical Outcomes Utilizing percutaneous coronary Revascularization and Aggressive Guideline-driven drug Evaluation» (COURAGE), наличие ХБП у больных со стабильной ИБС увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти, развития инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности в 1,5 раза [12].

Несмотря на увеличение доступности инвазивных методов лечения, первостепенной задачей в лечении ИБС является вторичная медикаментозная профилактика [13], в основе которой лежат мероприятия, направленные на коррекцию факторов риска прогрессирования заболевания. Согласно современным клиническим рекомендациям, категории сердечно-сосудистого риска (ССР) сопоставляют с целевыми значениями холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [14]. При отсутствии результата от стандартных оптимальных методов гиполипидемической терапии (максимально переносимая доза статина + эзетимиб) рекомендовано применение новой группы препаратов, моноклональных антител, ингибиторов плазменного белка – пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинного типа 9 (PCSK9), которые позволяют достичь целевых концентраций ХС ЛПНП более чем у 90% пациентов [15].

На сегодняшний день в Российской Федерации проводится небольшое количество исследований по применению ингибиторов PCSK9, что связано с их высокой стоимостью и низкой доступностью в регионах. Также в мировой науке накоплено мало данных о применении ингибиторов PCSK9 у больных ИБС в сочетании с ХБП, в связи с чем является актуальным изучение применения данной группы препаратов у пациентов с почечной дисфункцией. Можно предположить, что гиполипидемический ответ на применение ингибиторов PCSK9 у больных ИБС окажется несколько эффективнее, чем у больных ИБС в сочетании с почечной недостаточностью.

Цель исследования: оценить возможности достижения целевых значений атерогенных липопротеинов у больных ИБС в сочетании с почечной дисфункцией в процессе лекарственной коррекции ингибиторами PCSK9.

Материал и методы

Открытое проспективное исследование осуществлялось на базе кардиологического отделения ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. В. Н. Розанова» в 2020–2021 гг., было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 3 от 16.03.2020 г. ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ), все участники подписывали информированное согласие. Обеспечение ингибиторами

PCSK9 происходило за счет: 1) льготного обеспечения граждан по федеральной и региональной льготе Московской области – более 80% всех случаев (препараты входят в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов); 2) средств обязательного медицинского страхования с применением клинко-статистической группы ds36.004 «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов»; 3) благотворительного пожертвования компании «SANOFI»; 4) розничного сегмента (личные средства граждан) – менее 5% всех случаев.

В исследование были включены 76 мужчин (средний возраст составил $59,57 \pm 5,86$ лет), страдающих ИБС с очень высоким ССР и наличием первичной дислипидемии, которым требовалась вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Всем участникам исследования диагноз ИБС был ранее установлен на основании клинической картины заболевания (стенокардия напряжения), данных анамнеза (перенесенный острый коронарный синдром) и результатов коронарографии. Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа с наличием ИБС и сохранной функцией почек, СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² ($n = 39$); 2-я группа – ИБС в сочетании с ХБП IIIA–IIIB стадии, СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² ($n = 37$). Диагноз ХБП был верифицирован ранее или устанавливался первично по результатам оценки клиренса креатинина по формуле CKD-EPI.

Критериями включения пациентов в исследование были: 1) мужской пол; 2) возраст от 51 до 69 лет; 3) подтвержденный диагноз ИБС; 4) очень высокий ССР; 5) отсутствие достижения целевых значений ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимой дозы аторвастатина и эзетимиба; 6) отсутствие

противопоказаний к терапии ингибиторами PCSK9; 7) СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² для 1-й группы больных и СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² для 2-й группы.

Критерии не включения: 1) достижение целевых значений ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимой дозы аторвастатина и эзетимиба; 2) хронической сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка < 30%; 3) индивидуальная непереносимость ингибиторов PCSK9; 4) снижение уровня ХС ЛПНП менее 0,5 ммоль/л; 4) ожирение при индексе массы тела более 40; 5) триглицериды (ТГ) натощак > 4,52 ммоль/л.

Исследование проводилось в 6 визитов больных, дизайн исследования изображен на рисунке 1. Первый визит – скрининг пациентов и назначение максимально переносимой дозы аторвастатина. Во время 2-го посещения спустя 4 недели определяли достижение целевых значений ХС ЛПНП, рекомендованных Европейским обществом кардиологов («European Society of Cardiology» – ESC), менее 1,4 ммоль/л [16]. При не достижении целевых показателей пациентам добавляли в лечение эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки продолжительностью 4 недели. В ходе 3-го визита вновь оценивали достижение целевых концентраций ХС ЛПНП. При не достижении значений ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л добавляли ингибитор PCSK9-алирокумаб 150 мг, подкожно одну инъекцию на 14 сут. («PRALUENT», SANOFI, Франция) с дальнейшим контролем лабораторных показателей в течение 3-х последующих визитов: через 1, 3, и 6 мес.

Пробы крови для биохимических исследований забирались однократно из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Анализ проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Mindray BS-120 (Китай). Из показателей липидного

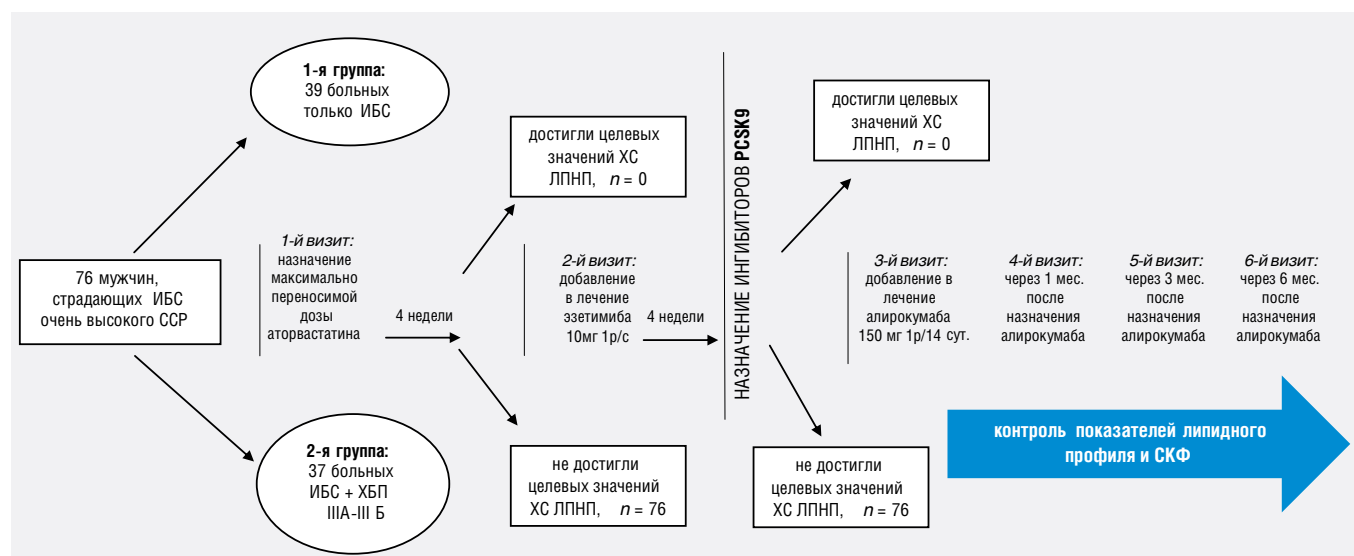


Рисунок 1. Дизайн исследования
Figure 1. Study design

обмена оценивали уровни общего холестерина (ОХ), ХС ЛПНП, холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ, а также концентрацию креатинина сыворотки крови для расчета СКФ.

Проверка на нормальность распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса (для всей выборки участников исследования) или при помощи критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых в группах менее 50). Количественные признаки представлены как $M \pm SD$ для показателей с нормальным распределением, где M – арифметическое среднее, SD – стандартное отклонение; для признаков с распределением отличным от нормального в виде медианы и квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывались абсолютное число и/или относительная величина в процентах. Для оценки значимости различий между группами по количественным показателям использовали критерии Манна-Уитни, для зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Качественные параметры сопоставлялись с использованием критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $\chi^2 < 0,05$. Для ряда параметров проводился анализ отношения шансов (ОШ, odds ratio) с использованием стандартной методики и указанием 95%-го доверительного интервала (ДИ). Для проведения статистического анализа использовалась программа SPSS Statistics 23.0 (IBM США).

Результаты

Первичный скрининг показал, что подавляющее большинство участников исследования страдало артериальной гипертензией ($n = 32$, 82,0% – в 1-й группе; $n = 37$ (4,5%) – во 2-й группе), привычкой курения ($n = 30$ (76,9%) – в 1-й группе; $n = 33$, 89,2% – во 2-й группе), ожирением 1–2 степени ($n = 22$ (56,4%) – в 1-й группе; $n = 27$ (73,0%) – во 2-й группе), отягощенной сердечно-сосудистой наследственностью ($n = 10$ (25,7%) – в 1-й группе; $n = 14$ (37,8%) – во 2-й группе). Кроме этого 42 человека ($n = 20$ (51,3%) – в 1-й группе; $n = 22$ (59,5%) – во 2-й группе) ранее перенесли инфаркт миокарда, 38 больным ($n = 17$ (43,6%) – в 1-й группе; $n = 21$ (56,8%) – во 2-й группе) было выполнено аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство, 23 пациента ($n = 11$ (28,2%) – в 1-й группе; $n = 12$ (32,4%) – во 2-й группе) страдали различными формами фибрилляции предсердий, у 22 исследуемых ($n = 12$ (30,8%) – в 1-й группе; $n = 10$ (27,0%) – во 2-й группе) ранее был диагностирован атеросклероз артерий нижних конечностей.

До включения в исследование больные принимали различные дозы статинов без достижения целевых показателей ХС ЛПНП. Перед началом исследования

уровень ХС ЛПНП в группе пациентов, страдающих ИБС, составил $4,41 \pm 0,19$ ммоль, в группе ИБС + ХБП – $4,6 \pm 0,20$ ммоль. После первого визита всем пациентам назначался аторвастатин в максимальной дозе 80 мг 1 раз в сутки. Через 4 недели (2-й визит) в группе ИБС уровень ХС ЛПНП снизился на 40,4% и составил $2,63 \pm 0,15$ ммоль ($p < 0,001$), в группе ИБС + ХБП уровень ХС ЛПНП снизился на 41,5% и составил $2,69 \pm 0,08$ ммоль ($p < 0,001$), целевые значения ХС ЛПНП достигнуты не были. После добавления через 4 недели в лечение эзетимиба (3-й визит) в 1-й группе уровень ХС ЛПНП дополнительно снизился на 13,3% и составил $2,28 \pm 0,08$ ммоль ($p < 0,001$), во 2-й группе на 13,4% и составил $2,33 \pm 0,07$ ммоль ($p < 0,001$). Все участники исследования не смогли достигнуть рекомендуемых концентраций ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л на фоне терапии максимально переносимой дозы аторвастатина и эзетимиба, что явилось мотивацией к добавлению в лечение ингибитора PCSK9-алирокумаба на 6 мес. Дальнейшая динамика изменения показателей липидного профиля у пациентов 1-й группы представлена в таблице 1, у пациентов 2-й группы – в таблице 2.

После окончания исследования в группе больных ИБС целевых концентраций ХС ЛПНП достигли 87,1% пациентов ($n = 34$), в группе ИБС + ХБП – 56,7% ($n = 21$). Уровень ХС ЛПНП за весь период проведения исследования в 1-й группе снизился на 70,9% с $4,41 \pm 0,19$ до $1,28 \pm 0,14$ ммоль ($p < 0,001$), во 2-й группе на 70,2% – с $4,6 \pm 0,2$ до $1,37 \pm 0,09$ ммоль ($p < 0,001$) (рис. 2).

Применение алирокумаба показало высокую статистическую значимость изменения всех параметров липидного профиля в процессе его применения. В группе пациентов с ИБС уровень ОХ снизился с $4,32 \pm 0,08$ до $2,79 \pm 0,15$ ммоль ($p < 0,001$) и с $4,40 \pm 0,08$ до $2,89 \pm 0,11$ ммоль ($p < 0,001$) в группе ИБС + ХБП. Уровень ТГ в 1-й группе снизился с $1,94 \pm 0,42$ до $1,39 \pm 0,34$ ммоль ($p < 0,001$) и с $1,81 \pm 0,33$ до $1,33 \pm 0,31$ ммоль ($p < 0,001$) во 2-й группе. Концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности повысилась в 1-й группе с $0,76 \pm 0,08$ до $0,95 \pm 0,07$ ммоль ($p < 0,001$) и с $0,73 \pm 0,07$ до $0,94 \pm 0,08$ ммоль ($p < 0,001$) во 2-й группе.

В процессе применения алирокумаба проводился контроль СКФ при каждом визите (рис. 3). При анализе нами не обнаружено статистически значимого изменения данного показателя: в группе ИБС на момент начала применения алирокумаба СКФ составила $70,46 \pm 6,01$ мл/мин/1,73 м², после окончания исследования – $70,87 \pm 5,40$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,71$). В группе ИБС + ХБП до начала применения алирокумаба СКФ составила $45,68 \pm 8,05$ мл/мин/1,73 м², после окончания исследования – $47,24 \pm 7,77$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,41$).

Таблица 1
Динамика изменения показателей липидного профиля в процессе лечения алирокумабом у больных ИБС
Table 1
Dynamics of changes in lipid profile parameters during the treatment with alirocumab in patients with coronary heart disease

Показатели	1-й визит		2-й визит		3-й визит (начало лечения алирокумабом)		4-й визит (1 мес. лечения алирокумабом)		5-й визит (3 мес. лечения алирокумабом)		6-й визит (6 мес. лечения алирокумабом)	
	Значение		Значение	p (1–2)	Значение	p (1–3)	Значение	p (3–4)	Значение	p (3–5)	Значение	p (3–6)
ОХ, ммоль/л	6,45 ± 0,29		4,73 ± 0,14	<0,001	4,32 ± 0,08	<0,001	3,13 ± 0,15	<0,001	2,94 ± 0,13	<0,001	2,79 ± 0,15	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,41 ± 0,19		2,63 ± 0,15	<0,001	2,28 ± 0,08	<0,001	1,5 ± 0,1	<0,001	1,36 ± 0,09	<0,001	1,28 ± 0,14	<0,001
ХС ЛВПВ, ммоль/л	0,71 ± 0,08		0,75 ± 0,08	0,046	0,76 ± 0,08	0,006	0,82 ± 0,08	0,004	0,9 ± 0,07	<0,001	0,95 ± 0,07	<0,001
ТГ, ммоль/л	2,09 ± 0,46		2,00 ± 0,42	0,306	1,94 ± 0,42	0,119	1,74 ± 0,36	0,041	1,55 ± 0,34	<0,001	1,39 ± 0,34	<0,001

Прим.: уровни значимости указаны для Т-критерия Вилкоксона; количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M ± SD
Note: significance levels are indicated for the Wilcoxon signed-rank test; quantitative features are presented as a median and a standard deviation of M ± SD

Таблица 2
Динамика изменения показателей липидного профиля в процессе лечения алирокумабом у больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA–IIIB стадии
Table 2
Dynamics of changes in lipid profile parameters during the treatment with alirocumab in patients with coronary heart disease in combination with stage IIIA–IIIB CKD

Показатели	1-й визит		2-й визит		3-й визит (начало лечения алирокумабом)		4-й визит (1 мес. лечения алирокумабом)		5-й визит (3 мес. лечения алирокумабом)		6-й визит (6 мес. лечения алирокумабом)	
	Значение		Значение	p (1–2)	Значение	p (1–3)	Значение	p (3–4)	Значение	p (3–5)	Значение	p (3–6)
ОХ, ммоль/л	6,69 ± 0,15		4,84 ± 0,14	<0,001	4,40 ± 0,08	<0,001	3,33 ± 0,11	<0,001	3,04 ± 0,08	<0,001	2,89 ± 0,11	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,60 ± 0,20		2,69 ± 0,08	<0,001	2,33 ± 0,07	<0,001	1,55 ± 0,09	<0,001	1,45 ± 0,09	<0,001	1,37 ± 0,14	<0,001
ХС ЛВПВ, ммоль/л	0,69 ± 0,11		0,72 ± 0,08	0,009	0,73 ± 0,07	0,001	0,82 ± 0,08	<0,001	0,88 ± 0,09	<0,001	0,94 ± 0,08	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,99 ± 0,39		1,87 ± 0,34	0,15	1,81 ± 0,33	0,048	1,64 ± 0,31	0,025	1,48 ± 0,31	<0,001	1,33 ± 0,31	<0,001

Прим.: уровни значимости указаны для Т-критерия Вилкоксона; количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M ± SD
Note: significance levels are indicated for the Wilcoxon signed-rank test; quantitative features are presented as a median and a standard deviation of M ± SD

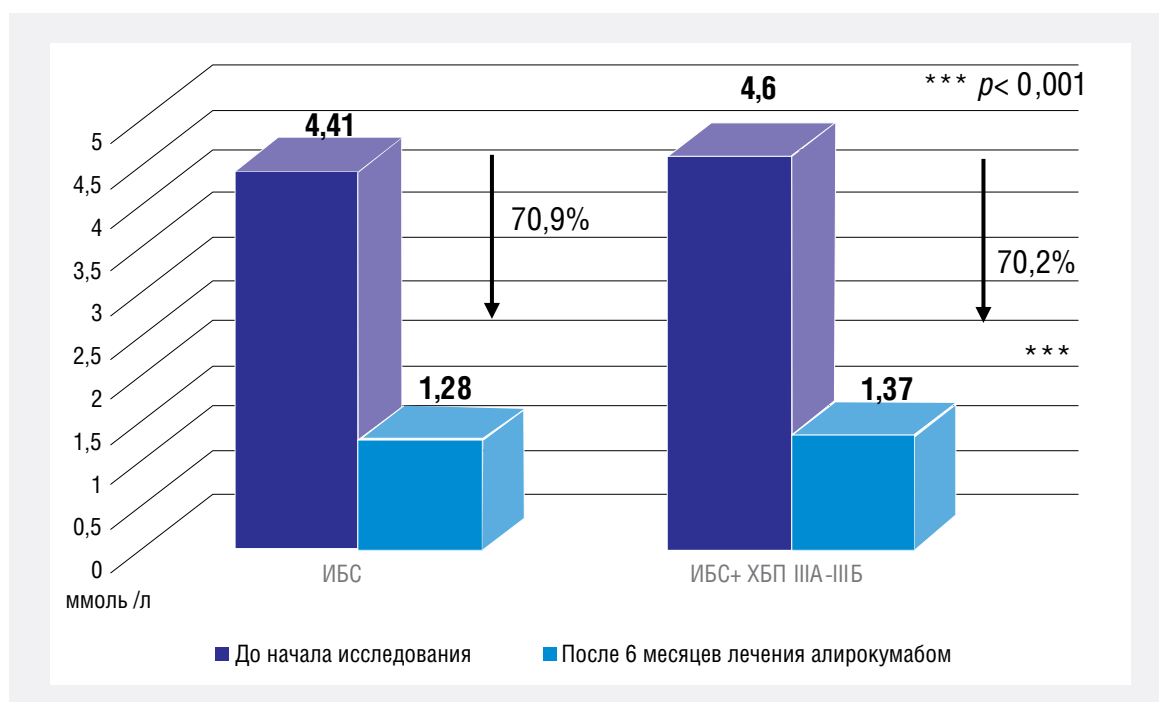


Рисунок 2. Суммарное снижение уровня ХС ЛПНП в ходе проведения исследования
Figure 2. The total decrease of LDL cholesterol level during the study

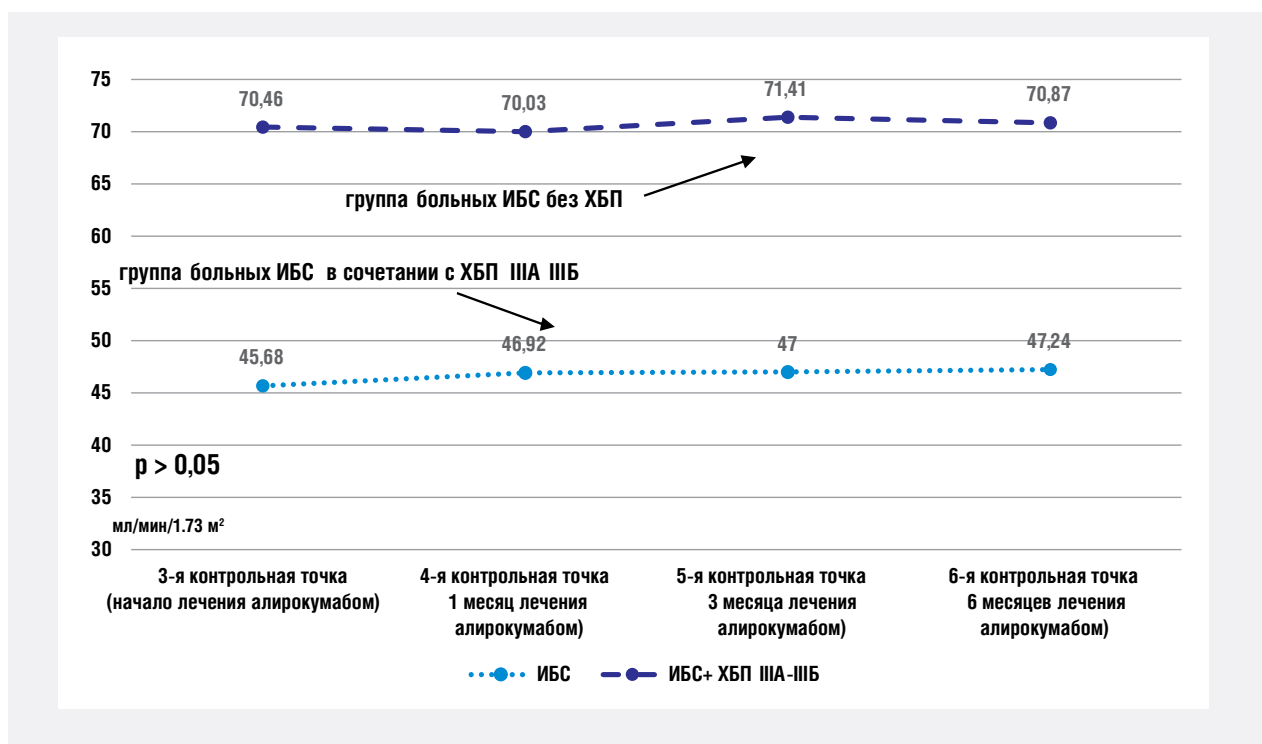


Рисунок 3. Динамика изменения СКФ в течение 6 мес. лечения алирокумабом

Прим.: уровни значимости указаны для Т-критерия Вилкоксона

Figure 3. Dynamics of GFR changes during 6 months of treatment with alirocumab

Note: significance levels are indicated for the Wilcoxon signed-rank test

Среди пациентов, достигших целевых концентраций ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л, 21,9% ($n = 12$) имели отягощенный сердечно-сосудистый анамнез, а среди пациентов, не достигших этого уровня – 57,2% ($n = 12$), $\chi^2 = 0,004$. ОШ для данной зависимости составило 0,21 (95% ДИ 0,07–0,61, $p = 0,005$). Среди пациентов в возрасте 60–69 лет у 40% ($n = 22$) не удалось достичь целевых значений ХС ЛПНП, у 76,2% ($n = 16$) необходимых показателей, $\chi^2 = 0,005$. ОШ составило 0,21 (95% ДИ 0,06–0,65, $p = 0,009$). Наличие ХБП IIIA–IIIB стадии (2-я группа пациентов) было зарегистрировано у 38,2% ($n = 21$), достигших целевых значений ХС ЛПНП, и у 76,2% ($n = 16$), не достигших необходимых концентраций ХС ЛПНП, $\chi^2 = 0,004$; ОШ 0,19 (95% ДИ 0,06–0,60, $p = 0,004$).

Не было выявлено статистически значимых различий в группах достигших и не достигших целевых уровней ХС ЛПНП по количеству пациентов с артериальной гипертензией ($\chi^2 = 0,24$), курением ($\chi^2 = 0,28$), ожирением 1–2 степени ($\chi^2 = 0,81$), аортокоронарным шунтированием и чрескожным коронарным вмешательством в анамнезе ($\chi^2 = 0,79$), атеросклерозом артерий нижних конечностей ($\chi^2 = 0,96$), фибрилляцией предсердий ($\chi^2 = 0,72$), перенесенным инфарктом миокарда ($\chi^2 = 0,11$).

Обсуждение

В настоящем исследовании было проведено изучение влияния ингибиторов PCSK9 на показатели обмена холестерина у больных ИБС с наличием или отсутствием почечной дисфункции. Основной целью было достижение целевых концентраций ХС ЛПНП, рекомендованных современными клиническими рекомендациями [14]. Ранее во многих исследованиях была показана способность гиполипидемических препаратов уменьшать риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС и не терминальной дисфункцией почек (СКФ более 30 мл/мин/1,73 м²), в то время как при тяжелом нарушении функции почек эффективность гиполипидемических препаратов значительно снижалась [17–19].

Среди всех участников исследования целевых значений ХС ЛПНП достигли 72,4% ($n = 55$), что согласуется с результатами рандомизированного многоцентрового исследования ODYSSEY OUTCOMES [20], где через 6 мес. лечения алирокумабом 75,5% исследуемых достигли уровня ХС ЛПНП < 1,3 ммоль/л.

Применение алирокумаба показало высокую статистическую значимость уже после двух инъекций через 4 недели от начала применения препарата: уровень ХС ЛПНП снизился на 34,8%, уровень ОХ – на 26,1%. В дальнейшем продемонстрировано сохранение достигнутых значений, что согласуется с результатами иностранных [21] и отечественных исследований [22].

Были выявлены факторы, статистически значимо различающиеся для пациентов, достигших и не достигших целевых границ ХС ЛПНП на фоне лечения алирокумабом. К ним можно отнести снижение функции почек (ОШ 0,19; 95% ДИ 0,06–0,60, $p = 0,004$), наличие отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза (ОШ 0,21; 95% ДИ 0,07–0,61, $p = 0,005$) и возраст 60–69 лет (ОШ 0,21; 95% ДИ 0,06–0,65, $p = 0,009$).

Заключение

Таким образом, полученные результаты убедительно демонстрируют снижение уровня ХС ЛПНП на 70,9% в группе больных ИБС и на 70,2% в группе больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA–IIIB стадии. Добавление в лечение алирокумаба позволило достичь целевых значений ХС ЛПНП у 87,1% пациентов в 1-й группе и у 56,7% во 2-й группе. Отсутствие почечной дисфункции у больных ИБС повышает шанс достижения целевых показателей ХС ЛПНП на 81% (ОШ 0,19). Несмотря на доказанную эффективность ингибиторов PCSK9, остается значительная часть пациентов, у которых не были достигнуты целевые концентрации ХС ЛПНП, что требует проведения дополнительных исследований.

Литература/References

1. Roth GA, Mensah GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2980–2981. PMID: 33309174. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.021>
2. Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://www.gks.ru/folder/12781>
Federal state statistics service. (In Russ.). URL: <https://www.gks.ru/folder/12781>
3. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933–944. PMID: 21262990. <https://doi.org/10.1161/cir.0b013e31820a55f5>
4. Cai Q, Mukku VK, Ahmad M. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9(4):331–339. PMID: 24527682. PMCID: PMC3941098. <https://doi.org/10.2174/1573403x10666140214122234>
5. Charytan DM, Shelbert HR, Di Carli MF. Coronary microvascular function in early chronic kidney disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(6):663–671. PMID: 20851872. <https://doi.org/10.1161/circimaging.110.957761>
6. Mohandas R, Segal MS, Huo T, et al. Renal function and coronary microvascular dysfunction in women with symptoms/signs of ischemia. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125374. PMID: 25951606. PMCID: PMC4423851. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125374>
7. Hayano S, Ichimiya S, Ishii H, et al. Relation Between Estimated Glomerular Filtration Rate and Composition of Coronary Arterial Atherosclerotic Plaques. *The American Journal of Cardiology*. 2012;109(8):1131–1136. PMID: 22245411. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.11.052>
8. Charytan DM, Stern NM, Mauri L. CKD and Coronary Collateral Supply in Individuals Undergoing Coronary Angiography after Myocardial Infarction. *Clin J Am Soc Nephrol*.

2012;7(7):1079–1086. PMID: 22516292. PMCID: PMC3386673. <https://doi.org/10.2215/cjn.11171111>

9. Liu H, Yan L, Ma GS. Association of chronic kidney disease and coronary artery disease in 1,010 consecutive patients undergoing coronary angiography. *J Nephrol.* 2012;25(2):219–224. PMID: 21748719. <https://doi.org/10.5301/jn.2011.8478>

10. Brugts JJ, Boersma E, Chonchol M, et al. The Cardioprotective Effects of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Perindopril in Patients With Stable Coronary Artery Disease Are Not Modified by Mild to Moderate Renal Insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2148–2155. PMID: 18036453. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.029>

11. United States Renal Data System. Chapter 4: Cardiovascular Disease in Patients With CKD. *Am J Kidn Dis.* 2016;67(3):S49–S56.

12. Sedlis SP, Jurkovitz CT, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease. *Am J Cardiol.* 2009;104:1647–1653. PMID: 19962469. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.043>

13. 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. PMID: 29420954. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.068>

14. 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(38):7–42. <http://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002>

Kukharchuk VV, Yezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2020;1(38):7–42. (In Russ.). <http://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002>

15. Кузнецов А.А., Маль Г.С. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца и ингибиторы PCSK9. *Терапия.* 2021;2:105–111. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.2.105-111>

Kuznetsov AA, Mal GS. Secondary prevention of ischemic heart disease and PCSK9 inhibitors. *Therapy.* 2021;2:105–111. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.2.105-111>

16. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 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. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

17. Koren MJ, Davidson MH, Wilson DJ, et al. Focused Atorvastatin Therapy in Managed-Care Patients With Coronary Heart Disease and CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:741–750. PMID: 19216014. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.11.025>

18. Dasari TW, Cohen DJ, Kleiman NS, et al. Statin Therapy in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Percutaneous

Coronary Intervention (from the Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events Registry). *The American Journal of Cardiology.* 2014;113(4):621–625. PMID: 24342762. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.11.006>

19. Natsuaki M, Furukawa Y, Morimoto T, et al. Renal Function and Effect of Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes in Patients Undergoing Coronary Revascularization (from the CREDO–Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). *Am J Cardiol.* 2012;110(11):1568–1577. PMID: 22935527. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.07.021>

20. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097–2107. PMID: 30403574. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801174>

21. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014;54:273–293. PMID: 24160703. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025>

22. 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;16(1):33–39. <http://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-06>

Nikitin AE, Averin EE, Rozhkov DE, et al. Alirocumab Administration Experience to Achieve Low Density Lipoprotein Cholesterol Target Levels in Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(1):33–39. (In Russ.). <http://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-06>

Сведения об авторах

Маль Галина Сергеевна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1712-5005>

Кузнецов Андрей Александрович, лицо, прикрепленное для подготовки диссертации к кафедре фармакологии, Курский государственный медицинский университет; врач-кардиолог, кардиологическое отделение, Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н. (Пушкино, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6290-1195>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Galina S. Mal, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pharmacology Department, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1712-5005>

Andrey A. Kuznetsov, a person assigned to prepare a dissertation at the Department of Pharmacology, Kursk State Medical University; Cardiologist, Cardiology Department, Moscow Regional Hospital named after Prof. Rozanov V.N. (Pushkino, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6290-1195>

Conflict of interest: none declared.