

На правах рукописи

Кузнецов Андрей Александрович

**ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ PCSK9 В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И
КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

3.1.20 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Курск – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Маль Галина Сергеевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Бубнова Марина Геннадьевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, руководитель отдела

Доктор медицинских наук

Уразгильдеева Сорейя Асафовна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», научно-клинический отдел атеросклероза (центр атеросклероза и нарушений липидного обмена) научно-клинического и образовательного центра «Кардиология», ведущий научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.015.01 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России по адресу: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3; <http://www.kurskmed.com>)

Автореферат разослан «___» _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета

Сараев Игорь Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИК РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Несмотря на значимый прогресс последних десятилетий в области диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), болезни системы кровообращения длительное время занимают ведущую позицию в структуре инвалидизации и смерти населения как в Российской Федерации, так и в мире [Roth G.A., 2020]. В 2021 г. федеральная служба государственной статистики сообщила, что смертность от ССЗ в России достигла 644 случая на 100 тыс. населения, из которых 53% являются следствием ишемической болезни сердца (ИБС).

Атеросклероз является основной причиной развития ИБС [Уразгильдеева С.А., 2017], а нарушения липидного обмена (дислипидемии) являются наиболее распространенным фактором риска (ФР) атеросклеротического поражения артерий [Бубнова М.Г., 2017], поэтому наиболее важную роль во вторичной профилактике ССЗ играет консервативная терапия, ключевой задачей которой является снижение уровня атерогенных липопротеидов [Catarano A.L., 2020]. С 70-х годов прошлого столетия с этой целью применяются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), но, в реальной клинической практике, использование данного класса препаратов позволяет добиться достижения целевых концентраций холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) не более чем у 21% пациентов [Kotseva K., 2019]. Согласно современным клиническим рекомендациям, при неполном лекарственном ответе от оптимальной гиполипидемической терапии, рекомендуется применение нового класса препаратов – ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), внедрение которых позволяет достигнуть целевых диапазонов ХС ЛПНП (в комбинации с гиполипидемическими препаратами) более чем у 90% пациентов [Schwartz G.G., 2018].

Помимо дислипидемии, немаловажным аспектом в развитии коронарной патологии являются менее значимые ФР, например – сниженный уровень женских половых гормонов. Еще в 1965 г. А.Л. Мясников высказывал предположение о возможности активации эстрогенами фагоцитарной функции клеток ретикуло-эндотелиальной системы, благодаря чему холестерин быстрее удаляется из крови. На сегодняшний день накоплено мало данных о влиянии ингибиторов PCSK9 на концентрацию женских половых гормонов. В процессе проведения исследований показано, что с возрастом концентрация PCSK9 у мужчин уменьшается, а у женщин – увеличивается [Baass A., 2009], а также, что уровень PCSK9 у женщин ниже, чем у мужчин [Lakoski S.G., 2009]. Данный факт, вероятнее всего, является причиной действия эстрогенов, повышенный уровень которых снижает экспрессию PCSK9 [Persson L., 2012].

Таким образом, актуальным является изучение динамики изменения уровня атерогенных липопротеинов и эстрогенов в процессе лекарственной коррекции дислипидемий ингибиторами PCSK9 у больных ИБС из различных возрастных групп с учетом коморбидных заболеваний.

Цель исследования

Провести комплексную оценку эффективности применения ингибиторов PCSK9 у больных ИБС из различных возрастных групп с учетом коморбидной патологии (сахарный диабет (СД) 2 типа и хроническая болезнь почек (ХБП) IIIA-IIIБ стадии) и разработать рекомендации по индивидуальному подходу к коррекции дислипидемий.

Задачи исследования

1. Оценить гиполипидемическую и антиатерогенную эффективность оптимальной длительной гиполипидемической терапии с ингибиторами PCSK9 у больных хронической ИБС из различных возрастных групп с учетом наличия коморбидных состояний (СД 2 типа и ХБП IIIA-IIIБ стадии)
2. Оценить особенности изменения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общих сонных артерий (ОСА) у больных ИБС на фоне лекарственной коррекции дислипидемий аторвастатином, эзетимибом и алирокумабом в зависимости от возраста и наличия коморбидной патологии, такой как СД 2 типа и ХБП IIIA-IIIБ стадии.
3. Охарактеризовать динамику изменения уровня эстрадиола у больных ИБС под влиянием 12 месяцев комбинированной терапии с ингибиторами PCSK9.
4. Оценить характер корреляционных взаимосвязей параметров липидного спектра на фоне длительного лечения ингибиторами PCSK9 в сочетании с оптимальной гиполипидемической терапией у больных ИБС.
5. Разработать алгоритм персонализированного подхода в тактике выбора липид-снижающих средств с учетом возраста и характера коморбидной патологии у больных ИБС в процессе 12 месяцев лечения ингибиторами PCSK9 в сочетании с аторвастатином и эзетимибом.

Научная новизна

В ходе проведения настоящего исследования впервые проведена сравнительная оценка динамики изменения показателей липид-транспортной системы, инструментальных маркеров атеросклероза, функции почек, показателей гликемии у больных ИБС из различных возрастных групп с учетом коморбидных заболеваний, таких как СД 2 типа и ХБП IIIA-IIIБ стадии, в процессе 12 месяцев применения ингибиторов PCSK9.

Получена новая прогностическая информация о наличии связи между ингибиторами PCSK9 и эстрогенами плазмы крови, гипотетически свидетельствующая о более высоком сердечно-сосудистом риске (ССР) у пациентов с пониженными значениями эстрадиола.

Разработан индивидуальный подход к возможности коррекции липид-транспортных нарушений на фоне терапии ингибиторами PCSK9 с учетом возрастной категории больных.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в ходе проведения настоящего исследования результаты позволяют расширить теоретическую базу особенностей применения ингибиторов PCSK9. Теоретическая значимость работы актуализирована в представлении характера особенностей гипополипидемического ответа у пациентов с ИБС из различных возрастных групп на терапию ингибиторами PCSK9 в зависимости от коморбидных заболеваний, таких как СД 2 типа и ХБП IIIA-IIIБ стадии.

Практическая значимость работы заключается в возможности применения персонализированной терапии ИБС с учетом уровня женских половых гормонов, открывая возможности индивидуального подбора схемы гипополипидемической терапии. С прогностической целью у больных ИБС целесообразно оценивать уровень эстрадиола плазмы крови, пониженное значение которого может свидетельствовать о более высоком ССР. Полученные данные послужили мотивацией к разработке нового «Способа прогнозирования сердечно-сосудистого риска с помощью определения уровня эстрогенов», получен патент на изобретение № 2770550 С1 от 18.04.2022 г. Этот способ обеспечивает возможность повышения эффективности и прогностической ценности комплексного определения ССР за счет определения уровня эстрадиола крови методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA) и на основе полученных показателей проведения корреляции со степенью ССР пациента, страдающего ИБС.

По результатам проведенного диссертационного исследования установлено, что у пациентов с ИБС в возрастной группе 60-69 лет зарегистрирован частичный лекарственный ответ на применение ингибиторов PCSK9, что может обеспечить необходимость интенсификации гипополипидемической терапии у данной категории больных.

Методология и методы диссертационного исследования

Теоретической основой диссертационного исследования послужили научные работы российских и зарубежных авторов, связанные с особенностями применения ингибиторов PCSK9 у больных ИБС. Сформирована цель и задачи исследования. Разработан и одобрен этическим комитетом (протокол № 3 от 16.03.2020 г. ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России) дизайн исследования. После проведения анализа литературных данных, в соответствии с критериями включения и не включения, был проведен набор участников (объектов исследования) на базе кардиологического отделения ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н.» (из 2218 законченных случаев госпитализации с марта 2020 г. по июнь 2021 г. отобрано 114 пациентов).

Диссертационная работа представляет собой открытое проспективное исследование больных ИБС с различными коморбидными заболеваниями в ходе проведения которого проводилась оценка лекарственного ответа на терапию ингибиторами PCSK9 с использованием стандартных методов обследования больных – общеклинических (субъективный статус, сбор анамнеза, физикальное обследование), лабораторных методов обследования (оценка липидного состава крови и транспортной системы липопротеинов, общелабораторных методов

обследования, гормональных исследований крови), инструментальных методов исследования (определение ТКИМ ОСА, проведение ультразвукового исследования артерий нижних конечностей), а также, методов статистического анализа полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наиболее сильный гиполипидемический эффект в виде снижения концентрации атерогенных липопротеинов и их транспортных белков зарегистрирован в возрасте от 50 до 59 лет у больных ИБС вне зависимости от коморбидных заболеваний, таких как СД 2 типа и ХБП IIIA-IIIБ стадии, в процессе 12 месяцев применения ингибиторов PCSK9 с оптимальной гиполипидемической терапией. Показано, что применение ингибиторов PCSK9 у больных ИБС не влияет на изменение уровня гликированного гемоглобина и скорости клубочковой фильтрации.
2. Включение в гиполипидемическую терапию ингибиторов PCSK9 у больных ИБС сопровождалось регрессом ТКИМ левой ОСА на 9,83%, правой ОСА – на 8,33%.
3. Применение ингибиторов PCSK9 на протяжении 12 месяцев у больных ИБС вне зависимости от коморбидных заболеваний, таких как СД 2 типа и ХБП IIIA-IIIБ стадии, вызывает статистически значимое повышение уровня эстрадиола плазмы крови, в среднем – на 8,91%.
4. В процессе 12 месяцев лечения ингибиторами PCSK9 с оптимальной гиполипидемической терапией больных ИБС в возрасте от 50 до 59 лет во всех исследуемых группах отмечалась сильная корреляционная взаимосвязь между липопротеидами и их транспортными белками и взаимосвязь умеренной силы в возрасте 60-69 лет.

Степень достоверности и апробация результатов диссертации

Достоверность результатов диссертационной работы характеризуется достаточным числом участников и репрезентативностью выборки, соблюдением дизайна, проведением инструментальных и лабораторных исследований с использованием актуальных методов на сертифицированных приборах, соблюдением правил доказательной медицины. Полученные первичные данные прошли проверку и статистическую обработку с использованием современных статистических компьютерных программ. Выводы и практические рекомендации обоснованы и последовательны.

Предварительная экспертиза диссертации состоялась 20.02.2023 г. на заседании кафедр терапевтических специальностей ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ России. Диссертация рекомендована к защите.

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, внедрены в клиническую практику и используются в повседневной работе врачами-кардиологами кардиологического отделения ГБУЗ МО «Московская областная

больница им. проф. Розанова В.Н.», кардиологического отделения ГБУЗ МО «Королёвская городская больница», кардиологического отделения ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская районная больница».

Личный вклад автора

Диссертантом самостоятельно была поставлена цель и задачи исследования, разработан дизайн, проведен набор участников и их обследование, подготовлены материалы для проведения лабораторных анализов, заполнены информационно-регистрационные карты у 114 больных. В большей части исследований автор выступал в качестве основного участника и организатора. Весь материал, представленный в диссертационной работе, был систематизирован и статистически обработан автором. Подготовлены научные публикации и доклады по теме работы. Самостоятельно написана и оформлена рукопись диссертационного исследования.

Соответствие результатов паспорту специальности

По своей структуре и содержанию диссертационная работа полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.20 – кардиология.

Публикации результатов исследования

Основные положения диссертации описаны в 22 опубликованных работах, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертационных исследований, из них 1 статья – в журнале, индексируемом в базе данных SCOPUS. Получен 1 патент на изобретение, что отражает полноту опубликования результатов диссертационного исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 155 страницах машинописного текста, включает в себя разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение результатов, заключение, выводы, перспективы дальнейшей разработки темы, практические рекомендации. Список литературы представлен 200 ссылками, куда входят 65 отечественных и 135 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 27 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Отбор участников исследования проводился среди пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. В.Н. Розанова» с марта 2020 г. по июнь 2021 г. Дизайн исследования и информированное согласие пациента были одобрены Региональным этическим комитетом при ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 16.03.2020 г.). Под наблюдением находилось 114 мужчин, страдающих ИБС с наличием дислипидемии. До начала исследования все

участники были разделены на 3 группы в зависимости от коморбидной патологии: первая группа — больные ИБС (n=39), вторая группа — больные ИБС в сочетании с СД 2 типа (n=38), третья группа — больные ИБС в сочетании ХБП ША-ШБ стадии (n=37). Средний возраст участников исследования составил $59,38 \pm 5,87$ лет (95% ДИ: 58,29-60,47). При поступлении в отделение всем пациентам назначалась комплексная терапия в соответствии со стандартом лечения хронической ИБС.

Критерии включения пациентов в исследование были следующими: наличие первичной дислипидемии (концентрация ХС ЛПНП в плазме крови натощак $\geq 4,0$ ммоль/л), установленный диагноз ИБС, мужской пол, возраст от 50 до 69 лет, отсутствие противопоказаний к назначению ингибиторов PCSK9, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование: хроническая сердечная недостаточность III стадии (Василенко- Стражеско) с фракцией выброса левого желудочка $< 30\%$ по Симпсону, индивидуальная непереносимость ингибиторов PCSK9, ожирение III степени с индексом массы тела более 40 кг/м^2 , отказ пациента от лечения ингибиторами PCSK9, снижение скорости клубочковой фильтрации (по СКД-ЕПІ) менее $30 \text{ мл/мин/1,73м}^2$.

Дизайн работы представлял собой открытое проспективное исследование, которое проводилось в 8 визитов. На первом визите проводился скрининг пациентов и назначение высоко-интенсивной дозы аторвастатина 80мг. Во время 2-го посещения, через 4 недели, оценивали достижение целевых диапазонов ХС ЛПНП, рекомендованных клиническими рекомендациями – менее $1,4 \text{ ммоль/л}$. Среди всех пациентов непереносимость максимальной дозы аторвастатина была подтверждена у $16,67\%$ пациентов (n=19), что потребовало снижение дозы до 40 мг. При не достижении необходимого уровня ХС ЛПНП участникам исследования добавляли в лечение эзетимиб 10 мг 1 р/д на 4 недели. На 3-м визите снова оценивали достижение целевых уровней ХС ЛПНП. Никто из 114 участников исследования не достиг рекомендуемых значений ХС ЛПНП менее $1,4 \text{ ммоль/л}$, что послужило мотивацией к назначению ингибитора PCSK9 – алирокумаба («PRALUENT», SANOFI, Франция) в дозе 150 мг по стандартной схеме: 1 инъекция в 14 суток подкожно, с последующим контролем изучаемых параметров в течение 5-и последующих визитов: через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев (медиана периода наблюдения после начала лечения ингибиторами PCSK9 составила 12 месяцев).

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

С целью выполнения поставленных задач были использованы следующие методы исследования: общеклинические (сбор жалоб, анамнеза и физические методы инструментальной диагностики), лабораторные (оценка липидного состава крови, общелабораторные и гормональные методы обследования) и инструментальные (ультразвуковая доплерография экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий и сосудов нижних конечностей).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов Microsoft Excel 2016, «SPSS 23.0» (IBM, США). Проводился сравнительный анализ показателей для зависимых и не зависимых выборок. Различие при $p < 0,05$ оценивалось как статистически значимое. Оценка сопоставимости групп по качественным признакам проводилась с помощью определения критерия χ^2 с поправкой Йетса, точного критерия Фишера и таблиц сопряжения. Различия при $\chi^2 < 0,05$ интерпретировались как статистически значимые. С целью оценки влияния некоторых признаков на исходы лечения определялось отношение шансов (ОШ). Оценку корреляционных взаимоотношений при нормальном распределении проводили с помощью определения индекса корреляции Пирсона, при распределении, отличным от нормального – индекса корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика исследуемых групп

Сформированные группы оказались статистически сопоставимы по возрасту, росту, весу, индексу массы тела, ФР, таким как курение, злоупотребление алкоголем, ожирение 1-2 степени, артериальная гипертензия (АГ) и по частоте встречаемости сопутствующих заболеваний, таких как перенесенный ранее инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), фибрилляция предсердий, атеросклероз периферических артерий. Ни у кого из участников исследования в процессе его проведения не было зарегистрировано сердечно-сосудистых событий, в том числе фатальных.

Особенности применения ингибиторов PCSK9 в комбинации с оптимальной гиполипидемической терапией у больных ИБС с различными коморбидными заболеваниями (СД 2 типа, ХБП IIIA-IIIb стадии)

На момент скрининга концентрация ХС ЛПНП среди всех участников исследования составила $4,6 \pm 0,24$ ммоль/л в группе пациентов только с ИБС – 4,57 [4,37; 4,64] ммоль/л, в группе больных ИБС в сочетании с СД 2 типа – 4,8 [4,5; 4,91] ммоль/л, в группе больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIb стадии – 4,59 [4,34; 4,74] ммоль/л.

Согласно российским клиническим рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена VII пересмотра от 2020 г., всем пациентам требовалась проведение вторичной профилактики ССЗ в виде высокоинтенсивной гиполипидемической терапии с достижением целевых концентраций ХС ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л для данной группы больных. До начала исследования статины ранее принимали в группе больных ИБС – 19 человек (5 в высоко-

интенсивной дозе), в группе больных ИБС и СД 2 типа – 12 и 8 в высокоинтенсивной дозе, в группе пациентов с ИБС и почечной дисфункцией – 15 и 8 в высокоинтенсивной дозе без достижения целевых концентраций ХС ЛПНП. На 1-м визите всем пациентам назначался аторвастатин в максимальной дозе 80 мг. На 2-м визите, через 4 недели, проводилась оценка достижения целевых диапазонов ХС ЛПНП.

В группе больных ИБС концентрация ХС ЛПНП снизилась на 42,45% и составила 2,63 [2,53; 2,74] ммоль/л ($p < 0,001$), непереносимость максимальной дозы аторвастатина была зарегистрирована у семи человек (17,95%), что потребовало коррекцию дозы до 40 мг. В группе больных ИБС в сочетании с СД 2 типа уровень ХС ЛПНП снизился на 43,54% и составил 2,71 [2,64; 2,76] ммоль/л ($p < 0,001$), непереносимость аторвастатина была отмечена у шести человек (15,79%), что обусловило коррекцию дозы до 40 мг. В группе больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии уровень ХС ЛПНП уменьшился на 41,18% и составил 2,7 [2,63; 2,76] ммоль/л ($p < 0,001$), непереносимость аторвастатина была отмечена у шести человек (16,21%), что потребовало изменение дозы до 40 мг. После 4-х недель лечения аторвастатином никто из больных ИБС не достиг целевых показателей ХС ЛПНП $< 1,4$ ммоль, что послужило поводом к добавлению в терапию эзетимиба в дозе 10 мг, кратность приема – 1 раз в сутки. На 3-м визите, через 4 недели, вновь проводилась оценка эффективности лечения и достижения целевых границ ХС ЛПНП. В группе больных ИБС уровень ХС ЛПНП дополнительно сократился на 13,69% и составил 2,27 [2,21; 2,35] ммоль/л ($p < 0,001$), в группе больных ИБС в сочетании с СД 2 типа – на 14,39% и достиг 2,32 [2,27; 2,36] ммоль/л ($p < 0,001$), в группе больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии – на 14,07% и составил 2,32 [2,26; 2,39] ммоль/л ($p < 0,001$). После 8 недель интенсивной гиполипидемической терапии никто из больных ИБС не достиг целевого порога ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л, что послужило причиной к назначению ингибитора PCSK9 алирокумаба («PRALUENT», SANOFI, Франция) в дозе 150 мг по стандартной схеме: 1 инъекция в 14 суток подкожно, с дальнейшим контролем лабораторных и инструментальных показателей в течение 5-и последующих визитов.

После окончания исследования 108 человек достигли снижения концентрации ХС ЛПНП ниже целевого значения 1,4 ммоль/л. Из них в группе больных только ИБС – 97,43% ($n=38$), где окончательный уровень ХС ЛПНП составил 1,14 [1,03; 1,28] ммоль/л, в группе больных ИБС в сочетании с СД 2 типа – 94,74% ($n=36$), окончательный уровень ХС ЛПНП составил 1,22 [1,14; 1,31] ммоль, в группе больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии – 91,89% ($n=34$), окончательный уровень ХС ЛПНП составил 1,24 [1,12; 1,36] ммоль.

Среди больных только ИБС в возрасте 50-59 лет уровень ХС ЛПНП в процессе проведения исследования снизился на 77,34% с 4,59 [4,37; 4,63] ммоль/л до 1,04 [1; 1,1] ммоль/л ($p < 0,001$) и дополнительно на 54,18% с 2,27 [2,21; 2,35] ммоль/л до 1,04 [1; 1,1] ммоль/л ($p < 0,001$) после начала лечения алирокумабом. В этой же группе у больных в возрасте 60-69 лет уровень ХС ЛПНП в процессе проведения исследования сократился на 70,52% с 4,41 [4,37; 4,64] ммоль/л до 1,3 [1,21; 1,36] ммоль/л ($p < 0,001$) и дополнительно на 43,23% с 2,29 [2,21; 2,35]

ммоль/л до 1,3 [1,21; 1,36] ммоль/л ($p < 0,001$) после начала лечения алирокумабом. Среди больных ИБС в сочетании с СД 2 типа, в возрасте 50-59 лет, уровень ХС ЛПНП в процессе проведения исследования опустился на 76,54% с 4,86 [4,55; 4,98] ммоль/л до 1,14 [1,11; 1,21] ммоль/л ($p < 0,001$) и дополнительно на 51,49% с 2,35 [2,32; 2,38] ммоль/л до 1,14 [1,11; 1,21] ммоль/л ($p < 0,001$) после начала лечения алирокумабом. Среди пациентов этой же группы в возрасте 60-69 лет уровень ХС ЛПНП в процессе проведения исследования сократился на 71,08% с 4,53 [4,43; 4,89] ммоль/л до 1,31 [1,23; 1,36] ммоль/л ($p < 0,001$) и дополнительно на 42,54% с 2,28 [2,25; 2,35] ммоль/л до 1,31 [1,23; 1,36] ммоль/л ($p < 0,001$) после начала лечения алирокумабом. Среди больных ИБС в сочетании с ХБП ША-ШБ стадии, в возрасте 50-59 лет, уровень ХС ЛПНП в процессе проведения исследования уменьшился на 76,6% с 4,7 [4,48; 4,83] ммоль/л до 1,1 [1,08; 1,26] ммоль/л ($p < 0,001$) и дополнительно на 52,58% с 2,32 [2,27; 2,39] ммоль/л до 1,1 [1,08; 1,26] ($p < 0,001$) после начала лечения алирокумабом. Среди участников исследования данной группы, в возрасте 60-69 лет, уровень ХС ЛПНП суммарно снизился на 70,63% с 4,46 [4,33; 4,69] ммоль/л до 1,31 [1,17; 1,37] ммоль/л ($p < 0,001$) и дополнительно на 43,53% с 2,32 [2,26; 2,38] ммоль/л до 1,31 [1,17; 1,37] ммоль/л ($p < 0,001$) после начала лечения алирокумабом. Полученные данные согласуются с результатами исследования ODYSSEY OUTCOMES [Schwartz G.G., 2018], где после 12 месяцев применения алирокумаба средний уровень ХС ЛПНП составил 1,2 ммоль, FOURIER [Sabatine M.S., 2017], где в процессе применения ингибиторов PCSK9 целевых значений ХС ЛПНП достигли 97% больных ИБС, LA PLACE-2 [Robinson J.G., 2014], где после 12 недель применения ингибиторов PCSK9 в составе комбинированной гиполипидемической терапии концентрация ХС ЛПНП уменьшилась на 75%, OSLER [Koren M.J., 2014], где дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП после назначения ингибиторов PCSK9 составило 52,3%.

В процессе проведения исследования оценивались и иные показатели липидного спектра. Комбинированная гиполипидемическая терапия с ингибиторами PCSK9 продемонстрировала высокую статистическую значимость изменения всех показателей липидного профиля в процессе 12 месяцев комбинированной гиполипидемической терапии с ингибиторами PCSK9. Оценка динамики показателей липидного обмена в течении всего исследования свидетельствовала о стабильности наблюдаемых параметров.

Транспортная система липопротеинов оценивалась с помощью определения концентрации аполипопротеина-В (Аро-В) – белка-переносчика ХС ЛПНП, который является наиболее достоверным лабораторным показателем течения атерогенеза, даже более чем общий холестерин и ХС ЛПНП [Gazi I., 2006] и аполипопротеина А1 (Аро А1) – основного белка-переносчика холестерина липопротеинов высокой плотности ХС ЛПВП [Wang, L., 2016]. Расчет транспортных белков липидов начинался одновременно с назначением ингибиторов PCSK9 (3-й визит) и продолжался в течении 12 месяцев до окончания исследования.

Уровень Аро-В среди всех участников исследования на 3-м визите составил $2,04 \pm 0,11$ г/л, а после 12 месяцев лечения алирокумабом снизился на 48,04% и

составил $1,06 \pm 0,1$ г/л ($p < 0,001$). Уровень Apo A1 за 12 месяцев повысился на 77,22% с $0,79 \pm 0,09$ г/л до $1,4 \pm 0,1$ г/л ($p < 0,001$) (рисунок 1).

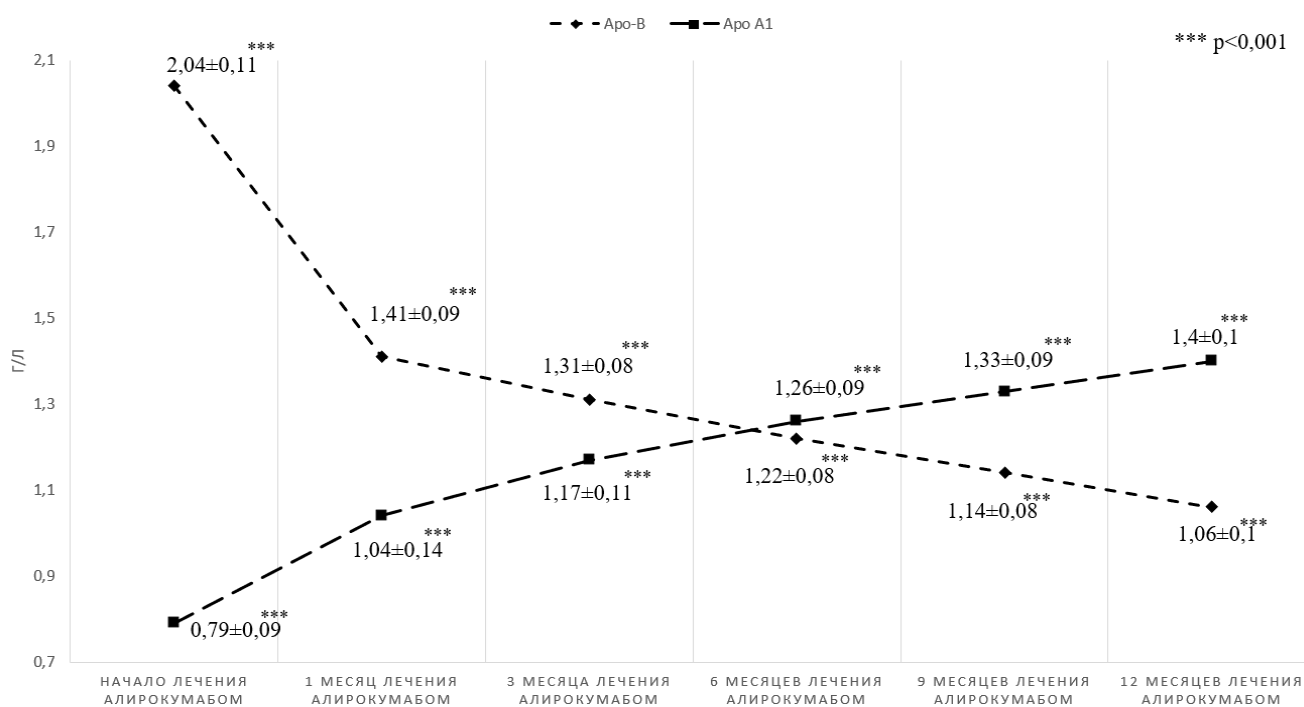


Рисунок 1 – Динамика изменения транспортных белков липидов среди всех участников исследования в процессе 12 месяцев лечения алирокумабом в комбинации с гиполипидемической терапией

В возрастной группе от 50 до 59 лет, среди больных группы только ИБС, уровень Apo-B в процессе проведения исследования уменьшился на 50,74% с $2,03$ [$1,97$; $2,09$] г/л до $1,00$ [$0,96$; $1,10$] г/л ($p < 0,001$), а в возрастной группе 60-69 лет – на 43,39% с $1,89$ [$1,87$; $2,10$] г/л до $1,07$ [$0,93$; $1,09$] г/л ($p < 0,001$). Уровень Apo A1 у больных этой группы в возрасте 50-59 лет увеличился на 89,33% с $0,75$ [$0,71$; $0,88$] г/л до $1,42$ [$1,34$; $1,48$] г/л ($p < 0,001$), в возрасте 60-69 лет – на 64,71% с $0,85$ [$0,75$; $0,88$] г/л до $1,40$ [$1,36$; $1,52$] г/л ($p < 0,001$). Уровень Apo-B у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа и возрасте 50-59 лет в процессе 12 месяцев применения алирокумаба сократился на 49,77% с $2,13$ [$2,01$; $2,16$] г/л до $1,07$ [$1,05$; $1,18$] г/л ($p < 0,001$), а в возрастной группе 60-69 лет – на 44,28% с $2,01$ [$1,99$; $2,07$] г/л до $1,12$ [$1,04$; $1,14$] г/л ($p < 0,001$). Уровень Apo A1 у пациентов в возрасте 50-59 лет возрос на 91,78% с $0,73$ [$0,72$; $0,87$] г/л до $1,40$ [$1,34$; $1,53$] г/л ($p < 0,001$), а в возрасте 60-69 лет – на 71,25% с $0,80$ [$0,77$; $0,85$] г/л до $1,37$ [$1,31$; $1,45$] г/л ($p < 0,001$). В группе больных ИБС в сочетании с ХБП ША-ШБ концентрация Apo-B в возрасте 50-59 лет в процессе 12 месяцев применения алирокумаба опустилась на 51,9% с $2,1$ [$2,05$; $2,18$] г/л до $1,01$ [$0,97$; $1,18$] г/л ($p < 0,001$), а в возрастной группе 60-69 лет – на 42,71% с $1,92$ [$1,89$; $2,12$] г/л до $1,1$ [$1,04$; $1,12$] г/л ($p < 0,001$). Уровень Apo A1 у пациентов страдающих ИБС и нарушением функции почек в возрасте 50-59 лет поднялся на 100% с $0,68$ [$0,65$; $0,86$] г/л до $1,36$ [$1,34$; $1,43$] г/л ($p < 0,001$), а в возрасте 60-69 лет – на 77,33% с $0,75$ [$0,70$; $0,85$] г/л до $1,33$ [$1,32$; $1,46$] г/л ($p < 0,001$).

Таким образом, в процессе проведения исследования показано, что комбинированная гиполипидемическая терапия, включающая двойное ингибирование и всасывание холестерина с одномоментным ингибированием PCSK9 у больных ИБС с различными коморбидными заболеваниями, демонстрирует неполный лекарственный ответ у пациентов более старших возрастных групп, что требует интенсификации гиполипидемической терапии в виде одновременного назначения высоко-интенсивной дозы статинов и эзетимиба, а также, более раннее включение в терапию ингибиторов PCSK9. На основании полученных данных разработан алгоритм индивидуализации гиполипидемической терапии, который представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Алгоритм индивидуализации гиполипидемической терапии

Сердечно-сосудистый риск		Аторовастатин (умеренно-интенсивная доза)	Аторовастатин (высоко-интенсивная доза)	Аторовастатин (высоко-интенсивная доза) + эзетимиб 10мг 1р/д	Аторовастатин (высоко-интенсивная доза) + эзетимиб 10мг 1р/д+ ингибитор PCSK9	Розувастатин (высоко-интенсивная доза) + эзетимиб 10мг 1р/д+ ингибитор PCSK9	
Низкий		+					
Умеренный			+				
Высокий			+				
Очень высокий	50-59 лет			+			
	60-69 лет	ИБС			+	+	
		ИБС+ СД 2 типа				+	+
		ИБС+ ХБП IIIA-IIIБ стадии				+	+

Оценка факторов, ассоциированных с не достижением целевых значений атерогенных липопротеинов у больных ИБС в процессе лекарственной коррекции ингибиторами PCSK9

С целью верификации качественных признаков, ассоциированных с не достижением целевых диапазонов ХС ЛПНП, была проведена однофакторная логистическая регрессия с показателями: возраст, курение, злоупотреблением алкоголем, наличие АГ, ожирение 1-2 степени, перенесенный инфаркт миокарда, ОНМК в анамнезе, реваскуляризация коронарных артерий, фибрилляция предсердий, атеросклероз периферических артерий, наличие отягощенного сердечно-сосудистого семейного анамнеза, наличие СД 2 типа, наличие почечной дисфункции (ХБП IIIA-IIIБ стадии). Показана достоверная ассоциация с не достижением целевых диапазонов ХС ЛПНП следующих факторов: наличие отягощенного сердечно-сосудистого семейного анамнеза ($\chi^2=0,002$; ОШ 15,77 95% ДИ 1,76-141,17; $p=0,005$) и злоупотребление алкоголем ($\chi^2=0,01$; ОШ 10,43

95% ДИ 1,18-92,68; $p=0,02$). Не было выявлено статистически значимых различий в группах достигших и не достигших целевых уровней ХС ЛПНП по количеству пациентов с АГ ($\chi^2=0,37$), возрастом 60-69 лет и 50-59 лет ($\chi^2=0,45$), привычкой курения ($\chi^2=0,26$), ожирением 1-2 степени ($\chi^2=0,31$), атеросклерозом артерий нижних конечностей ($\chi^2=0,84$), перенесенным ранее инфарктом миокарда ($\chi^2=0,04$), ОНМК ($\chi^2=0,37$), реваскуляризацией коронарных артерий ($\chi^2=0,16$), фибрилляцией предсердий ($\chi^2=0,35$), СД 2 типа ($\chi^2=1,0$), ХБП ША-ШБ стадии ($\chi^2=0,35$) (рисунок 2).

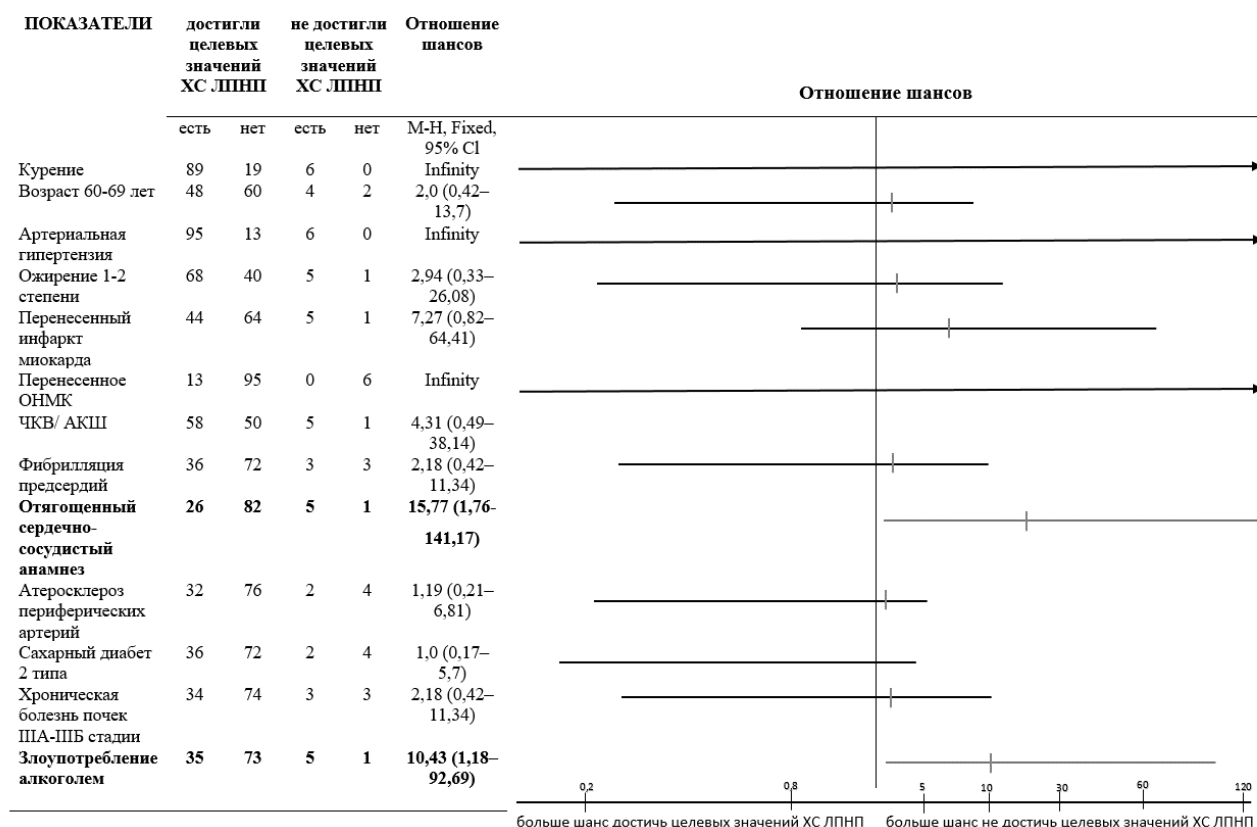


Рисунок 2 – Отношение шансов показателей, ассоциированных с достижением (не достижением) целевых концентраций ХС ЛПНП

Клиническая эффективность коррекции инструментальных маркеров прогрессирования атеросклероза в процессе лечения ингибиторами PCSK9

Одним из наиболее информативных инструментальных неинвазивных маркеров верификации и прогрессирования атеросклероза является определение ТКИМ ОСА [Кононов С. И., 2018]. Ультразвуковой контроль ТКИМ для правой и левой ОСА начинался одновременно с назначением алирокумаба (3-й визит) и продолжался в течении 12 месяцев до окончания исследования.

В процессе проведения исследования среднее значение ТКИМ ОСА слева для всей выборки уменьшилось с $1,22 \pm 0,14$ мм до $1,1 \pm 0,12$ мм ($p < 0,001$) на 9,83%, среднее значение ТКИМ ОСА справа для всей выборки в течении 12 месяцев лечения алирокумабом снизилось с $1,2 \pm 0,12$ мм до $1,1 \pm 0,11$ мм ($p < 0,001$) на 8,33%

У пациентов в возрасте от 50 до 59 лет, среди больных ИБС, ТКИМ ОСА слева в процессе проведения исследования, сократилась на 13,82% с 1,23 [1,08; 1,29] мм до 1,06 [0,98; 1,12] мм ($p < 0,001$), а в возрастной группе 60-69 лет – на 7,56% с 1,19 [1,15; 1,34] мм до 1,1 [1,02; 1,22] мм ($p < 0,001$). ТКИМ ОСА справа у больных ИБС в возрасте 50-59 лет уменьшилась на 13,82% с 1,16 [1,08; 1,22] мм до 1,02 [1; 1,09] мм ($p < 0,001$), в возрасте 60-69 лет – на 9,92% с 1,21 [1,11; 1,24] мм до 1,09 [1,04; 1,14] мм ($p < 0,001$). В группе больных ИБС в сочетании с СД 2 типа и возрасте 50-59 лет, в процессе 12 месяцев применения алирокумаба, ТКИМ ОСА слева регрессировала на 13% с 1,31 [1,21; 1,34] мм до 1,14 [1,1; 1,23] мм ($p < 0,001$), а в возрастной группе 60-69 лет – на 5,08% с 1,18 [1,12; 1,27] мм до 1,12 [1,04; 1,18] мм ($p < 0,001$). ТКИМ ОСА справа в этой группе у пациентов в возрасте 50-59 лет понизилась на 9,45% с 1,27 [1,21; 1,33] мм до 1,15 [1,08; 1,21] мм ($p < 0,001$), а в возрасте 60-69 лет – на 5,26% с 1,14 [1,09; 1,23] мм до 1,08 [1,03; 1,12] мм ($p < 0,001$). У пациентов с ИБС и ХБП IIIA-IIIБ стадии в возрасте 50-59 лет в процессе 12 месяцев лечения алирокумабом ТКИМ ОСА слева снизилась на 15,75% с 1,27 [1,15; 1,37] мм до 1,07 [1,05; 1,23] мм ($p < 0,001$), а в возрастной группе 60-69 лет – на 8,87% с 1,24 [1,15; 1,35] мм до 1,13 [1,03; 1,22] мм ($p < 0,001$). ТКИМ ОСА справа у пациентов страдающих ИБС и почечной дисфункцией в возрасте 50-59 лет сократилась на 14,06% с 1,28 [1,16; 1,3] мм до 1,1 [1,08; 1,2] мм ($p < 0,001$), а в возрасте 60-69 лет – на 7,75% с 1,25 [1,13; 1,37] мм до 1,16 [1,05; 1,26] мм ($p < 0,001$). Полученные данные согласуются с результатами исследования, проведенного в научно-исследовательском институте внутренней и профилактической медицины (г. Новосибирск), где у 1518 участников исследования была выявлена прямая положительная корреляция средней силы между уровнем белка PCSK9 в плазме крови и средней ТКИМ ОСА ($r = 0,462$, $p \leq 0,01$) [Бенимецкая К.С., 2017], а также, с данными исследования проведенного в Южной Африке, где, также, была зарегистрирована прямая положительная корреляция средней силы между снижением уровнем белка PCSK9 в плазме крови и уменьшением средней ТКИМ ОСА ($r = 0,39$; $p < 0,002$) [Raal F., 2013].

Таким образом выявлено, что у больных ИБС с различным коморбидным фоном, в процессе лечения алирокумабом на протяжении 12 месяцев, удалось достичь статистически значимой регрессии ТКИМ ОСА с 2-х сторон. Наиболее выраженное уменьшение ТКИМ ОСА справа и слева наблюдалось у более молодых пациентов в возрасте от 50 до 59 лет.

Влияние ингибиторов PCSK9 на гормональный статус участников исследования

В процессе проведения исследования проводился лабораторный контроль эндогенного антиатеросклеротического фактора – эстрадиола плазмы крови, который начинался одновременно с назначением алирокумаба (3-й визит) и продолжался в течении 12 месяцев до окончания исследования. На момент начала лечения алирокумабом уровень эстрадиола в группе больных ИБС составил 165 [73; 214] пмоль/л, в группе ИБС в сочетании с СД 2 типа – 147,5 [91,25; 216,75] пмоль/л, в группе ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии – 140 [56; 180] пмоль/л

(рисунок 2). Пациенты всех групп были сопоставимы по данному показателю ($p=0,14$ критерий Краскела- Уоллиса). У 61 человека (53,51%) данный показатель находился вне относительных референсных значений ($n=25$ в 1-й группе (64,1%), $n=16$ во 2-й группе (42,1%) и $n=20$ в 3-й группе (54,05%)), что, вероятнее всего, связано с индивидуальными особенностями гормонального статуса мужчин в среднем и пожилом возрасте.

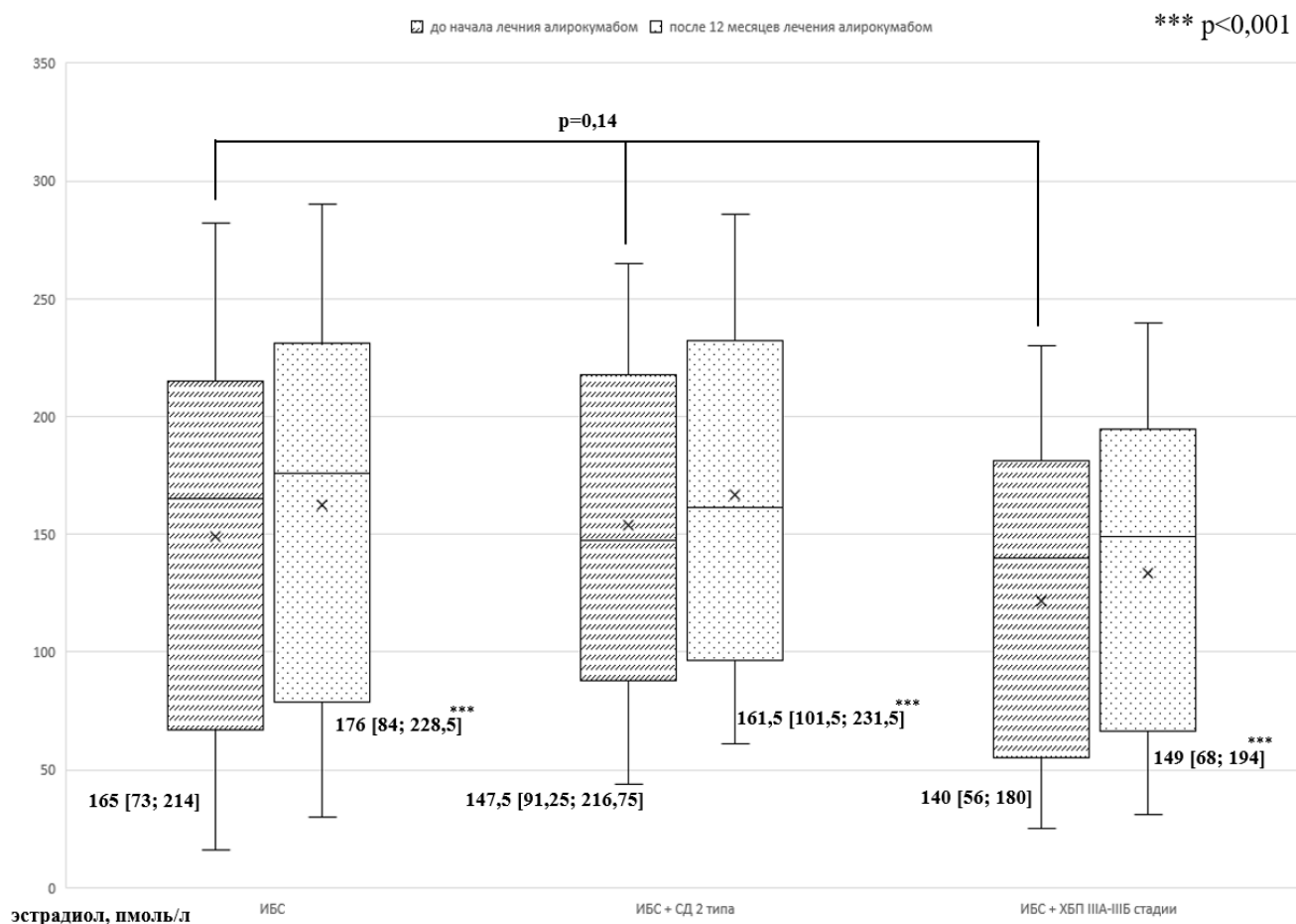


Рисунок 3 – Динамика изменения значений эстрадиола в процессе лечения алирокумабом в комбинации с гиполипидемической терапией на протяжении 12 месяцев в исследуемых группах

После окончания исследования уровень эстрадиола среди всех его участников повысился на 8,91% с $141,9 \pm 76,62$ пмоль/л до $154,54 \pm 76,54$ пмоль/л ($p < 0,001$). Из них у пациентов с ИБС – на 9,06% с $165 [73; 214]$ пмоль/л до $176 [84; 228,5]$ пмоль/л ($p < 0,001$), у пациентов с ИБС и СД 2 типа – на 8,41% с $147,5 [91,25; 216,75]$ пмоль/л до $161,5 [101,5; 231,5]$ пмоль/л ($p < 0,001$), у пациентов с ИБС и ХБП IIIA-IIIБ стадии – на 9,34% с $140 [56; 180]$ пмоль/л до $149 [68; 194]$ пмоль/л ($p < 0,001$) (рисунок 3).

Обращает на себя большой размах стандартного отклонения на всех контрольных точках (уровень эстрадиола колебался от 16 до 290 пмоль/л), тем не менее, у 113 из 114 участников исследования (99,13%) отмечено статистически

значимое повышение данного лабораторного показателя в течении 12 месяцев лечения алирокумабом.

Таким образом, у больных ИБС с различными коморбидными заболеваниями, зарегистрировано статистически значимое повышение уровня эстрадиола плазмы крови после 12 месяцев лечения ингибиторами PCSK9. Данные результаты получены впервые и в литературе не освещены.

Корреляционные взаимоотношения показателей липид-транспортной системы в процессе проведения комбинированной гиполипидемической терапии

Для выявления и оценки взаимосвязи между динамикой изменения уровня липопротеидов и их транспортных белков в процессе лечения алирокумабом с оптимальной гиполипидемической терапией проведен корреляционный анализ (таблица 2). Предполагая ожидаемую взаимосвязь концентрации ХС ЛПНП и ХС ЛПВП с транспортными белками Apo-B и Apo A1, был проведен корреляционный анализ с дифференциацией по возрасту для верификации взаимосвязи между указанными параметрами на всех шести визитах в течении 12 месяцев применения тройной комбинированной гиполипидемической терапии.

Таблица 2 – Корреляционный анализ взаимосвязи липопротеидов и их транспортных белков в исследуемых группах с дифференциацией по возрасту в процессе 12 месяцев применения алирокумаба в комбинации с гиполипидемической терапией

Показатели	ИБС		ИБС+ СД 2 типа		ИБС+ ХБП IIIA-IIIБ стадии	
	r	p-value, метод Спирмена	r	p-value, метод Спирмена	r	p-value, метод Спирмена
ХС ЛПНП ммоль/л, Apo-B г/л 50-59 лет	0,78	<0,001	0,85	<0,001	0,83	<0,001
ХС ЛПНП ммоль/л, Apo-B г/л 60-69 лет	0,7	<0,001	0,74	<0,001	0,71	<0,001
ХС ЛПВП ммоль/л, Apo A1 г/л 50-59 лет	0,81	<0,001	0,82	<0,001	0,85	<0,001
ХС ЛПВП ммоль/л, Apo A1 г/л 60-69 лет	0,63	<0,001	0,72	<0,001	0,77	<0,001

При оценке корреляционных взаимоотношений между изменением параметров липид-транспортной системы была выявлена сильная взаимосвязь между изменением уровня ХС ЛПНП и Apo-B и ХС ЛПВП и Apo A1 в возрасте от 50 до 59 лет во всех исследуемых группах. При оценке корреляции в возрастной категории больных от 60 до 69 лет была выявлена взаимосвязь умеренной силы между изменением концентрации ХС ЛПНП /Apo-B и ХС ЛПВП /Apo A1 во всех изучаемых группах. Полученные нами результаты согласуются с результатами крупного английского метаанализа по изучению взаимосвязи лабораторных и инструментальных показателей атерогенеза, включившего более 100.000 человек [Shah S., 2013]. Нами впервые показано, что с возрастом снижается сила корреляционных взаимоотношений между липид-транспортными показателями.

Таким образом установлено, что у больных ИБС с различным коморбидным фоном с повышением возраста снижается сила корреляционных взаимоотношений между липопротеидами и их транспортными белками в процессе 12 месяцев применения ингибиторов в комбинации с оптимальной гиполипидемической терапией.

ВЫВОДЫ

1. В процессе 12 месяцев применения алирокумаба в сочетании с оптимальной гиполипидемической терапией у больных ИБС удалось добиться снижения концентрации ХС ЛПНП на 73,91% и достичь целевых значений у 94,74% участников исследования. Показано, что наличие отягощенного анамнеза по ССЗ (ОШ 15,77 95% ДИ 1,76–141,17 $p=0,005$) и злоупотребление алкоголем (ОШ 10,43 95% ДИ 1,18-92,68; $p=0,02$) ассоциировано с не достижением целевых концентраций ХС ЛПНП. Наиболее сильный лекарственный ответ по всем параметрам липидного спектра был зарегистрирован в возрасте от 50 до 59 лет у больных ИБС, вне зависимости от коморбидных заболеваний, таких как СД 2 типа и ХБП IIIA-IIIБ стадии.
2. Достигнутый эффект одномоментно сочетался с уменьшением ТКИМ для правой ОСА – на 8,33%, для левой – на 9,83% среди всех участников исследования.
3. Во всех исследуемых группах зарегистрировано статистически достоверное повышение уровня эстрадиола плазмы крови в процессе 12 месяцев лечения алирокумабом с гиполипидемической терапией. У больных ИБС – на 9,06%, у больных ИБС и СД 2 типа – на 8,41%, у больных ИБС и ХБП IIIA-IIIБ стадии – на 9,34%.
4. Корреляционный анализ позволил установить сильные взаимосвязи между изменением уровня ХС ЛПНП и Apo B, ХС ЛПВП и Apo A1 у пациентов в возрасте от 50 до 59 лет и взаимосвязь умеренной силы – у больных в возрасте 60-69 лет.
5. Пациенты из более старшей возрастной группы 60-69 лет требуют интенсификации гиполипидемической терапии в виде одномоментного назначения статинов в высоко-интенсивных дозах в комбинации с эзетимибом и более раннее введение в терапию ингибиторов PCSK9.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных ИБС в более старшей возрастной группе 60-69 лет зарегистрирован частичный лекарственный ответ на применение ингибиторов PCSK9, что может требовать усиления гиполипидемической терапии у данной категории пациентов в виде единовременного назначения статинов в высоко-интенсивных дозах в комбинации с эзетимибом и более ранней инициации назначения ингибиторов PCSK9. С целью оптимизации лечения разработан алгоритм индивидуализации гиполипидемической терапии.
2. С прогностической целью у больных ИБС целесообразно оценивать уровень эстрадиола плазмы крови, пониженное значение которого может говорить о более высоком ССР.
3. У больных ИБС выявление таких факторов, как наличие отягощенного сердечно-сосудистого семейного анамнеза или злоупотреблением алкоголем свидетельствует о более высоком риске не достижения целевых диапазонов ХС ЛПНП, что может использоваться в клинической практике для ранней инициации начала превентивной профилактики.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В перспективе представляется целесообразным проведение более масштабных исследований по применению ингибиторов PCSK9 у больных ИБС с иными коморбидными заболеваниями и в более расширенных возрастных группах, что, возможно, позволит выявить дополнительные особенности лекарственного ответа у этой категории пациентов.

Полученные нами результаты особенностей влияния терапии алирокумабом на уровень эстрадиола у больных ИБС могут быть расширены путем количественной оценки других половых гормонов, таких как прогестерон и тестостерон. Большим шагом вперед может стать разработка новой шкалы ССР на основе концентрации эстрогенов, которая позволит более точно прогнозировать вероятность развития сердечно-сосудистых событий.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кузнецов, А.А. Некоторые аспекты лекарственного ответа ингибиторов PCSK9 у больных ишемической болезнью сердца с коморбидной патологией / А.А. Кузнецов, Г.С. Маль // Тезисы международной конференции «Спорные и нерешённые вопросы кардиологии 2020» (14–15 октября 2020 г.). – Москва, 2020. – С. 47.
2. Mal, G.S. Features of reverse cholesterol transport in patients with ischemic heart disease with diabetes mellitus type ii with drug correction by PCSK9 inhibitors / G.S. Mal, A.A. Kuznetsov // European Journal of Case Reports in Internal Medicine. – 2021. – Vol. 8. Sup. 1 : Abstract book of the 19th European Congress of Internal Medicine, 18–20 March, 2021. – P. 62.
3. Mal, G.S. The drug response of PCSK9 inhibitors in the correction of the lipid transport system in patients with ischemic heart disease with diabetes type II / G.S. Mal, A.A. Kuznetsov // Atherosclerosis. – 2021. – Vol. 331. – P. e291.

4. Кузнецов, А.А. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца и ингибиторы PCSK9 / А.А. Кузнецов, Г.С. Маль // Терапия. – 2021. – Т. 44, № 2. – С.105–111.
5. Кузнецов, А.А. К вопросу об эффективности ингибиторов PCSK9 у больных артериальной гипертензией с атерогенными гиперлипидемиями / А.А. Кузнецов, Г.С. Маль // Современная медицина и фармацевтика: новые подходы и актуальные исследования : материалы 75-й Международной научно-практической конференции студентов-медиков / отв. ред. Ж.А. Ризаев.– Самарканд : СамГосМИ, 2021. – С. 47–48.
6. Кузнецов, А.А. Оценка эффективности коррекции первичной гиперлипидемии ингибиторами PCSK9 у больных хронической ишемической болезнью сердца с нарушениями ритма сердца / А.А. Кузнецов // XXVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (5–8 апреля 2021 г.) : сборник тезисов. – Москва, 2021. – С. 49. – (Кардиоваскулярная терапия и профилактика ; спец. выпуск).
7. Кузнецов, А.А. Клинический опыт применения алирокумаба у больных ишемической болезнью сердца с различной коморбидной патологией / А.А. Кузнецов, Г.С. Маль, В.М. Мануйлов // Материалы X международного форума кардиологов и терапевтов (23–25 марта 2021 г.) – Москва, 2021. – С. 38–39.
8. Кузнецов, А.А. Клиническая эффективность применения ингибиторов PCSK9 у больных хронической ишемической болезнью сердца осложненной ишемической дилатационной кардиомиопатией / А.А. Кузнецов, В.М. Мануйлов ; науч. рук. Г.С. Маль // Сборник научных трудов XLIII итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова (7–8 апреля 2021 г.). – Москва, 2021. – С. 95–97.
9. Маль, Г.С. Современный подход к вторичной профилактике ишемической болезни сердца у пациентов с первичной гиперлипидемией / Г.С. Маль, А.А. Кузнецов // Клиническая и экспериментальная фармакология: достижения в науке, практике, образовании : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 86-летию КГМУ (29 сентября 2021 г.). – Курск : Изд-во КГМУ, 2021. – С. 47–48.
10. Кузнецов, А.А. Функциональная оценка степени ишемии миокарда у больных хронической ишемической болезнью сердца и ингибиторы PCSK9 / А.А. Кузнецов, Г.С. Маль, В.М. Мануйлов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний : Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием (21–22 июня 2021 г.). – Кемерово, 2021. – С. 146.
11. Кузнецов, А.А. Роль ингибиторов PCSK9 в коррекции дезадаптивных процессов у больных ишемической болезнью сердца / А.А. Кузнецов, Г.С. Маль // Рациональная фармакотерапия «Золотая осень» : сборник материалов XVI Международного научного конгресса «Рациональная фармакотерапия» (14–16 октября 2021 г.) / под ред. А.К. Хаджидиса. – Санкт- Петербург, 2021. – С. 85–86.

12. Кузнецов, А.А. Оценка эффективности применения алирокумаба у больных ишемической болезнью сердца с хронической болезнью почек / А.А. Кузнецов, Г.С. Маль // XVI Национальный конгресс терапевтов : сборник материалов конференции (17–19 ноября 2021 г.). – Москва, 2021. – С. 36–37.
13. Кузнецов, А.А. Комплексный подход к вторичной профилактике ишемической болезни сердца ингибиторами PCSK9 / А.А. Кузнецов, Г.С. Маль // Университетская наука: взгляд в будущее : сборник трудов международной научно-практической конференции, посвященной 87-летию Курского государственного медицинского университета (4 февраля 2022 г.). – Курск : КГМУ, 2022. – С. 303–304.
- 14. Кузнецов, А.А. Ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек: возможности ингибиторов PCSK9 в достижении целевых значений атерогенных липопротеинов / А.А. Кузнецов, Г.С. Маль // Инновационная медицина Кубани. – 2022. – Т. 7, № 2. – С. 14–21.**
15. Кузнецов, А.А. Роль и место ингибиторов PCSK9 в регуляции эндогенных факторов риска развития атеросклероза / А.А. Кузнецов, Г.С. Маль // Кардиология XXI века: альянсы и потенциал : материалы третьего всероссийского научно-образовательного форума с международным участием (28–29 апреля 2022 г.). – Томск, 2022. – С. 117–118.
16. Кузнецов, А.А. Коррекция эндогенных факторов риска ишемической болезни сердца / А.А. Кузнецов, Г.С. Маль // Молодежный инновационный вестник. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 24–25.
17. Кузнецов, А.А. Возможности применения ингибиторов PCSK9 у больных ишемической болезнью сердца с коморбидной патологией / А.А. Кузнецов, Г.С. Маль // I межвузовская конференция по актуальным вопросам соматических заболеваний : сборник научных трудов (9–10 июня 2022 г.). – Москва, 2022. – С. 15–16.
- 18. Кузнецов, А.А. Возможности применения ингибиторов PCSK9 у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / А.А. Кузнецов, Г.С. Маль // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 16–25.**
19. Кузнецов, А.А. Фармакологическая эффективность алирокумаба у больных стабильной ишемической болезнью сердца / А.А. Кузнецов, Г.С. Маль // Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения : сборник тезисов III Международной научно-практической конференции фармакологов (19–20 мая 2022 г.). – Бухара, 2022. – С. 27–28.
20. Кузнецов, А.А. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа: возможности ингибиторов PCSK9 / А.А. Кузнецов, Г.С. Маль // Актуальные проблемы диагностики и лечения внутренних болезней : материалы международной научно-практической конференции (18 мая 2022 г.). – Фергана, 2022. – С. 343–345.
21. Кузнецов, А.А. Особенности фармакологической коррекции дислипидемий ингибиторами PCSK9 у больных ишемической болезнью сердца / А.А. Кузнецов, Г.С. Маль // Рациональная фармакотерапия «Золотая осень» :

сборник материалов XVII Международного научного конгресса «Рациональная фармакотерапия» (13–15 октября 2022 г.) / под ред. А.К. Хаджидиса. – Санкт-Петербург, 2022. – С. 67–69.

22. Кузнецов, А.А. Динамика изменения уровня атерогенных липопротеинов и эстрогенов в процессе лекарственной коррекции дислипидемий ингибиторами PCSK9 с различной коморбидной патологией / А.А. Кузнецов, Г.С. Маль // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 10, № 35. – С. 23–32.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

ИБС – Ишемическая болезнь сердца

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОСА – общая сонная артерия

ОШ – отношение шансов

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ФР – фактор риска

Аро А1 – аполипопротеин А1

Аро-В – аполипопротеин В

PCSK9 – (англ. proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) – пропротеиновая конвертаза субтилизин–кексинового типа 9