

УДК 616-085
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-256-264

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ PCSK9-ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОПЕРИРОВАННЫМ СТЕНОЗОМ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА (КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ПОИСКОВОГО НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Д.Ю. Седых¹, В.В. Кашталап^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России», ул. Ворошилова, стр. 22 А, Кемерово, Российская Федерация, 650056

Основные положения

- Клинические случаи, представленные в рамках поискового научного исследования, демонстрируют опыт комбинированной терапии дислипидемии (с ингибитором PCSK9 в составе) на протяжении 4 месяцев, продемонстрировавший недостаточную эффективность лечения при высоком профиле безопасности среди пациентов с оперированным аортальным стенозом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Резюме

В настоящей работе на клинических примерах двух пациентов из поискового научного исследования НИИ КПССЗ с установленным диагнозом ишемической болезни сердца и оперированным стенозом аортального клапана, представлен анализ эффективности и безопасности применения ингибитора PCSK9 (алирокумаба) в составе комбинированной липидснижающей терапии, назначенной для коррекции дислипидемии на протяжении 4 месяцев лечения. Показано, что на протяжении 4 месяцев поискового научного исследования, несмотря на высокую безопасность назначенного лечения, снижение холестерина липопротеидов низкой плотности у данной категории пациентов остается неоптимальным и не сопровождается достижением его целевых значений, что обосновывает потребность в дополнительной оптимизации липидологического лечения в рамках управления сердечно-сосудистыми рисками.

Ключевые слова

Аортальный стеноз • Ишемическая болезнь сердца • Дислипидемия • Ингибиторы PCSK9 • Анализ эффективности и безопасности

Поступила в редакцию: 05.06.2025; поступила после доработки: 29.06.2025; принята к печати: 09.07.2025

THE USE OF PCSK9-TARGETED THERAPY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND AORTIC VALVE STENOSIS AFTER SURGERY (CLINICAL EXAMPLES OF AN EXPLORATORY RESEARCH STUDY)

D.Yu. Sedykh¹, V.V. Kashtalap^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; ² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation", 22A, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650056

Highlights

- The relevance of the clinical case is related to the high incidence of Fallot's tetrad and the need for complex cardiac surgery, including prosthetics of the excretory right ventricle.
- The development and application of high-quality conduits, such as Pylon, is important for improving surgical outcomes in children.

Для корреспонденции: Дарья Юрьевна Седых, sedih@mail.ru; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Darya Yu. Sedykh, sedih@mail.ru; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Abstract

In this paper, using clinical examples of two patients from an exploratory scientific study with an established diagnosis of coronary heart disease and operated aortic valve stenosis, an analysis of the efficacy and safety of using a PCSK9 inhibitor (alirocumab) as part of a combination lipid-lowering therapy prescribed for the correction of dyslipidemia over 4 months of treatment is presented. It is shown that over 4 months of the exploratory scientific study, despite the high safety of the prescribed treatment, the reduction in low-density lipoprotein cholesterol in this category of patients remains suboptimal and is not accompanied by the achievement of its target values, which justifies the need for additional optimization of lipidological treatment as part of cardiovascular risk management.

Keywords

Aortic valve stenosis • Coronary heart disease • Dyslipidemia • PCSK9 inhibitors • Analysis of efficacy and safety

Received: 05.06.2025; received in revised form: 29.06.2025; accepted: 09.07.2025

Список сокращений

АД – артериальное давление	ЛСТ – липидснижающая терапия
АК – аортальный клапан	МНО – международное нормализованное отношение
АКШ – аортокоронарное шунтирование	ОХС – общий холестерин
ДЛП – дислипидемия	ПНИ – поисковое научное исследование
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ТГ – триглицериды
КА – коронарная артерия	Хс-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
КАГ – коронароангиография	Хс-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

Введение

Оптимизация управления рисками развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, невозможна в отрыве от модификации нарушений липидного обмена [1]. Данные проведенных генетических, эпидемиологических, клинических исследований, подтверждающих связь дислипидемии и атеросклероза, постулируют о необходимости более широкого охвата населения контролем показателей липидного спектра и их своевременной коррекции в рамках снижения показателей смертности, заболеваемости и инвалидизации по причине болезней системы кровообращения [2, 3].

Несмотря на наличие широкого спектра немедикаментозных и фармакотерапевтических возможностей для эффективной и безопасной коррекции дислипидемии, данный фактор риска продолжает вносить свой вклад в наиболее агрессивное течение кардиоваскулярной патологии и сопутствующую ей тяжелую коморбидность [4]. В качестве причин для недостижения целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛНП), рекомендованных согласно уровню риска, рассматриваются: исходно тяжелые дислипидемии (Хс-ЛНП более 3,5 ммоль/л), нарушения липидного обмена наследственного происхождения, недостаточная приверженность пациентов к лечению из-за страха побочных явлений липидснижающей терапии (ЛСТ) или их фактического развития, непереносимости отдельных групп препаратов, высокой стои-

мости препаратов, а также неоптимальное лечение (несвоевременное назначение фармакотерапии, недостаточные дозы назначаемых препаратов, низкая инициации комбинированного лечения) [5–8].

В настоящее время для снижения уровня Хс-ЛНП применяются изолированно или в комбинации несколько групп гиполипидемических препаратов: ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (статины), ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб), ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9-го типа (PCSK9) (алирокумаб, эволокумаб), ингибитор аденозинтрифосфат цитратлиазы (бемпедовая кислота) и препарат малых интерферирующих рибонуклеиновых кислот (инклизирин) [9]. Комбинированная ЛСТ таргетного воздействия через PCSK9 продемонстрировала наибольшие преимущества по снижению сердечно-сосудистого риска в крупных клинических исследованиях среди пациентов с атеросклеротической патологией или факторами ее риска, а вклад в модификацию наследственных молекулярных мишеней (семейная гиперхолестеринемия, гиперлипопротеинемия (а) и тяжелая гипертриглицеридемия) продолжает активно изучаться [10–13]. Немногочисленными остаются доказательства ее эффективности и безопасности в коррекции дислипидемии у пациентов со стенозом аортального клапана (АК), как одной из причин для его развития, что и послужило предпосылкой для проведения настоящего поискового научного исследования (ПНИ) [14, 15].

Цель настоящей работы – проанализировать эффективность и безопасность коррекции дислипидемии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и оперированным стенозом АК с помощью применения ингибитора PCSK9 (алирокумаба) в составе комбинированной ЛСТ на протяжении 4 месяцев лечения в ПНИ.

Этический аспект

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол ПНИ был разработан научными сотрудниками отдела клинической кардиологии НИИ КПССЗ и одобрен локальным этическим комитетом центра. На момент включения все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании и обезличенную публикацию его результатов, проведение комбинированной ЛСТ.

Описание клинических случаев

Часть результатов ПНИ ранее уже была представлена в публикациях на других группах пациентов [16, 17]. В настоящей части ПНИ лечение получали 5 пациентов с аортальным стенозом в сочетании с ИБС, к моменту написания статьи полностью прошли лечение 2 пациента их клинические случаи и будут представлены в текущей работе.

Пациенты со стенозом АК соответствовали следующим **критериям включения**:

- 1) наличие прооперированного стеноза АК в сочетании с ИБС в анамнезе;
- 2) возраст пациентов старше 18 лет;
- 3) документированное недостижение целевого уровня Хс-ЛНП на фоне ЛСТ в максимально переносимых дозах (не менее года длительностью), ранее не лечившиеся ингибиторами PCSK9;
- 4) отсутствие индивидуальной непереносимости и/или противопоказаний к применению ингибиторов PCSK9;
- 5) наличие подписанного информированного добровольного согласия для участия в ПНИ;
- 6) отсутствие тяжелой сопутствующей соматической патологии без возможности компенсации с «низкой» ожидаемой продолжительностью жизни (до 1 года).

Пациенты не имели **критерии не включения**:

- 1) отсутствие прооперированного стеноза АК в сочетании с ИБС в анамнезе;
- 2) возраст пациентов младше 18 лет;
- 3) достижение целевого уровня Хс-ЛНП на фоне ЛСТ;
- 4) наличие опыта лечения ингибиторами PCSK9 в качестве монотерапии или в составе комбинированной ЛСТ;
- 5) индивидуальная непереносимость и/или про-

тивопоказания к применению ингибиторов PCSK9;

б) отсутствие подписанного информированного добровольного согласия для участия в ПНИ;

7) наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии без возможности компенсации с «низкой» ожидаемой продолжительностью жизни (до 1 года).

Дизайн ПНИ подразумевал выполнение пациентам подкожных инъекций препарата алирокумаб в дозе 300 мг/мл раз в месяц на протяжении 4 месяцев. До начала лечения и после его завершения проводилась оценка профиля лабораторной безопасности (уровень глюкозы, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), общей креатинфосфокиназы (КФК)). На каждом визите врачом-исследователем акцентировалось внимание пациентов на основных аспектах немедикаментозной коррекции дислипидемий и необходимости приверженности лечению. На стартовом визите до введения препарата оценивались клиничко-анамнестические характеристики пациентов, проводилось физикальное обследование, забирались образцы крови для выполнения развернутой липидограммы [общего холестерина (ОХС), Хс-ЛНП, липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛВП), триглицеридов (ТГ)], после чего вводился препарат. На последующих визитах с временным интервалом через 4 недели в течение 4 месяцев до проведения инъекции пациенту выполнялись повторные заборы крови на липидограмму.

Клинический случай № 1

Пациентка, 56 лет, образование высшее, замужем, пенсионер, неработающий.

Диагноз

Основное заболевание: Мультифокальный атеросклероз. ИБС. Коронарный атеросклероз: стеноз ствола левой коронарной артерии 85%, передней нисходящей коронарной артерии 45%, правой коронарной артерии 45%. Приобретенный порок сердца. Дегенеративный стеноз АК. Протезирование аортального клапана механическим протезом «Мединж-2» от 22.03.2022 г. Аортокоронарного шунтирование левой внутренней грудной артерии к передней нисходящей коронарной артерии, большой подкожной вены к ветви тупого края и правой коронарной артерии от 22.03.2022 г. Хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка 1 стадия, функциональный класс II.

Фоновые заболевания: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая артериальная гипертензия (АГ), риск 4. Целевой уровень артериального давления (АД) < 130/80 мм рт. ст. Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,0%. Церебральный

атеросклероз. Стеноз внутренней сонной артерии слева 20%. Атеросклероз артерий нижних конечностей. Стеноз общей бедренной артерии справа 30–48%, слева 20–42%, поверхностной бедренной артерии справа 40%. Дислипидемия. Гиперлипотеинемия (а).

Сопутствующие заболевания: Хронический пиелонефрит, неактивная фаза.

Жалобы

Утомляемость в течение дня, недостижения целевого Хс-ЛНП.

Анамнез заболевания

Клиника АГ с 25 лет, максимальное повышение АД 160/100 мм рт. ст., адаптирована к АД 120/70 мм рт. ст. Обследована, диагноз гипертонической болезни установлен. Антигипертензивная терапия регулярная (периндоприл 4 мг и бисопролол 2,5 мг). Длительность дислипидемии с 2013 г. (максимальное повышение общего холестерина (ОХС) до 16 ммоль/л, Хс-ЛНП до 11,8 ммоль/л, начало медикаментозной коррекции с 2018 года). С осени 2021 года на основании жалоб и результатов дообследования установлен диагноз «ИБС: Стабильная стенокардия ФК 3», направлена на плановую коронароангиографию (КАГ) – запись на 29.03.2022 г. 18 марта 2022 г. госпитализирована экстренно с клиникой прогрессирующей стенокардии, проведена КАГ – выявлено множественное поражение коронарных артерий (КА) со значимым стенозом ствола левой КА 85%, незначимыми стенозами передней нисходящей КА и правой КА 45%, кальцинозом аортального синуса и КА. Кроме того, по эхокардиографии верифицирован гемодинамически значимый дегенеративный стеноз аортального клапана (площадь открытия 0,7 см², максимальный градиент 75 мм рт. ст., средний градиент 46 мм рт. ст.). За период госпитализации – лабораторно эндокринологом выставлен диагноз сахарного диабета 2 типа, рекомендовано соблюдение диетотерапии, контроль гликемии и гликированного гемоглобина. Коллективно принято решение о выполнении без выписки из стационара аортокоронарного шунтирования (АКШ) (левой внутренней грудной артерии к передней нисходящей КА, большой подкожной вены к ветви тупого края и правой КА) с протезированием аортального клапана механическим протезом «Мединж-2», оперативное вмешательство проведено 22.03.2022 г. Назначенные после операции аторвастатин 80 мг и розувастатин 40 мг принимать не смогла в виду выраженного цитолиза и повышения креатинфосфокиназы, симптомов диспепсии и миалгии, в связи с чем кардиологом была рекомендована замена на питавастатин. До настоящего момента клиники стенокардии не наблюдается, функция протеза удовлетвори-

тая, международное нормализованное отношение (МНО) в целевом диапазоне 2,0–3,0, явления сердечной недостаточности в пределах 1 стадии функционального класса II с сохранной фракцией выброса левого желудочка. Обследованы другие артериальные бассейны: выявлен церебральный атеросклероз (стеноз внутренней сонной артерии слева 20%) и атеросклероз артерий нижних конечностей (стеноз общей бедренной артерии справа 30–48%, слева 20–42%, поверхностной бедренной артерии справа 40%), поставлена на диспансерный учет к ангионеврологу и сосудистому хирургу. Регулярно принимает варфарин 7,5 мг, клопидогрел 75 мг, бисопролол 2,5 мг, периндоприл 4 мг, эплеренон 25 мг, торасемид 10 мг, питавастатин 4 мг, эзетимиб 10 мг. На фоне ЛСТ пациентка не достигает целевого Хс-ЛНП, имеет документированное повышение уровня липопротеина (а) 56 мг/дл, в связи с чем, направлена для участия в ПНИ.

Анамнез жизни

Туберкулез, инфекции передающиеся половым путем отрицает. Хронические заболевания – сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,0% (диетотерапия); хронический пиелонефрит, неактивная фаза. Имеет отягощенный ранний наследственный анамнез по инфаркту миокарда и инсульту (по отцу), дислипидемии (у ребенка). Перенесла вирусный гепатит А в детские годы. Травмы отрицает. Операции – кесарево сечение, медицинские аборт, протезирование АК, АКШ. Беременностей 6: родов 2, медицинских аборта 4. Климактерический период с 52 лет. Не курит. Алкоголь не употребляет. Аллергологический анамнез не отягощен. Гемотрансфузий не проводилось.

Физикальный статус

Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы и слизистые оболочки – чистые, физиологической окраски, умеренной влажности. Отеков нет. Рост 170 см, вес 63 кг, индекс массы тела (ИМТ) 21,8 кг/м². Нормотермия. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 15 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ясные, звук работы механического клапана – четкий. Частота сокращений сердца 60 в минуту. АД 118/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах, Стул регулярный оформленный. Область почек не изменена. Симптом поколачивания отрицателен с двух сторон. Диурез свободный, адекватен гидратации.

Пациентка относится к категории очень высокого риска (целевые значения липидограммы: ОХС < 4,0 ммоль/л, Хс-ЛНП < 1,4 ммоль/л, триглицериды (ТГ) < 1,7 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (Хс-ЛВП) выше 1,1 ммоль/л).

Рекомендации в ходе ПНИ

1. Строгое соблюдение гипохолестериновой и низкоуглеводной диеты (низкое содержание животных жиров в рационе, предпочтение цельнозерновым продуктам, свежим овощам, рыбе, ограничение поваренной соли до 5 г в сутки).

2. Увеличение физической активности минимум до 2–3 занятий в неделю, более 45 минут длительностью каждая, аэробные тренировки (дозированная ходьба, скандинавская ходьба, езда на велосипеде, ходьба на лыжах, плавание) умеренной интенсивности 150–300 минут в неделю или высокой интенсивности 75–150 минут в неделю.

3. Регулярное ведение дневника АД (целевое 120–129/70–79 мм рт. ст.), частоты сердечных сокращений (целевое 55–60 в минуту в покое).

4. Контроль гликемии и МНО.

5. Наблюдение терапевта, кардиолога, эндокринолога, ангионевролога, сосудистого хирурга 1–2 раза в год (или при ухудшении самочувствия).

6. К дообследованию в течение года: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, гликированный гемоглобин, электрокардиография, эхокардиография, дуплексное сканирование брахицефальных артерий и артерий нижних конечностей.

7. Определение уровня липопротеина (а) по окончании лечения в ПНИ.

8. Продолжить прием своих препаратов. К ЛСТ в рамках ПНИ добавить алирокумаб п/к 150мг/2 раза в месяц (курс 4 месяца).

9. Лабораторный контроль эффективности и безопасности лечения в ПНИ: липидограмма до начала лечения (визит 0), ежемесячно перед инъекцией алирокумаба (визиты 1–4) и после окончания лечения (визит 5); АСТ, АЛТ, КФК и глюкоза до начала лечения и после его окончания (визиты 0 и 5).

Добавление PCSK9-таргетной терапии к ЛСТ в составе статина и эзетимиба в совокупности с другими рекомендованными немедикаментозными мероприятиями по коррекции дислипидемии на протяжении 4 месяцев позволило снизить пациентке Хс-ЛНП на 45,8% без достижения целевого показателя согласно уровню риска (табл. 1). Проводимая в ПНИ терапия не сопровождалась значимыми изменениями лабораторного профиля безопасности. Уровень липопротеина (а) после лечения в ПНИ снизился до 45 мг/дл.

Клинический случай № 2

Пациент, 58 лет, образование высшее, женат, пенсионер, работающий.

Диагноз

Основное заболевание: Мультифокальный атеросклероз. ИБС. Коронарный атеросклероз: незначимые стенозы правой КА и передней нисходящей КА по 30%. Приобретенный порок сердца.

Дегенеративный порок АК. Эндоваскулярное протезирование аортального клапана от 10.07.2024 г. Хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка 1 стадия, функциональный класс III.

Фоновые заболевания: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая АГ, риск 4. Целевой уровень АД < 130/80 мм рт. ст. Сахарный диабет 2 тип, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,0%. Диабетическая нефропатия. Хроническая болезнь почек стадия 2 (скорость клубочковой фильтрации 87,1 мл/мин/1,73м²). Ожирение 2 степени (ИМТ 38,1 кг/м²). Церебральный атеросклероз. Стеноз ВСА слева 42%. Транзиторная ишемическая атака от 07.2021 г. Вестибуло-атактический синдром. Дислипидемия. Гиперлипопропротеинемия (а).

Сопутствующие заболевания: Хроническая обструктивная болезнь легких крайне тяжелой степени, с выраженными клиническими проявлениями (mMRC 3, CAT 18), высокий риск обострения, вне обострения, с выраженными клиническими проявлениями. Бронхитический фенотип. Полисегментный остеохондроз, хроническое рецидивирующее течение.

Жалобы

На общую слабость и одышку при незначительной физической нагрузке, недостижение целевого Хс-ЛНП.

Анамнез заболевания

Клинику артериальной гипертензии пациент отрицает, максимальное повышение АД 140/90 мм

Таблица 1. Результаты проведения ПНИ пациентки 1
Table 1. Results of the exploratory scientific study of patient 1

Показатели / Indicators	Визиты / Visits					
	0	1	2	3	4	5
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/L	6,8	5,9	5,7	4,6	5,1	4,27
Хс-ЛНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/L	4,61	3,41	3,63	2,0	2,83	2,5
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/L	0,7	0,7	0,7	0,5	0,7	0,5
Хс-ЛВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/L	1,86	1,97	1,87	2,35	1,84	1,5
АСТ, Ед/л / AST, U/l	34	–	–	–	–	31
АЛТ, Ед/л / ALT, U/l	33	–	–	–	–	28
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	6,5	–	–	–	–	6,24
КФК, Ед/л / CPK, U/l	135	–	–	–	–	121

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансферазы; АСТ – аспартатаминотрансферазы; КФК – креатинфосфокиназы; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; Хс-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; Хс-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Note: ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; CPK – creatine phosphokinase; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; TC – total cholesterol; TG – triglycerides.

рт. ст., адаптирован к АД 120/70 мм рт. ст. Диагноз гипертонической болезни по данным медицинской документации установлен. Антигипертензивная терапия регулярная (периндоприл 4 мг и бисопролол 10 мг). По амбулаторной карте прослеживается транзиторная ишемическая атака от 07.2021 г., в госпитализацию был выявлен церебральный атеросклероз со стенозом внутренней сонной артерии слева 42%, вестибуло-атактический синдром, дислипидемия и повышение триглицеридов. Состоит на диспансерном учете ангионевролога. В течение второй половины 2021 года постепенно отмечалось снижение толерантности к физической нагрузке, нарастание одышки до затрудняющей речь при физической активности. В 2022 г. присоединение клиники стенокардии в виде жгучих, давящих болей за грудиной, купирующихся в покое, не иррадиирующих, длительностью 5–10 минут. По эхокардиографии обнаружен двустворчатый АК, с площадью открытия 0,58 см², максимальным градиентом 85 мм рт. ст., средним градиентом 55 мм рт. ст., проведена плановая КАГ – выявлены гемодинамически незначимые стенозы правой КА и передней нисходящей КА по 30%. Обследованы другие артериальные бассейны: данных за атеросклероз артерий нижних конечностей нет. Пациент был отобран для оперативной коррекции порока АК. 10.07.2024 г. выполнено эндоваскулярное протезирование аортального клапана EVOLUT R размером 29 мм. Учитывая неполное раскрытие нижней части клапана, в последующем сохраняются проявления недостаточности кровообращения в пределах 1 стадии функционального класса II с сохранной фракцией выброса левого желудочка, клиники стенокардии не наблюдается. Назначенные после операции статины (аторвастатин 40 мг / розувастатин 20 мг / питава-статин 2 мг) принимать не смог в виду выраженных симптомов миалгии и артралгии, повышения креатинфосфокиназы, в связи, с чем кардиологом была рекомендована замена на эзетимиб. Учитывая наличие повышения ТГ в анализах дополнительно назначен фенофибрат. Регулярно принимает ацетилсалициловую кислоту 75 мг, бисопролол 10 мг, периндоприл 4 мг, эзетимиб 10 мг, фенофибрат 145 мг, торасемид 10 мг, элэренон 25мг, дапаглифлозин 10 мг утром и терапию сопутствующих заболеваний. На фоне ЛСТ пациент не достигает целевого Хс-ЛНП, имеет ранее зарегистрированное повышение липопротеина (а) 80 мг/дл, в связи с чем, направлен для участия в ПНИ.

Анамнез жизни

Хронические заболевания – сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,0%, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек стадия 2 (скорость клубочковой фильтрации 87,1 мл/мин/1,73м²), ожирение

2 степени (ИМТ 38,1 кг/м²) (терапия метформин 2 000 мг, дапаглифлозин 10 мг, низкоуглеводную гипокалорийную диету не соблюдает); хроническая обструктивная болезнь легких крайне тяжелой степени, с выраженными клиническими проявлениями (mMRC 3, CAT 18), высокий риск обострения, вне обострения, с выраженными клиническими проявлениями, бронхитический фенотип (терапия будесонид + форметерол 160/4,5 мкг; ипратропия бромид 18 мкг); полисегментный остеохондроз, хроническое рецидивирующее течение (терапия трамadol 200 мг). Наследственный анамнез не отягощен. Туберкулез, вирусные гепатиты, инфекции, передающиеся половым путем, отрицает. Травмы отрицает. Операция аппендэктомия, эндоваскулярное протезирование АК. Курильщик. Алкоголь употребляет редко – 1 раз в 3 месяца. Аллергический анамнез не отягощен. Гемотрансфузий не проводилось.

Физикальный статус

Состояние ближе к удовлетворительному. Сознание ясное. Кожные покровы и слизистые оболочки – чистые, физиологической окраски, умеренной влажности. Отеков нет. Рост 166 см, вес 105 кг, ИМТ 38,1 кг/м². Нормотермия. Дыхание везикулярное ослабленное диффузно, хрипов нет. Частота дыхания 15 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены, шумов систолический с акцентом на АК. Частота сокращений сердца 66 в минуту. АД 125/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки. Стул регулярный оформленный. Область почек не изменена. Симптом поколачивания отрицателен с двух сторон. Диурез свободный, адекватен гидратации.

Пациент относится к категории очень высокого риска (целевые значения липидограммы: ОХС < 4,0 ммоль/л, Хс-ЛНП < 1,4 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л, Хс-ЛВП выше 1,0 ммоль/л).

Рекомендации в ходе ПНИ

1. Строгое соблюдение гипохолестериновой и низкоуглеводной диеты (низкое содержание животных жиров в рационе, предпочтение цельнозерновым продуктам, свежим овощам, рыбе, ограничение поваренной соли до 5 г в сутки).
2. Увеличение физической активности минимум до 2–3 занятий в неделю, более 45 минут длительностью каждая, аэробные тренировки (дозированная ходьба, скандинавская ходьба, езда на велосипеде, ходьба на лыжах, плавание) умеренной интенсивности 150–300 минут в неделю или высокой интенсивности 75–150 минут в неделю.
3. Регулярное ведение дневника АД (целевое 120–129/70–79 мм рт. ст.), частоты сердечных сокращений (целевое 55–60 в минуту в покое).
4. Контроль гликемии в домашних условиях.
5. Снижение веса (нормализация ИМТ 18,5–24,9

кг/м²). Совместно с эндокринологом инициировать терапию агонистами глюкагоноподобного пептида 1 (семаглутид п/к 1 раз в неделю с титрацией дозы от 0,25 до 2,4 мг – 1 раз в 4 недели) для снижения ИМТ и улучшения контроля гликемии, при недостаточной эффективности рассмотреть возможность направления пациента на бариатрическую хирургию.

6. Отказ от курения.

7. Наблюдение терапевта, кардиолога, эндокринолога, ангионевролога, пульмонолога 1–2 раза в год (или при ухудшении самочувствия).

8. К дообследованию в течение года: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, гликированный гемоглобин, электрокардиография, эхокардиография, дуплексное сканирование брахицефальных артерий и артерий нижних конечностей.

9. Определение уровня липопротеина (а) по окончании лечения в ПНИ.

10. Продолжить прием своих препаратов. К ЛСТ в рамках ПНИ добавить алирокумаб п/к 150мг/2 раза в месяц (курс 4 месяца).

11. Лабораторный контроль эффективности и безопасности лечения в ПНИ: липидограмма до начала лечения (визит 0), ежемесячно перед инъекцией алирокумаба (визиты 1–4) и после окончания лечения (визит 5); АСТ, АЛТ, КФК и глюкоза до начала лечения и после его окончания (визиты 0 и 5).

Добавление PCSK9-таргетной терапии к ЛСТ в составе эзетимиба и фенофибрата в совокупности с другими рекомендованными немедикаментозными мероприятиями по коррекции дислипидемии на протяжении 4 месяцев позволило снизить Хс-ЛНП на 39,6% без достижения целевого показателя согласно уровню риска и нормализации показателя ТГ (табл. 2). Лечение в рамках ПНИ происходило без значимых изменений лабораторного профиля безопасности. Отмечалось снижение уровня липопротеина (а) по окончании лечения в ПНИ до 64 мг/дл.

Дискуссия

Таким образом, несмотря на полученные в ходе исследования изменения уровней Хс-ЛНП, опыт проведенного 4 месячного лечения демонстрирует недостаточную эффективность реализации терапевтического потенциала комбинированной ЛСТ с алирокумабом в составе у данных пациентов, что, наиболее вероятно, может быть обусловлено ограниченной длительностью ПНИ по времени, высокой коморбидностью пациентов, плохой переносимостью высокоинтенсивной статинотерапии пациенткой 1 и ее непереносимостью в любых дозах пациентом 2, недостаточной приверженностью пациентов к немедикаментозной коррекции образа жизни. Сопутствующим благоприятным эффектом терапии в ПНИ отмечено снижение уровня липопротеина (а) у обоих пациентов. В перспективе

данные больные продолжают наблюдение в липидном центре города Кемерово. В качестве вариантов оптимизации липидмодифицирующей терапии могут быть рассмотрены добавление к лечению бемпедоевой кислоты, проведение инъекций инклисирана, а также, применение афереза липидов.

Заключение

Применение ингибитора PCSK9 (алирокумаба) в составе комбинированной липидснижающей терапии у пациентов с установленным диагнозом ишемической болезни сердца и оперированным стенозом аортального клапана на протяжении 4 месяцев является безопасным, однако не всегда позволяет достигнуть целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности и его снижения на 50%, что требует оптимизации липидмодифицирующего лечения.

Конфликт интересов

Д.Ю. Седых заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Кашталап является научным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Работа выполнена в рамках темы поискового научного исследования 0419-2023-0001 «Управление рисками, ассоциированными с коморбидностью, у пациентов с болезнями системы кровообращения на основе применения инновационных лечебно-диагностических и реабилитационных медицинских технологий».

Таблица 2. Результаты проведения ПНИ пациента 2
Table 2. Results of the exploratory scientific study of patient 2

Показатели / Indicators	Визиты / Visits					
	0	1	2	3	4	5
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/L	4,9	4,1	4,4	3,9	4,3	3,7
Хс-ЛНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/L	2,98	1,84	2,8	1,8	2,3	1,8
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/L	1,87	2,4	1,9	2,3	2,0	2,0
Хс-ЛВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/L	1,08	1,2	1,1	1,0	1,08	1,3
АСТ, Ед/л / AST, U/L	22	–	–	–	–	24
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L	25	–	–	–	–	27
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	7,9	–	–	–	–	6,8
КФК, Ед/л / CPK, U/L	98	–	–	–	–	101

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансферазы; АСТ – аспаратаминотрансферазы; КФК – креатинфосфокиназы; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; Хс-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; Хс-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Note: ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; CPK – creatine phosphokinase; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; TC – total cholesterol; TG – triglycerides.

Информация об авторах

Седых Дарья Юрьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7058-2008

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий отделом клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Author Information Form

Sedykh Darya Yu., candidate of medical sciences, senior researcher, laboratory of circulatory pathology, department of clinical cardiology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7058-2008

Kashtalap Vasily V., doctor of medical sciences, professor, head of the department of clinical cardiology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; professor of the department of cardiology and cardiovascular surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Вклад авторов в статью

СДЮ – получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КВВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

SDYu – data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KVV – contribution to the concept and design of the study, data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020; 41 (1): 111–88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz4558.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010; 376 (9753): 1670–81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
3. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017; 38 (32): 2459–2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
4. Арутюнов Г.П., Ежов М.В., Алиева А.С., Шапошник И.И., Орлова Я.А., и др. Гиполипидемическая терапия в особых ситуациях. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2024; 3 (56): 84–99. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0008.
5. Ray K.K., Reeskamp L.F., Laufs U. et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 2022; 43 (8): 830–833. doi: 10.1093/eurheartj/ehab718.
6. Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., Галявич А.С., Гуревич В.С., и др. 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*. 2012; 11 (4): 70–78. doi: 10.15829/1728-8800-2012-4-70-78.
7. Ray K.K., Molemans B., Schoonen W.M., Giovias P., Bray S., et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021; 28 (11): 1279–1289. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047.
8. Ray K.K., Aguiar C., Arca M., Connolly D.L., Eriksson M., et al. Use of combination therapy is associated with improved LDL cholesterol management: 1-year follow-up results from the European observational SANTORINI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2024; 31 (15): 1792–1803. doi: 10.1093/eurjpc/zwae199.
10. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С.,

Анциферов М.Б., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28 (5): 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471.

11. Сапина А.И., Варламова Ю.Ю., Папырина М.Г., Безьямный А. С., Кордзая Е. Л., и др. Результаты исследования эффективности гиполипидемической терапии с применением инклизирана у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в московском здравоохранении. *Российский кардиологический журнал*. 2024; 29 (6): 5943. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5943.

12. Tokgözoğlu L., Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies. *Eur Heart J*. 2022; 43 (34): 3198–3208. doi: 10.1093/eurheartj/ehab841.

13. Воевода М.И., Гуревич В.С., Ежов М.В., Сергиенко И.В. Инклизирин – новая эра в гиполипидемической терапии. *Кардиология*. 2022; 62 (6): 57–62. doi: 10.18087/cardio.2022.6.n2115.

14. Чубыкина У.В., Тюрина А.В., Ежов М.В. Эра таргетной терапии гиперлипидемий. *Российский кардиологический журнал*. 2024; 29 (8): 6038. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6038.

15. Pawade T.A., Newby D.E., Dweck M.R. Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66 (5): 561–77. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.066.

16. Oliveira S., Cavalcanti L.R.P., Perazzo Á.M., Gomes R.A.F., Clavel M.A., et al. Calcific Aortic Valve Stenosis and Atherosclerotic Calcification. *Curr Atheroscler Rep*. 2020; 22 (2): 2. doi: 10.1007/s11883-020-0821-7.

17. Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Хрячкова О.Н., Алхимова Т.С., Кашталап В.В. Сравнение эффективности комбинированной липидснижающей терапии у пациентов с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца в сочетании с тяжелой дислипидемией. *РМЖ*. 2024; 9: 15–19. doi: 10.32364/2225-2282-2024-9-3.

18. Шишкова Д.К., Седых Д.Ю., Хрячкова О.Н., Груздева О.В., Кутихин А.Г., Кашталап В.В. Влияние комбинированной липидснижающей терапии на параметры липидного и минерального гомеостаза у пациентов с дислипидемией, острым коронарным синдромом и стабильной ишемической болезнью сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2025; 14 (2): 186–199. doi: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-186-199.

REFERENCES

1. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020; 41 (1): 111–88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz4558.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010; 376 (9753): 1670–81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
3. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017; 38 (32): 2459–2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
4. Arutyunov G.P., Ezhov M.V., Alieva A.S., Shaposhnik I.I., Orlova Y.A., Koziolova N.A., Tarlovskaya E.I., Grigorieva N. Y., Chesnikova A.I. Hypolipidemic therapy in special situations. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2024; 3 (56): 84–99. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0008. (In Russ)
5. Ray K.K., Reeskamp L.F., Laufs U. et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 2022; 43 (8): 830–833. doi: 10.1093/eurheartj/ehab718.
6. Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutyunov G.P., Galyavich A.S., Gurevich V.S., et al. Persistent abnormalities of lipid spectrum parameters in patients with dyslipidemia receiving statins in real clinical practice in the Russian Federation (Russian part of the DYSIS study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012; 11 (4): 70–78. doi: 10.15829/1728-8800-2012-4-70-78. (In Russ)
7. Ray K.K., Molemans B., Schoonen W.M., Giovass P., Bray S., et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021; 28 (11): 1279–1289. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047.
8. Ray K.K., Aguiar C., Arca M., Connolly D.L., Eriksson M., et al. Use of combination therapy is associated with improved LDL cholesterol management: 1-year follow-up results from the European observational SANTORINI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2024; 31 (15): 1792–1803. doi: 10.1093/eurjpc/zwae199.
10. Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28 (5): 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471. (In Russ)
11. Sapina A.I., Varlamova Yu.Yu., Papyrina M.G., Bezmyanny A.S., Kordzaya E.L., et al. Effectiveness of inclisiran lipid-lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease in Moscow healthcare. *Russian Journal of Cardiology*. 2024; 29 (6): 5943. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5943. (In Russ)
12. Tokgözoğlu L., Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies. *Eur Heart J*. 2022; 43 (34): 3198–3208. doi: 10.1093/eurheartj/ehab841.
13. Voevoda M.I., Gurevich V.S., Ezhov M.V., Sergienko I.V. Inclisiran – a new era in lipid-lowering therapy. *Kardiologiia*. 2022; 62 (6): 57–62. doi: 10.18087/cardio.2022.6.n2115. (In Russ)
14. Chubykina U.V., Tyurina A.V., Ezhov M.V. The era of targeted therapy for hyperlipidemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2024; 29 (8): 6038. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6038. (In Russ)
15. Pawade T.A., Newby D.E., Dweck M.R. Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key. *J Am Coll Cardiol*. 2015 ;66 (5): 561–77. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.066.
16. Oliveira S., Cavalcanti L.R.P., Perazzo Á.M., Gomes R.A.F., Clavel M.A., et al. Calcific Aortic Valve Stenosis and Atherosclerotic Calcification. *Curr Atheroscler Rep*. 2020; 22 (2): 2. doi: 10.1007/s11883-020-0821-7.
17. Barbarash O.L., Sedykh D.Yu., Khryachkova O.N., Alkhimova T.S., Kashtalap V.V. Efficacy comparison of combined lipid-lowering therapy in patients with acute and chronic coronary artery disease in combination with severe dyslipidemia. *RMJ*. 2024; 9: 15–19. doi: 10.32364/2225-2282-2024-9-3. (In Russ)
18. Shishkova D.K., Sedykh D.Yu., Hryachkova O.N., Gruzdeva O.V., Kutikhin A.G., Kashtalap V.V. The impact of combination lipid-lowering therapy on parameters of lipid and mineral profile in patients with dyslipidemia, acute coronary syndrome, and chronic coronary syndrome. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2025; 14 (2): 186–199. doi: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-186-199. (In Russ)

Для цитирования: Седых Д.Ю., Кашталап В.В. Опыт применения PCSK9-таргетной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и оперированным стенозом аортального клапана (клинические примеры поискового научного исследования). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2025;14(4): 256-264. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-256-264

To cite: Sedykh D.Yu., Kashtalap V.V. The use of PCSK9-targeted therapy in patients with coronary heart disease and aortic valve stenosis after surgery (clinical examples of an exploratory research study). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2025;14(4): 256-264. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-256-264