

УДК 616.127-005.8-08

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-121-129

ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ЛИПИДСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Н.В. Федорова^{1,3}✉, Д.Ю. Седых^{1,3}, В.В. Кашталап^{1,2}, Л.Ю. Чеснокова³, О.В. Груздева¹,
О.Л. Барбараш^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; Сосновы́й Бульвар, 6, Кемерово, 650002, Российская Федерация; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ворошилова, 22а, Кемерово, 650029, Российская Федерация; ³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер», Сосновы́й Бульвар, 6, Кемерово, 650002, Российская Федерация

Основные положения

• В настоящее время имеется недостаточно данных относительно использования ингибиторов PCSK9 на госпитальном этапе у пациентов с ОКС и недостижением целевых значений липидограммы на фоне приема максимальных доз статинов, что подтверждает актуальность данного вопроса. Представленный случай отражает положительный эффект применения данной группы препаратов, что подтверждает целесообразность дальнейшего изучения проблемы с последующим расширением показаний к назначению ингибиторов PCSK9.

Резюме

Нарушения липидного обмена играют ключевую роль в определении сердечно-сосудистого риска. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности является значимым фактором в патофизиологии атеросклероза и показателем, оценка которого позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых событий. Распространенность острого коронарного синдрома в России сохраняется на достаточно высоком уровне. На сегодняшний день успешное внедрение и выполнение стандартов ведения острого коронарного синдрома значительно сократило показатели госпитальной летальности, однако вопросы вторичной профилактики остаются актуальными. Несмотря на широкий ассортимент липид-снижающих препаратов, прием которых в максимальных дозах при остром коронарном синдроме не позволяет достичь целевых уровней показателей липидного спектра, сохраняется высокий риск развития повторных сердечно-сосудистых событий. В последнее время у пациентов с острым коронарным синдромом перспективным направлением является использование ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизина/кексина типа 9 для интенсификации липид-снижающей терапии. В настоящей статье представлен клинический случай успешного использования одного из ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизина/кексина типа 9 – алирокумаба для снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и уменьшения риска повторных кардиоваскулярных событий у пациента с острым коронарным синдромом.

Ключевые слова

Нарушения липидного обмена • Острый коронарный синдром • Ингибиторы PCSK9 • Статины • Алирокумаб

Поступила в редакцию: 31.07.19; поступила после доработки: 15.08.19; принята к печати: 30.08.19

INTENSIFICATION OF LIPID-LOWERING THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

N.V. Fedorova^{1,3} ✉, D.YU. Sedykh^{1,3}, V.V. Kashtalap^{1,2}, L.Yu. Chesnokova³, O.V. Gruzdeva¹,
O.L. Barbarash^{1,2}

¹Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation; ²Federal State Budgetary Educational Institution

Для корреспонденции: Федорова Наталья Васильевна, e-mail: BNatalia88@mail.ru; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновы́й бульвар, 6

Corresponding author: Fedorova Natalia V., e-mail: BNatalia88@mail.ru; address: 650002, Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.

of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 22A, Voroshilova St., Kemerovo, 650029, Russian Federation; ³State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary named after academician L.S. Barbarash” 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation.

Highlights

- The relevance of this study is highlighted by insufficient data on the use of PCSK9 inhibitors at the hospital stage in patients with ACS and failure to achieve the target lipid profile while taking maximum doses of statins. The article reports a clinical case confirming a positive effect of this group of drugs, necessitating the need for further studies and subsequent expansion of the indications for PCSK9 inhibitors.

Abstract

Lipid metabolism disorders play a key role in determining cardiovascular risk. The level of low-density lipoprotein cholesterol is a significant factor in the pathophysiology of atherosclerosis and an indicator, the assessment of which reduces the risk of cardiovascular events. The prevalence of acute coronary syndrome in Russia remains at a high level. To date, the successful implementation and implementation of standards for the management of acute coronary syndrome has significantly reduced hospital mortality rates, however, secondary prevention issues remain relevant. Despite a wide range of lipid-lowering drugs, the use of which at maximum doses in acute coronary syndrome does not allow reaching the target levels of the lipid spectrum, the risk of developing repeated cardiovascular events remains high. Recently, a promising direction is the use of type 9 subtilisin/kexin proprotein convertase inhibitors for the intensification of lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndrome. This article presents the clinical case of the successful use of one of the inhibitors of the proprotein convertase of subtilisin/kexin type 9, alirocousmab, in lowering low-density lipoprotein cholesterol and thereby reducing the risk of repeated cardiovascular events in a patient with acute coronary syndrome.

Keywords

Dyslipidemia • Acute coronary syndrome • PCSK9 inhibitors • Statins • Alirocousmab

Received: 31.07.19; received in revised form: 15.08.19; accepted: 30.08.19

Список сокращений

АД	– артериальное давление	ПНИ	– поисковые научные исследования
ИМ	– инфаркт миокарда	ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ИМТ	– индекс массы тела	ХС-ЛПНП	– холестерин липопротеины низкой плотности
ЛЖ	– левый желудочек	ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ОКС	– острый коронарный синдром	PCSK9	– пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа
ПНА	– передняя нисходящая артерия		

Введение

Российская Федерация относится к странам с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в структуре общей смертности занимающих лидирующие позиции, что обуславливает высокие показатели социальных потерь среди трудоспособного населения [1]. В силу этого сохраняет свою актуальность разработка эффективных организационных технологий и медикаментозных схем лечения для снижения смертности от ССЗ, особенно вследствие осложнений острого коронарного синдрома (ОКС). У этих пациентов развития риск повторных кардиоваскулярных событий остается высоким [2]. Принципы вторичной профилактики заключаются в том, что чем выше риск повторных сердечно-сосудистых событий, тем актуальнее потребность в более агрессивном воздействии на значимые модифицируемые факторы риска [3]. Гиперхолестеринемия,

а именно повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) считается ключевым звеном в патофизиологии и прогрессировании атеросклероза и самым важным и распространенным модифицируемым фактором сердечно-сосудистого риска [4]. Оптимизация холестерина-снижающей терапии, направленная на достижение пациентом рекомендованных значений липидограммы, является актуальной задачей практикующих врачей, оказывающих помощь пациентам с ОКС на всех этапах [2, 5]. Согласно обновленным рекомендациям Европейского общества кардиологов 2019 г., рекомендованное значение ХС-ЛПНП у пациентов при ОКС составляет <1,4 ммоль/л [6]. Достижение данного показателя возможно при использовании высокоинтенсивной терапии статинами (аторвастатин 80 мг/сут или розувастатин 40 мг/сут) [5, 6]. При недостижении целевых значений ХС-ЛПНП на фоне

такой терапии возможно использование комбинации статинов с другими препаратами – ингибиторами всасывания холестерина в кишечнике (эзетимиб) и затем с ингибиторами пропротеин конвертазы субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9) [6–8]. Возможность эффективного и безопасного для пациента применения данной группы препаратов у пациентов с ОКС в дополнение к терапии статинами ± эзетимиб, так называемая «интенсификация» липидснижающей терапии на примере алирокумаба, успешно доказана в крупных рандомизированных клинических исследованиях (ODYSSEY OUTCOMES и ODYSSEY LONGTERM) [7, 8].

В рамках поисковых научных исследований на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер» (ГБУЗ КО «КОККД им. акад. Л.С. Барбараша») проводилась оценка эффективности использования алирокумаба в ранние сроки ОКС и исходно высокими значениями ХС-ЛПНП для интенсификации липид-снижающей терапии. Пример такого применения алирокумаба проиллюстрирован на клиническом случае.

Пациент И., 62 лет, поступил в инфарктное отделение ГБУЗ КО «КОККД им. акад. Л.С. Барбараша» с жалобами на жгучие боли за грудиной с иррадиацией в левую руку в течение 1 часа в покое, потливость и слабость, без эффекта от нитроглицерина.

Анамнез настоящего заболевания. Пациент не имеет артериальной гипертензии в анамнезе, адаптированные цифры артериального давления (АД) – 120/80 мм рт.ст. В 2016 г. перенес транзиторную ишемическую атаку в вертебробазилярном бассейне. Клиники стенокардии не прослеживалось, перенесенные инфаркты миокарда (ИМ) отрицал. 13.04.2019 г. впервые в жизни в 9:40 отметил в покое появление жгучих болей за грудиной с иррадиацией в левую руку, принимал нитроглицерин без эффекта. По скорой медицинской помощи был доставлен в ГБУЗ КО «КОККД им. акад. Л.С. Барбараша». По данным электрокардиографии на этапе скорой медицинской помощи была зафиксирована синусовая тахикардия без других изменений. Маркеры некроза миокарда при поступлении были отрицательные (высокочувствительный тропонин Т).

Анамнез жизни. Пациент курит около 40 лет, по 15 сигарет в сутки. Алкоголь не употребляет. Из хронических заболеваний имеет язвенную болезнь желудка в стадии длительной ремиссии и поясничный остеохондроз хронически рецидивирующего течения, в настоящий момент вне обострения. Наследственность по ССЗ неотягощена. Гемотранс-

фузий не проводилось. Аллергологический анамнез не отягощен. Травм, операций не было.

Данные объективного осмотра (на момент осмотра и консультации кардиолога-липидолога – шестые сутки ИМ). Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное, положение активное. Кожные покровы физиологической окраски, видимые слизистые – бледно-розовые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. Вес – 83,6 кг, рост – 168 см, индекс массы тела (ИМТ) – 29,6 кг/м². Расчет ИМТ (индекс Кетле) проводился по формуле: ИМТ = вес (кг) / рост (м²).

Дыхание везикулярное, проводится по всем отделам, хрипов нет во всех точках аускультации, частота дыхания – 15 в минуту. Перкуторно над всеми легочными полями ясный легочный звук.

Тоны сердца ясные, ритмичные, патологические шумы не выслушиваются. Верхушечный толчок не пальпируется. АД и пульс измерены трехкратно с интервалом 2 минуты на ведущей (левой) руке через 5 минут отдыха в положении сидя: среднее АД 127/85 мм рт.ст., частота сердечных сокращений = пульс = 68 ударов в минуту.

Нарушений со стороны других органов и систем (пищеварительной, мочеполовой, неврологической систем, скелетно-мышечного аппарата, нарушений обмена веществ, новообразований) не выявлено.

По результатам лабораторных исследований в день госпитализации отклонений от нормы не выявлено.

По данным *электрокардиографии* на момент поступления регистрируются признаки субэндокардиальной ишемии з/нижней, з/базальной стенок левого желудочка (ЛЖ) на фоне синусового ритма с частотой сердечных сокращений 78 ударов в минуту, в динамике после проведенного вмешательства в рамках ОКС регистрировались признаки течения Q-необразующего ИМ и обменно-трофические изменения миокарда ЛЖ.

По данным *эхокардиографии* (Табл. 2) систолическая функция ЛЖ удовлетворительная, имеются признаки диастолической дисфункции 1 типа.

По результатам клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных данных сформулирован окончательный диагноз.

Основной диагноз. Ишемическая болезнь сердца. Впервые возникшая стенокардия чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием ПНА от 13.04.2019 г.

Фоновая патология. Церебральный нестенозирующий атеросклероз. Извитости внутренней сонной артерией с двух сторон. Транзиторная ишемическая атака в вертебробазилярном бассейне. Хроническая ишемия головного мозга II степени.

Сопутствующая патология. Язвенная болезнь желудка, ремиссия.

С учетом наличия клиники впервые возникшей

стенокардии было принято решение о проведении коронароангиографии и верифицировано значимое поражение передней нисходящей артерии (ПНА) – стеноз 85% в средней трети; II ветви тупого края и задней межжелудочковой ветви от правой коронарной артерии. Далее было выполнено ЧКВ с имплантацией стента в ПНА в проекции стеноза.

Учитывая наличие ОКС у пациента, проведенное ЧКВ, пациент относился к категории крайне высокого риска развития повторных кардиоваскулярных событий, соответственно целевые значения показателей липидного спектра для него были следующие: ХС-ЛПНП менее 1,4 ммоль/л (на момент оказания помощи <1,5 ммоль/л). Пациенту с первых

Таблица 1. Лабораторные данные на момент поступления в стационар
Table 1. Baseline laboratory findings

Показатель / Indicator	Значение / Value	Референсные значения / Reference values
Биохимический анализ крови / Blood chemistry		
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol	5,03	4,1–5,9
Калий, ммоль/л / Potassium, mmol	5,0	3,5–5,1
Натрий, ммоль/л / Sodium, mmol	140	136–145
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol	81	45–84
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol	4,1	2,2–8,3
Билирубин (общий-прямой), мкмоль/л / Bilirubin (total-direct), μmol	12,0–5,9	1,7–20 / 0–7,0
АСТ, Ед/л / AST, Unit / L	57	0–35
АЛТ, Ед/л / ALT, Unit / L	31,2	0–45
Вч Тропонин Т / Hs Troponin T	негативный	
Общий анализ крови / General blood count		
Лейкоциты (10 ⁹ /л) / Wbc (10 ⁹ /L)	7,29	4,0–8,8
Нейтрофилы, % / Neutrophils, %	52,8	45–72
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	37,6	18–40
Моноциты, % / Monocytes, %	10,7	3–9
Эозинофилы, % / Eosinophils, %	2,9	0–5
Базофилы, % / Basophils, %	1,0	0–1
Эритроциты (10 ¹² /л) / RBC (10 ¹² /L)	4,91	4–5,1
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	157	132–164
Гематокрит, % / Hematocrit, %	45,8	40–48
Тромбоциты (10 ⁹ /л) / Platelets (10 ⁹ /L)	273	170–350
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	17	2–15

Примечание: АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.
Note: ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; ESR – erythrocyte sedimentation rate; RBC – red blood cells.

Таблица 2. Данные эхокардиографии при поступлении в стационар
Table 2. Baseline echocardiography findings

КДР-КСР, см / EDD-ESD, cm	5,5–3,5	ПЖ, см / RV, cm	1,8
КДО-КСО, мл / EDV-ESV, ml	147–51	МЖП-ЗСЛЖ, см / IVS-LVPW, cm	1,3–1,3
ЛП, см / LA, cm	3,9	УО, мл / SV, cm	96
ФВ ЛЖ, % / LVEF, %	65	ММ, г / MM, g	304
Отделы сердца не изменены, гипертрофия ЛЖ. Зон гипо-, акинеза не выявлено / The heart chambers without significant changes, LV hypertrophy. None hypokinesis or akinetic areas			
Митральный клапан: створки склерозированы, регургитация 0–I степени / Mitral valve: sclerotic lesions of the leaflets, none or mild regurgitation			
Аортальный клапан: не изменен, трехстворчатый, склеротические изменения створок, Pmax 8 мм рт.ст., регургитация не выявлена / Aortic valve: without peculiarities with three leaflets, sclerotic lesions of the leaflets, Pmax 8 mm Hg, none regurgitation			
Трикуспидальный клапан: не изменен, регургитация 0–I степени / Tricuspid valve without peculiarities, none or mild regurgitation			
Клапан легочной артерии: не изменен, ДЛА ср: 9 мм рт.ст. / Pulmonary artery valve without peculiarities, mean PAP: 9 mm Hg			

Примечание: КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛП – левое предсердие; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; УО – ударный объем; ММ – масса миокарда; ДЛА – давление в легочной артерии.

Note: EDD – end-diastolic dimension; EDV – end-diastolic volume; ESD – end-systolic dimension; ESV – end-systolic volume; IVS – interventricular septum; LA – left atrium; LV – left ventricle; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVPW – left ventricular posterior wall; MM – myocardial mass; PAP – pulmonary artery pressure; RV – right ventricle; SV – stroke volume.

часов госпитализации был назначен аторвастатин в дозе 80 мг в сутки. Принимая во внимание исходно высокие значения ХС-ЛПНП, известную оценочную эффективность высокодозовой терапии статинами (снижение ХС-ЛПНП на 50% от исходно высокого уровня) и в сочетании с эзетимибом (снижение на 65%), определены показания к назначению в ранние сроки ОКС в дополнение к статину в максимальной дозировке ингибитора PCSK9 алирокумаба в дозе по 150 мг подкожно один раз в 14 дней. Для включения в ПНИ пациент на 3 сутки ОКС был проконсультирован кардиологом-липидологом, и после получения информированного согласия была выполнена инъекция 150 мг алирокумаба (Пралуэнта) подкожно в правое предплечье с последующей повторной оценкой липидного спектра и ряда биохимических показателей через 24 часа после инъекции (Табл. 3). Аналогичные процедуры были выполнены и через 14 дней после первой инъекции алирокумаба.

Выявлено снижение исходно высоких значений ХС-ЛПНП уже после первого введения на 88% при использовании комбинированной терапии максимальной дозировки аторвастатина 80 мг/сут и алирокумаба (Пралуэнт) 150 мг подкожно 1 раз в 14 дней, что позволило достичь цели лечения – снижения значений ХС-ЛПНП <1,4 ммоль/л.

Далее у пациента в раннем госпитальном периоде клиники стенокардии не прослеживалось, показаний к дальнейшей реваскуляризации не было выявлено, была рекомендована консервативная терапия. Пациенту в полном объеме проведено обследование и лечение в рамках действующих клинических рекомендаций по ведению пациентов с ОКС, после выписки из стационара пациент был направлен на этап медицинской реабилитации. На 14-е сутки после первого введения алирокумаба пациенту введена вторая инъекция Пралуэнта. Далее были оформлены документы на получение пациентом адресной помощи за счет региональной льготы. Никаких нежелательных реакций, связанных с

высокоинтенсивной липидснижающей терапией, за период наблюдения не выявлено.

Таким образом, показана высокая эффективность и безопасность интенсификации липидснижающей терапии с использованием алирокумаба у пациентов с ОКС и недостижением целевых значений липидного спектра на фоне максимальных доз статинов.

Обсуждение

В многочисленных работах ранее была отмечена ключевая роль белка PCSK9 в повышении содержания ХС-ЛПНП в крови [9, 10]. Было также показано, что повышение концентрации данного белка возможна у ряда пациентов как компенсаторная реакция при использовании высоких доз статинов с целью нормализации параметров липидограммы [9, 10]. Группой авторов под руководством К. Okada выявлено, что концентрация PCSK9 в плазме крови значимо возрастала через 12 недель при приеме статинов и возвращалась к исходным значениям к 52-й неделе терапии [11]. Появление на фармацевтическом рынке нового класса липидснижающих препаратов – ингибиторов PCSK9, значимо снижающих уровень проатерогенных показателей липидного обмена и корректирующих сердечно-сосудистый риск, произвело «переворот» в лечении нарушений липидного обмена [2]. Использование препаратов данной группы, таких как алирокумаб, позволяет увеличить количество рецепторов ЛПНП на гепатоцитах, что приводит к увеличению объема захваченного ХС-ЛПНП из плазмы крови [12]. Алирокумаб – продукт современных биотехнологий, полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1), специфичное к белку PCSK9. Механизм его действия заключается в блокировании возможности связывания PCSK9 с рецепторами ЛПНП на поверхности гепатоцитов, позволяя тем самым увеличить количество данных рецепторов и увеличить способность выведения ЛПНП из кровотока [12]. Представлены данные о возможности алирокумаба

Таблица 3. Динамика липидного спектра
Table 3. Serial changes in lipid profile

Показатель (ммоль/л) / Indicator (mmol / L)	Первично (аторвастатин 80 мг) / Primarily (atorvastatin 80 mg)	Через 24 часа после инъекции алирокумаба (150 мг) / 24 hours after the injection of alirocoumab (150 mg)	Через 14 дней после первой инъекции и перед повторным введением алирокумаба / 14 days after the first injection and before the reintroduction of alirocoumab	Через 12–24 часа после повторной инъекции алирокумаба (150 мг) / 12–24 hours after the repeated injection of alirocoumab (150 mg)
Общий ХС / TC	6,6	3,2	3,7	2,0
ХС-ЛПНП / LDL	4,87	1,09	2,29	0,73
ХС-ЛПВП / HDL	0,87	0,76	0,76	0,82
ТГ / TG	1,91	1,69	1,82	0,99
ИА / IA	6,5	1,5	3,9	1,4

Примечание: ХС – холестерин; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; ИА – индекс атерогенности.

Note: AI – atherogenicity index; HDL – high density lipoprotein cholesterol; LDL – low density lipoprotein cholesterol; TG – triglycerides; TC – total cholesterol.

снижать уровни триглицеридов, аполипопротеина В (апо В), а также уровень липопротеина (а), однако точный механизм данного эффекта пока окончательно не изучен [12]. Эффективное липидснижающее действие алирокумаба у пациентов, относящихся к категории высокого и крайне высокого сердечно-сосудистого риска, было представлено в крупных исследованиях [13, 14]. Так, в широко известном исследовании ODYSSEY LONG TERM алирокумаб использовался в дозе 150 мг 1 раз в 2 недели как дополнение к максимальным дозам статинов на 24 недели, что привело к снижению уровня ХС-ЛПНП на 62% по сравнению с группой плацебо [15]. Практически у 32% пациентов в данном исследовании отмечено снижение ХС-ЛПНП ниже 0,65 ммоль/л [15]. В течение нескольких последних лет обсуждается возможность использования ингибиторов PCSK9 не только у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца и после перенесенного ОКС, но и в острый период ИМ с целью немедленной госпитальной «интенсификации» липидснижающей терапии при ОКС [2]. Экспериментально была показана способность белка PCSK9 приводить к надрыву бляшек в коронарных артериях, что чаще всего является пусковым звеном в развитии ИМ или нестабильной стенокардии [16]. При этом PCSK9 действует не только в симптом-зависимой коронарной артерии, но и в любых сосудах сердца [16]. В раннем периоде ОКС отмечено повышение концентрации белка PCSK9 в несколько раз, что прямо коррелирует с тяжестью ишемии миокарда [2, 16, 17]. Раннее использование данной группы препаратов позволит снизить частоту развития госпитальных осложнений ОКС и повторных сердечно-сосудистых событий не только за счет значимого снижения уровня ХС-ЛПНП, но

и за счет стабилизации атеросклеротических бляшек [2, 16, 17].

Заключение

Представленный клинический случай иллюстрирует возможность раннего (на третьи сутки госпитализации) использования ингибитора PCSK9 у пациентов с ОКС на фоне назначения максимальной дозы аторвастатина, основываясь на расчетных критериях неэффективности монотерапии статинами в максимальных дозах $\pm$ эзетимиб 10 мг с целью нормализации значений ХС-ЛПНП до уровня $<1,5$ ммоль/л в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями.

Конфликт интересов

Н.В. Федорова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Ю. Седых заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Кашталап входит в редакционную коллегию журнала КПССЗ. Л.Ю. Чеснокова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Груздева входит в редакционную коллегию журнала КПССЗ. О.Л. Барбараш входит в редакционную коллегию журнала КПССЗ.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках поисковых научных исследований «Комплексное лечение пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена с применением плазмафереза и ингибиторов PCSK9» на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Информация об авторах

Федорова Наталья Васильевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза, врач-кардиолог кардиологического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», кардиолог-липидолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

Седых Дарья Юрьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; врач-кардиолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

Author Information Form

Fedorova Natalia V., MD, PhD, researcher at the Laboratory of Multivessel and Polyvascular Disease Pathophysiology, Department of Multivessel and Polyvascular Disease, cardiologist at the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; cardiologist-lipidologist at the State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region "Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary named after academician L.S. Barbarash", Kemerovo, Russian Federation;

Sedykh Darya Yu., MD, PhD, researcher at the Laboratory of Multivessel and Polyvascular Disease Pathophysiology, Department of Multivessel and Polyvascular Disease, cardiologist at the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; cardiologist at the State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region "Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary named after academician L.S. Barbarash", Kemerovo, Russian Federation;

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация;

Чеснокова Лариса Юрьевна, кандидат медицинских наук, заведующая инфарктным отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация;

Груздева Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация.

Kashtalap Vasily V., MD, PhD, Head of the Laboratory of Multivessel and Polyvascular Disease Pathophysiology, Department of Multivessel and Polyvascular Disease, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; Associate Professor at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation;

Chesnokova Larisa Yu., PhD, Head of the Myocardial Infarction Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary named after academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation;

Gruzdeva Olga V., PhD, Head of the Laboratory of Hemostasis, Department of Cardiovascular Disease Diagnosis, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation;

Barbarash Olga L., M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Вклад авторов в статью

ФНВ – получение и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

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

КВВ – интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ЧЛЮ – интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ГОВ – интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

БОЛ – вклад в концепцию исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

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

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

KVV – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

ChLYu – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

GOV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

BOL – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гарганеева А.А., Округин С.А., Ефимова Е.В., Борель К.Н. «Регистр острого инфаркта миокарда» как информационная популяционная система оценки эпидемиологической ситуации и медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда. Сердце. 2013; 1 (12): 37-41.

2. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Контроль липидов

у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда — эффективный инструмент управления сердечно-сосудистым риском. Атеротромбоз. 2017; 1: 94-104. doi.org/10.21518/2307-1109-2017-1-94-104

3. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corrà U., Cosyns B., Deaton C.,

Catapano A.L., Cooney M.T., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Løchen M.L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis I., Verschuren W.M.M., Binno S.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *European Heart Journal*. 2016; 37: 2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106

4. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) case-control study. *Lancet*. 2004; (364): 937-952. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9

5. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., Бубнова М.Г., Гуревич В.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации, VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – № 3. – С. 5–22.

6. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.R., Tokgozoglu L., Wiklund O.; ESC Scientific Document Group. 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 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

7. Moriarty P.M., Parhofer K.G., Babirak S.P., Cornier M.A., Duell P.B., Hohenstein B., Leebmann J., Ramlow W., Schettler V., Simha V., Steinhagen-Thiessen E., Thompson P.D., Vogt A., von Stritzky B., Du Y., Manvelian G. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J*. 2016; 37(48):3588-3595. doi: 10.1093/eurheartj/ehw388.

8. Stroes E., Guyton J.R., Lepor N., Civeira F., Gaudet D., Watts G.F., Baccara-Dinet M.T., Lecorps G., Manvelian G., Farnier M. Efficacy and safety of alirocumab 150 mg every 4 weeks in patients with hypercholesterolemia not on statin

therapy: the ODYSSEY CHOICE II study. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5 (9): e003421. doi: 10.1161/JAHA.116.003421.

9. Careskey H.E., Davis R.A., Albourn W.E., Troutt J.S., Cao G., Konrad R.J. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Lipid Res*. 2008; 49: 394-398. doi: 10.1194/jlr.M700437-JLR200

10. Welder G., Zineh I., Pacanowski M.A., Troutt J.S., Cao G., Konrad R.J. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol. *J Lipid Res*. 2010; 51: 2714-2721. doi:10.1194/jlr.M008144.

11. Okada K., Iwahashi N., Endo T., Himeno H, Fukui K., Kobayashi S. et al. Long-term effects of ezetimibe-plus-statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol levels as compared with double-dose statin therapy in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2012; 224: 454-456. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.036.

12. Попова А.Б., Нозадзе Д.Н., Сергиенко И.В. Роль PCSK9 в генезе развития сердечно-сосудистых заболеваний. Атеросклероз и дислипидемии. 2016; 3: 5-14.

13. Kereiakes D.J., Robinson J.G., Cannon C.P., Lorenzato C, Pordy R., Chaudhari U., Colhoun H.M. Efficacy and safety of the proproteinconvertasesubtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J*. 2015; 169 (6): 906-915.e13. doi:10.1016/j.ahj.2015.03.004.

14. Cannon C.P., Cariou B., Blom D., McKenney J.M., Lorenzato C., Pordy R., Chaudhari U., Colhoun H.M.; ODYSSEY COMBO II Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015; 36 (19): 1186-94. doi:10.1093/eurheartj/ehv028.

15. Карпов Ю.А. Ингибиторы PCSK9 в улучшении прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: данные исследования ODYSSEY OUTCOMES. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2018; 14 (6): 922-934. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-922-934

16. Navarese E.P., Kolodziejczak M., Kereiakes D.J., Tantry U.S., O'Connor C., Gurbel P.A. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. *Ann Intern Med* 2016; 164 (9): 600-607. doi: 10.7326/M15-2994.

17. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Алирокумаб – представитель нового класса гиполипидемических препаратов. Атмосфера. Новости кардиологии. 2016; 3: 23-28.

REFERENCES

1. Гарганеева А.А., Округин С.А., Ефимова Е.В., Борель К.Н. «Регистр острого инфаркта миокарда» как информационная популяционная система оценки эпидемиологической ситуации и медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда. *Сердце*. 2013; 1 (12): 37-41.

2. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Контроль липидов у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда — эффективный инструмент управления сердечно-сосудистым риском. *Атеротромбоз*. 2017; 1: 94-104. doi: org/10.21518/2307-1109-2017-1-94-104

3. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Løchen M.L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis I., Verschuren W.M.M., Binno S.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice

(constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *European Heart Journal*. 2016; 37: 2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106

4. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) case-control study. *Lancet*. 2004; (364): 937-952. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9

5. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., Бубнова М.Г., Гуревич В.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации, VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – № 3. – С. 5–22.

6. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G.,

Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.R., Tokgozoglu L., Wiklund O.; ESC Scientific Document Group. 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 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

7. Moriarty P.M., Parhofer K.G., Babirak S.P., Cornier M.A., Duell P.B., Hohenstein B., Leebmann J., Ramlow W., Schettler V., Simha V., Steinhagen-Thiessen E., Thompson P.D., Vogt A., von Stritzky B., Du Y., Manvelian G. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. Eur Heart J. 2016; 37(48):3588-3595. doi: 10.1093/eurheartj/ehw388.

8. Stroes E., Guyton J.R., Lepor N., Civeira F., Gaudet D., Watts G.F., Baccara-Dinet M.T., Lecorps G., Manvelian G., Farnier M. Efficacy and safety of alirocumab 150 mg every 4 weeks in patients with hypercholesterolemia not on statin therapy: the ODYSSEY CHOICE II study. J Am Heart Assoc. 2016; 5 (9): e003421. doi: 10.1161/JAHA.116.003421.

9. Careskey H.E., Davis R.A., Alborn W.E. Troutt J.S., Cao G., Konrad R.J. .Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. J Lipid Res. 2008; 49: 394–398. doi: 10.1194/jlr.M700437-JLR200

10. Welder G., Zineh I., Pacanowski M.A., Troutt J.S., Cao G., Konrad R.J. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol. J Lipid Res. 2010; 51: 2714–2721. doi:10.1194/jlr.M008144.

11. Okada K., Iwahashi N., Endo T., Himeno H, Fukui K., Kobayashi S. et al. Long-term effects of ezetimibe-plus-statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol levels as compared with double-dose statin therapy in patients with coronary artery disease. Atherosclerosis. 2012; 224: 454–456. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.036.

12. Попова А.Б., Нозадзе Д.Н., Сергиенко И.В. Роль PCSK9 в генезе развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Атеросклероз и дислипидемии. 2016; 3: 5-14. [Popova A. B., Nozadze D. N., Sergienko I. V. The Role of PCSK9 in Coronary Vascular Disease Development. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2016; 3: 5–14. (In Russian)].

13. Kereiakes D.J., Robinson J.G., Cannon C.P., Lorenzato C, Pordy R., Chaudhari U., Colhoun H.M. Efficacy and safety of the proproteinconvertasesubtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. Am Heart J. 2015; 169 (6): 906-915.e13. doi:10.1016/j.ahj.2015.03.004.

14. Cannon C.P., Cariou B., Blom D., McKenney J.M., Lorenzato C., Pordy R., Chaudhari U., Colhoun H.M.; ODYSSEY COMBO II Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. Eur Heart J. 2015; 36 (19): 1186-94. doi:10.1093/eurheartj/ehv028.

15. Карпов Ю.А. Ингибиторы PCSK9 в улучшении прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: данные исследования ODYSSEY OUTCOMES. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2018; 14 (6): 922-934. [Karpov Y.A. The Role of PCSK9 Inhibitors in the Improvement of Outcomes in Patients after Acute Coronary Syndrome: Results of ODYSSEY OUTCOMES Trial. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(6):922-934. (In Russian)] DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-922-934

16. Navarese E.P., Kolodziejczak M., Kereiakes D.J., Tantry U.S., O'Connor C., Gurbel P.A. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. Ann Intern Med 2016; 164 (9): 600–607. doi: 10.7326/M15-2994.

17. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Алирокумаб – представитель нового класса гиполипидемических препаратов. Атмосфера. Новости кардиологии. 2016; 3: 23-28. [Sorokin E.V., Karpov Ju.A. Alirokumab – predstavitel' novogo klassa gipolipidemicheskikh preparatov. Atmosfera. Novosti kardiologii. 2016; 3: 23-28 (In Russian)]

Для цитирования: Н.В. Федорова, Д.Ю. Седых, В.В. Кашталап, Л.Ю. Чеснокова, О.В. Груздева, О.Л. Барбараш. Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов с острым коронарным синдромом на госпитальном этапе (клиническое наблюдение). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (4S): 121-129. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-121-129

To cite: N.V. Fedorova, D.Yu. Sedykh, V.V. Kashtalap, L.Yu. Chesnokova, O.V. Gruzdeva, O.L. Barbarash. Intensification of lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndrome. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019; 8 (4S): 121-129. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-121-129