

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КУРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ

На правах рукописи

Кузнецов Андрей Александрович

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

3.1.20 – Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Маль Галина Сергеевна

Курск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Медико-социальные аспекты и особенности течения дислипидемий у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и почечной дисфункцией.....	14
1.2 Роль и место эстрогенов в развитии ишемической болезни сердца.....	20
1.3 Современные возможности фармакологической коррекции гиперлипидемий	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1 Материалы исследования.....	33
2.2 Клиническая характеристика участников исследования.....	34
2.3 Дизайн исследования.....	39
2.4 Методы исследования.....	42
2.4.1 Общеклинические методы исследования.....	42
2.4.2 Лабораторные методы исследования.....	43
2.4.3 Инструментальные методы исследования.....	44
2.5 Статистическая обработка данных.....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	47
3.1 Клиническая характеристика исследуемых групп.....	47
3.2 Особенности липидного ответа у больных ИБС в процессе лекарственной коррекции ингибиторами PCSK9.....	50
3.3 Динамическая оценка состояния липид-транспортной системы у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа при лечении ингибиторами PCSK9...	62
3.4 Возможности применения ингибиторов PCSK9 у больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии.....	73
3.5 Оценка факторов, ассоциированных с не достижением целевых значений атерогенных липопротеинов у больных ИБС в процессе лекарственной коррекции ингибиторами PCSK9.....	89

3.6 Клиническая эффективность коррекции инструментальных маркеров прогрессирования атеросклероза в процессе лечения ингибиторами PCSK9.....	92
3.7 Влияние ингибиторов PCSK9 на гормональный статус участников исследования	95
3.8 Корреляционные взаимоотношения показателей липид-транспортной системы в процессе проведения комбинированной гиполипидемической терапии.....	98
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	124
ВЫВОДЫ.....	126
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	129
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

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 (РФ), так и в мире [39, 53, 127, 130]. В 2021 г. федеральная служба государственной статистики сообщила, что смертность от ССЗ в РФ достигла 644 случая на 100 тыс. населения, из которых 53% являются следствием ишемической болезни сердца (ИБС) [22]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. ССЗ послужили причиной смерти 17,9 млн. человек, что составило более 30% всех случаев смертельных исходов в мире [51]. Из них – 8,5 млн человек скончались от ИБС [3, 196].

Смертность от ИБС существенно ниже в странах с более высоким уровнем дохода. Например, в настоящий момент, уровень смертности от ИБС в РФ примерно в 3 раза выше, чем в странах западной Европы и США [57, 51, 27, 30]. Таким образом, повышение эффективности лечения и вторичной профилактики ИБС представляет собой важнейшую задачу для современной медицины.

Атеросклероз является ведущей причиной развития ИБС [19], а нарушения липидного обмена (дислипидемии) являются наиболее распространённым фактором риска (ФР) атеросклеротического поражения артерий [8, 12, 36, 19], поэтому наиболее важную роль во вторичной профилактике ССЗ играет консервативная терапия, основной задачей которой является снижение уровня атерогенных липопротеидов [67]. С 70-х годов прошлого столетия с этой целью применяются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) [34], но, в реальной клинической практике, применение данного класса препаратов позволяет добиться достижения целевых концентраций холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) не более чем у 21% пациентов [120]. Согласно современным клиническим рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена VII пересмотра от 2020 г. [23], при неполном лекарственном ответе от

оптимальной гиполипидемической терапии рекомендуется добавление в комбинированную терапию новых препаратов – ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), применение которых позволяет добиться достижения целевых диапазонов ХС ЛПНП более чем у 90% пациентов [38].

Помимо дислипидемии, немаловажным аспектом в развитии коронарной патологии являются менее значимые ФР, например – сниженный уровень женских половых гормонов, что подтверждается результатами многочисленных исследований [95, 118]. 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. Ранее, рядом авторов было доказано благоприятное действие эстрогенов на холестерин-фосфолипидный индекс, что служит предохраняющим фактором в отношении развития атеросклероза [21, 185].

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 [172], а также, что уровень PCSK9 у женщин ниже, чем у мужчин [129]. Данный факт, вероятнее всего, является причиной действия эстрогенов, повышенный уровень которых снижает экспрессию PCSK9 [115].

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.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время тема гиполипидемической терапии ИБС широко освещена во многих научных исследованиях [57, 51, 58, 192], большая часть которых посвящена применению ингибиторов гидроксиметилглутарилкоэнзим-А-

редуктазы. Например, аторвастатина, который имеет более 400 клинических исследований с участием более 80 тысяч пациентов в различных группах больных: с артериальной гипертензией (АГ) (ASCOT–LLA) [174], сахарным диабетом (СД) 2 типа (CARDS) [175], с острым коронарным синдромом (ОКС) и острым инфарктом миокарда (ОИМ) (PROVE–IT, MIRACL, ARMYDA–ACS) [146, 79, 104], хронической формой ИБС (TNT, GREACE) [198, 145], у больных перенесших транзиторную ишемическую атаку и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (SPARCL) [139] и др. [182]. И исследования по изучению розувастатина, которые были направлены на выявление эффектов снижения уровня липидов и маркеров воспаления – GALAXY [60], MERCURY I [107], MERCURY II [93], URANUS [80], на различные проявления атеросклероза – ASTEROID [103], METEOR [102], и исследования с контрольными точками по изучению влияния розувастатина на сердечно-сосудистую и общую смертность – JUPITER [140, 179] и др. [181, 100].

Принимая во внимание высокую стоимость и низкую доступность ингибиторов PCSK9, на сегодняшний день как в мире, так и в РФ проводится небольшое количество клинических исследований по их применению. Основные из них: PROFICIO, LAPLACE–2, RUTHERFORD–2, GAUSS–2, FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES [168, 99, 122, 72, 73].

Комплексных исследований, нацеленных на динамическую оценку показателей липидного профиля, толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общих сонных артерий (ОСА), изменение уровня эстрадиола в результате лекарственной коррекции ингибиторами PCSK9 ранее не проводилось. В связи этим, особенно важным является изучение возможностей применения ингибиторов PCSK9 у пациентов с ИБС из различных возрастных групп с учетом коморбидной патологии.

Цель исследования

Провести комплексную оценку эффективности применения ингибиторов PCSK9 у больных ИБС из различных возрастных групп с учетом коморбидной

патологии (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 ТКИМ 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 заключается в представлении характера особенностей гиполипидемического 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 персонифицированной терапии ИБС с учетом уровня женских половых гормонов, открывая возможности индивидуального подбора схемы гиполипидемической 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 усиления гиполипидемической 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. ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения 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 HbA1c и СКФ.

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 результатов исследования

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.

Апробация результатов диссертации

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.

Основные положения диссертационного исследования были представлены в виде докладов на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая и экспериментальная фармакология: достижения в науке, практике, образовании» (Курск, 2021), II Научно-образовательной конференции «Кардиология XXI века: от инноваций до коморбидности» (Санкт-Петербург, 2021), III Научно-образовательной конференции «Кардиология XXI века: от инноваций до коморбидности» (Санкт-Петербург, 2022), VII Международной молодежной научно-практической конференции «Горизонты биофармацевтики» (Курск, 2021), I Межвузовской конференции по актуальным вопросам соматических заболеваний (Москва, 2022), XVI Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков (Воронеж, 2022), III Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения» (Бухара, 2022), Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики и лечения внутренних болезней» (Фергана, 2022), III Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2022), VI Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов «Золотое кольцо» (Москва, 2022), XVII Международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2022), «Евразийском конгрессе внутренней медицины» (Москва, 2022).

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».

Соответствие результатов паспорту специальности

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

Публикации

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.

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.

Благодарность

Автор выражает благодарность главному врачу Мануйлову В.М. и заместителю главного врача по медицинской части Аверину А.А. ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н.» за помощь в подготовке диссертации, заведующей кардиологического отделения ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н.» Лубашевской М.Ю. за консультации и помощь в проведении исследования.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Медико-социальные аспекты и особенности течения дислипидемий у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и почечной дисфункцией

На сегодняшний день ССЗ атеросклеротической природы страдают более 135 млн человек, а смертность по причине ССЗ длительное время остается на первом месте и составляет 31% (17,9 млн) от всех случаев смертей в мире [37, 55, 65, 132].

По данным ведущих мировых экспертов, на экономические потери, связанные с бременем ССЗ, расходуется в странах западной Европы более €165 млрд ежегодно [1–5, 20, 97]. Смертность от ССЗ ниже в странах с более высоким уровнем дохода как среди мужчин (28% против 39%), так и среди женщин (28% против 43%) соответственно [132]. Так, в Европе смертность от ССЗ составляет 45% всех смертей (3,9 млн), а в США в 2 раза меньше – 23% (0,65 млн) [39].

Аналогичная закономерность регистрируется и при анализе смертности от ИБС. В настоящий момент, уровень смертности от ИБС в РФ примерно в 3 раза превышает данный показатель в США [27, 43, 41, 135]. Смертность от ИБС в 2019 г. во Франции среди мужчин и женщин составила 102,2 и 92,2 на 100 тысяч населения, а в Болгарии – 528,8 и 514,9 на 100 тысяч населения соответственно. [194]. Около 2/3 всех смертельных исходов от ССЗ в мире приходится на ИБС (8,9 млн смертей в год) [121]. Существуют данные, что распространенность данного заболевания в развитых странах мира к 2030 г. увеличится более чем на 10% [126, 178].

В РФ на протяжении длительного времени основной причиной смерти населения остаются болезни системы кровообращения [78, 130]. В 20-м веке смертность в России переживала различные этапы, которые всегда были тесно связаны с уровнем смертности от ССЗ [25, 43]. Значительные успехи удалось достичь в 80-х годах, что тесно связано с формированием кардиологической службы Советского союза [41, 63]. В 21 веке достигнуты серьезные успехи в отношении контроля смертности от ССЗ (рисунок 1).

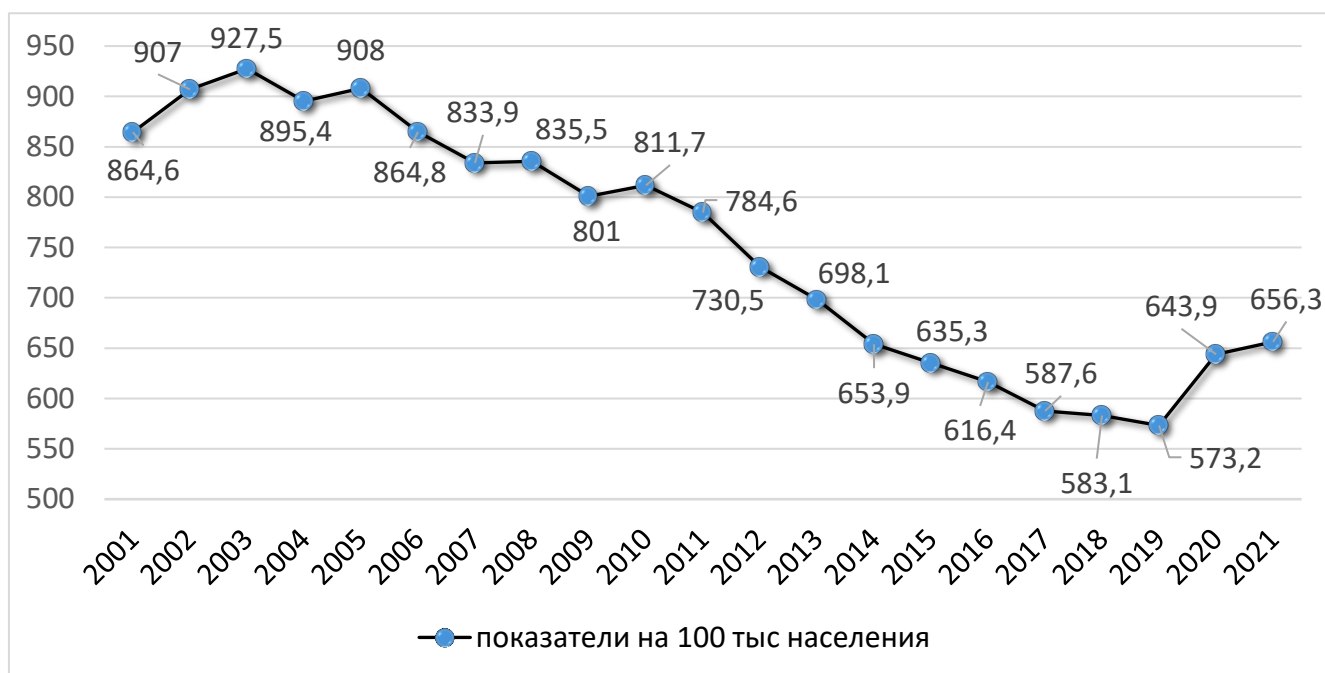


Рисунок 1 – Смертность от ССЗ в РФ в 2001-2021 гг.

Данные роста

В течении последних двадцати лет наблюдается постепенное и неуклонное снижение смертности от ССЗ к 2019 г. до уровня 573,2 случая на 100 тысяч населения [22].

Основным звеном в контроле смертности от ССЗ является вторичная профилактика уже имеющихся хронических сосудистых заболеваний, направленная на устранение основных ФР.

В развитии атеросклероза, который является причинным фактором ИБС, принимают участие многие ФР. Стартовавшее в 1948 г. Фрамингемское исследование сердца явилось стартом для начала новой эпохи эпидемиологических исследований, нацеленных на выявление особенностей ФР ССЗ. Исследование проводилось на протяжении 20 лет и включало 5209 жителей города Фрамингема (США) в возрасте от 30 до 62 лет [193]. Результатами исследования явилось выявление факторов развития ИБС, таких как дислипидемия, курение, средний и пожилой возраст, повышение артериального давления (АД), мужской пол, и СД [148, 125, 193]. В последующих исследованиях, таких как INTERHEART, включавшим в себя более 30 тысяч участников, были выявлены 9 основных ФР, влияющих на риск развития ИБС: дислипидемия, СД, АГ, абдоминальное

ожирение, психосоциальные параметры, такие как стресс и депрессия, сниженная физическая активность, диета и алкогольная зависимость [101]. Помимо этого, влияние вышеперечисленных ФР на развитие ИБС были подтверждены в исследованиях как с менделевской рандомизацией [15, 84, 66, 81], так в исследованиях, направленных на коррекцию ФР [31, 160, 147, 68].

Ключевую роль в прогрессировании атеросклероза коронарных артерий играют нарушения процессов синтеза и транспорта липопротеидов. Показано, что концентрация ОХ более 6,4 ммоль/л повышает риск заболеваемости и смерти от ИБС почти в два раза по сравнению с значениями ОХ менее 5,3 ммоль/л [26, 42, 50]. Атерогенные классы липидов, такие как ХС ЛПНП и холестерин липопротеидов очень низкой плотности являются провоспалительными факторами, травмирующими стенку сосуда [6, 10, 31]. В физиологических условиях до 80% холестерина транспортируется в составе ХС ЛПНП, поэтому формирование атеросклеротической бляшки непосредственно связано с концентрацией ХС ЛПНП в крови [14, 32, 36, 49].

В многочисленных трудах показаны сильные взаимоотношения между концентрацией ОХ, ХС ЛПНП с риском развития ССЗ, вне зависимости от гендерных особенностей, возраста и коморбидных состояний [154, 155]. В метаанализах крупных клинических исследований с применением гиполипидемической терапии представлены весомые доказательства замедления прогрессирования процессов атерогенеза в коронарных артериях при снижении уровня ХС ЛПНП, а в отдельных случаях – регресса сформировавшихся атеросклеротических бляшек [112, 84, 124, 122].

В рандомизированных клинических исследованиях показано, что степень снижения риска ССЗ напрямую зависит от динамики снижения уровня ХС ЛПНП – при уменьшении уровня ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л происходит снижение риска смерти по причине ССЗ на 23-25% [112].

Установлена прямая взаимосвязь между повышением уровня ТГ и риском развития ИБС. Доказано что, при повышении уровня ТГ на каждые 100 мг/дл риск

развития ОИМ увеличивается на 28%. Напротив, ХС ЛПВП при уровне более 1,56 ммоль/л расценивается как фактор противодействующий атерогенезу [13].

Особый контроль уровня атерогенных липопротеинов требуют пациенты, страдающие ССЗ в сочетании с СД 2 типа.

В последнее время отмечается значительный рост заболеваемости СД 2 типа. В 2007 г. численность людей страдающих данной патологией достигла 250 млн, а к 2025 г. ожидается повышение до 380 млн человек [113]. В соответствии с общепринятым определением, СД 2 типа является тяжелым метаболическим, постоянно прогрессирующим заболеванием, характеризующимся хронической гипергликемией, которая приводит к повреждению и нарушению функций различных органов-мишеней [186]. Взаимосвязь между ССЗ и СД 2 типа впервые была представлена в результатах Фрамингемского исследования. Показано, что риск возникновения острых сердечно-сосудистых событий у пациентов без СД 2 типа был в 2,5-3 раза ниже, чем у больных СД 2 типа [148]. По результатам международного исследования сосудистых заболеваний показано, что болезни системы кровообращения – наиболее распространенная причина смертельных исходов у пациентов с сопутствующим СД 2 типа [159]. Метаанализ результатов 102 проспективных исследований, включивший в себя 620 тысяч пациентов с перенесенными сердечно-сосудистыми событиями показал, что у людей без СД 2 типа в 2-4 раза ниже риск развития ИБС и в 1,7-3,7 раза ниже риск смерти по причине ССЗ [138, 96]. Принимая во внимание полученные данные, многие эксперты приравнивают СД 2 типа к ССЗ в концепции вероятности возникновения острых сердечно-сосудистых событий [133, 162]. Согласно клиническим рекомендациям по коррекции дислипидемий Европейского кардиологического общества (ESC) от 2019 г., большинство пациентов с СД относятся к категории очень высокого ССР при вторичном поражении органов-мишеней и наличии более 3-х ФР или сопутствующим ССЗ, в остальных случаях больные СД 2 типа относятся к группе высокого ССР [69]. Согласно российским клиническим рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена VII пересмотра от 2020 г., у больных с очень высоким ССР рекомендуется снижение

концентрации ХС ЛПНП до уровня не более 1,4 ммоль/л и/или не менее чем на 50% от исходных значений [23].

Дислипидемии часто встречаются при СД 2 типа и являются важнейшим ФР развития атеросклероза коронарных артерий [96]. Устойчивость к инсулину играет ведущую роль в развитии диабетической дислипидемии. Больные с СД 2 типа и нарушениями липидного обмена имеют определенные особенности: пониженные значения ХС ЛПВП, повышенные концентрации ТГ и малых плотных частиц ХС ЛПНП, что является понятием диабетической дислипидемии, которая ускоряет процессы атерогенеза вне зависимости от повышения уровня ОХ и ХС ЛПНП. Данные особенности являются следствием чрезмерного высвобождения свободных жирных кислот из инсулинорезистентных липидных клеток [134]. Также, у больных СД 2 типа чаще всего наблюдается смешанный тип дислипидемии, что требует необходимость мониторинга не только ХС ЛПНП, но и других показателей липидного спектра (рисунок 2) [24].

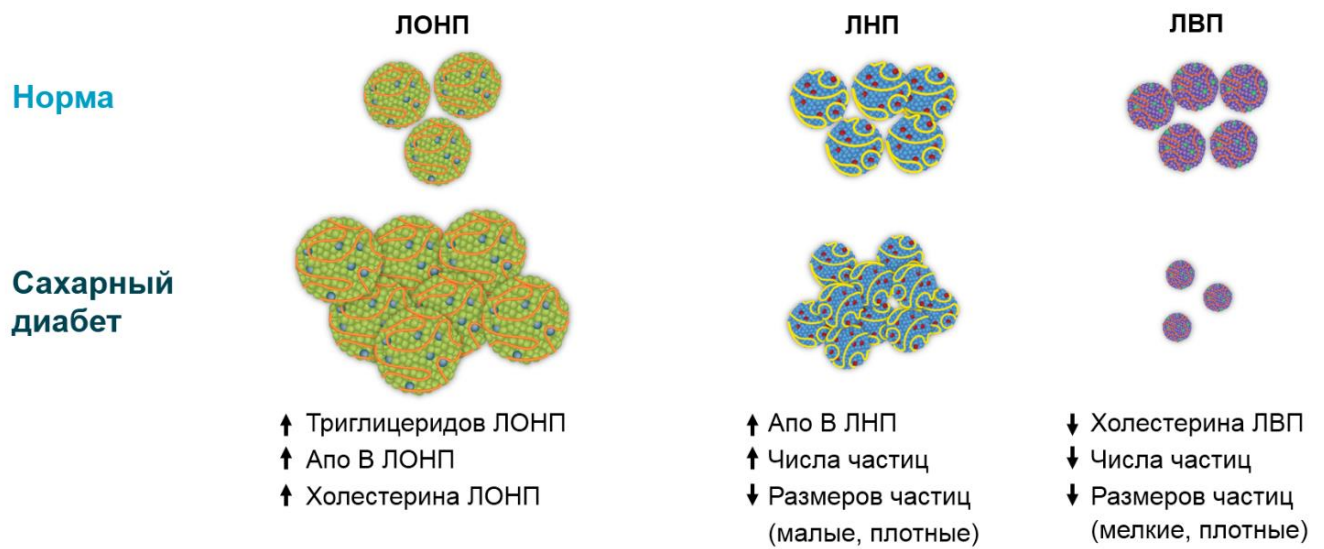


Рисунок 2 – Смешанная дислипидемия у пациентов с СД 2 типа

Адаптировано из Watts G., 2014

Нарушение функции почек, также, как и СД 2 типа, существенно ухудшает прогноз у больных ИБС, что требует особого подхода к данной категории пациентов.

ХБП – независимый неблагоприятный ФР развития ИБС и сердечно-сосудистых осложнений. Увеличение количества пациентов с почечной дисфункцией в мире, на сегодняшний день, расценивается как пандемия. Из сведений крупных эпидемиологических регистров, распространенность ХБП составляет более 10% среди всего населения в мире, достигая 20% у лиц с коморбидными состояниями (пациенты с СД 2 типа, пожилой возраст) [28, 164, 189].

На протяжении многих лет ИБС является ведущей причиной смерти у больных с ХБП [59]. В терминальной стадии ХБП риск сердечно-сосудистой смерти повышается в 5 раз [136]. У пациентов старше 60 лет страдающих ХБП частота развития ИБС выше на 22%, а вероятность новых коронарных катастроф – более чем в 3 раза по сравнению с пациентами без почечной дисфункции [75]. Снижение СКФ сопровождается более тяжелым коронарным атеросклерозом, но, в то же время, коллатеральный кровоток в артериях не снижается [24, 76].

С целью оценки взаимосвязи почечной и сердечно-сосудистой патологии была предложена теория кардио-ренального синдрома [16]. Снижение СКФ в процессе прогрессирования ХБП ускоряет процессы атерогенеза. В тоже время, прогрессирование атеросклероза является причиной дальнейшего развития нарушений со стороны фильтрационной функции почек [54].

По данным крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования EUROPA, у пациентов с хроническими формами ИБС в 52% случаев СКФ была ниже $75 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ [190]. Анализируя регистр терминальной стадии почечной недостаточности американской системы почечных данных (USRDS) можно сделать заключение, что у пожилых пациентов старше 65 лет с почечной дисфункцией чаще верифицировали хроническую ИБС (42,5% против 16,5%) и ОИМ (10% против 2%), по сравнению с пожилыми пациентами и сохранной функцией почек [199]. В крупном исследовании COURAGE было показано, что

риск развития ОИМ у пациентов без почечной дисфункции в полтора раза ниже, чем у лиц с хронической ИБС и ХБП [165]. При I и II стадиях ХБП двухлетняя выживаемость после ОИМ составляет 57%, а при IV и V стадиях – 30% [199]. Риск возникновения острого коронарного события в течении 2-х лет у пациентов с СД 2 типа был выше, чем у пациентов с ХБП [180].

Таким образом, определяются двунаправленные связи почечной дисфункции и ИБС с увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений и ухудшением прогноза ИБС при более тяжелой стадии ХБП.

Помимо основных ФР ССЗ существуют множество менее распространенных ФР, таких как сниженный уровень женских половых гормонов, ухудшающих течение и прогноз ИБС.

1.2 Роль и место эстрогенов в развитии ишемической болезни сердца

В процессе проведения многочисленных клинических исследований доказано, что снижение уровня женских половых гормонов является причиной увеличения риска развития ИБС вне зависимости от гендерных особенностей [40, 131, 149]. Еще в 1965 г. А.Л. Мясников высказывал предположение о возможности активации эстрогенами фагоцитарной функции клеток ретикуло-эндотелиальной системы, благодаря чему атерогенные фракции липидов быстрее удаляются из крови. Ранее, рядом авторов было доказано благоприятное действие эстрогенов на холестерин-фосфолипидный индекс, что служит предохраняющим фактором в отношении развития атеросклероза коронарных артерий [17, 119, 185]. По данным проведенных исследований показано положительное влияние как эндогенных, так и пероральных эстрогенов на концентрацию липидов в организме (снижение уровня ХС ЛПНП, ОХ и липопротеина (а), повышение концентраций ХС ЛПВП) [21, 52, 87, 183] и на особенности обмена холестерина в стенке артерий (уменьшение экспрессии и захвата) [117, 141].

На сегодняшний день существует теория, согласно которой эффекты женских половых гормонов, связанные с действием на сердечно-сосудистую систему, определяются их экспрессией через специфические α - и β -эстрогеновые

рецепторы [46, 87]. Данные рецепторы были обнаружены в сердце и артериях, что подтверждает концепцию взаимосвязи женских половых гормонов с сердечно-сосудистой системой [176].

Эстрогены в организме человека находятся в виде следующих фракций: эстрона, эстриола, 17 β -эстрадиола [106]. Ежедневно у лиц мужского пола образуется порядка 45 мкг 17 β -эстрадиола и 60 мкг эстрона. Около 10 мкг 17 β -эстрадиола в сутки секретируется в яичниках, еще 20 мкг восстанавливается из тестостерона и 15 мкг – из эстрона [95]. 80% эстрогенов в организме здорового мужчины образуется за счет ароматизации тестостерона [105].

Действие эстрогенов приводит к дилатации сосудов как за счет быстрых (не геномных) эффектов, так и за счет длительных (геномных) воздействий, приводящих к замедлению процессов атерогенеза и уменьшающих повреждение артерий [116]. Акцентированность действия женских половых гормонов может меняться в зависимости от количества эстрогеновых рецепторов и различных состояний [173].

Эксперименты на обезьянах с удаленными тестикулами показали, что приём эстрогеновых препаратов замедляет течение атеросклероза при начале терапии непосредственно после операции. Однако, если данная схема лечения назначалась в более позднем периоде, то гормональная терапия оказывала обратный эффект, по всей видимости, связанный с продолжительным дефицитом эстрогенов в организме [90]. Похожие данные в отношении ускорения атерогенеза после удаления яичников наблюдаются и у женщин. Раннее назначение гормональных препаратов замедляет прогрессирование атеросклероза. Однако, лечение эстрогеновыми препаратами в возрасте старше 65 лет не влияет на процессы атерогенеза [95]. Эти данные были подтверждены в исследовании WHI Coronary Artery Calcium Study, где было продемонстрировано снижение кальциевого индекса венечных артерий у женщин в постменопаузе в процессе лечения эстрогенами [118].

Многими авторами предлагалась концепция применения эстрогеновых препаратов в качестве дополнительной профилактики ССЗ [85, 197], однако, единое мнение научного сообщества в данном вопросе отсутствует [17].

Основным звеном в первичной и вторичной профилактике ССЗ, при наличии различных факторов риска, в том числе, пониженного уровня женских половых гормонов, является лекарственная коррекция атерогенных фракций липопротеинов.

1.3 Современные возможности фармакологической коррекции гиперлипидемий

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что чем ниже уровень ХС ЛПНП, тем больших клинических преимуществ удастся достичь, а степень снижения ССР напрямую зависит от выраженности лекарственного ответа на проводимую гиполипидемическую терапию [155].

С целью разработки персонализированного подхода к лечению дислипидемий рекомендуется сопоставлять уровни ССР с целевыми концентрациями ХС ЛПНП. В течении последних 30 лет целевые диапазоны атерогенных липопротеидов часто менялись по мере накопления новых научных данных. В 2018 г. в мировой липидологии происходит глобальная схема парадигм и идеологий лечения гиперлипидемий с постановкой наиболее радикальных целей, которые отражены в клинических рекомендациях Европейского кардиологического общества (ESC) от 2019 г. [69] и российских клинических рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена VII пересмотра от 2020 г. [23], согласно которым, целевой границей ХС ЛПНП, для пациентов с очень высоким ССР, обозначается показатель менее 1,4 ммоль/л, а для пациентов относящихся к категории высокого ССР – менее 1,8 ммоль/л. Помимо достижения целевых границ ХС ЛПНП рекомендуется снижение данного показателя $\geq 50\%$ от исходных значений [23]. В рекомендациях впервые позиционируется новая категория риска – пациенты с экстремальным ССР, у которых, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию в течение

ближайшего года, наблюдаются повторные сердечно-сосудистые события. У данной группы больных рекомендуется снижение ХС ЛПНП до крайне амбициозного уровня – менее 1,0 ммоль/л (рисунок 3) [23].

Более 30 лет ключевыми препаратами в мировой липидологии являлись статины [34]. В 2010 г. терапия статинами была признана одним из самых значимых достижений здравоохранения за последние 10 лет [7]. Механизм действия статинов заключается в угнетении синтеза статинов в печени [98]. Согласно современным клиническим рекомендациям, лекарственную терапию, вне зависимости от уровня ССР, необходимо начинать со статинов (класс доказанности 1А) [23]. В реальной клинической практике применение данного класса препаратов позволяет достичь целевых значений ХС ЛПНП не более чем у 21% пациентов [120].

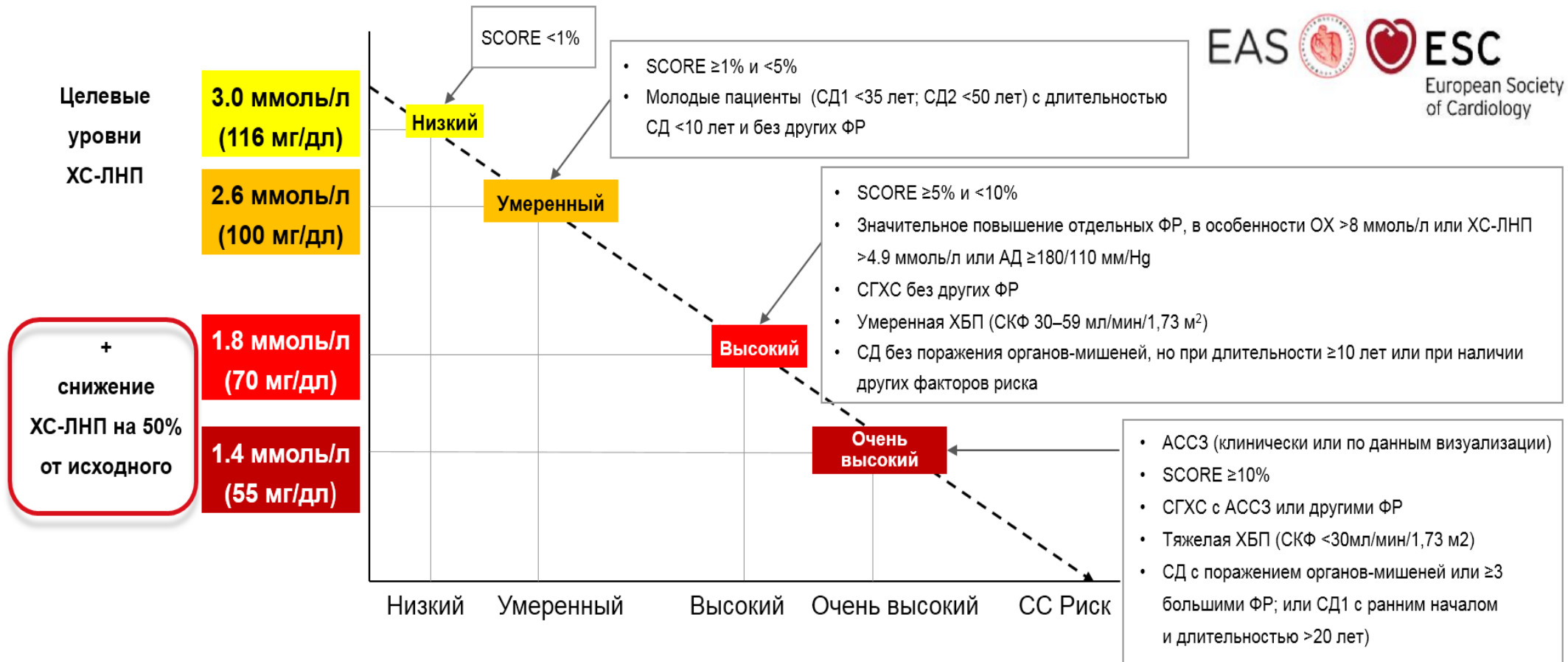


Рисунок 3 – Целевые уровни ХС ЛПНП в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска

Адаптировано из 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

По данным крупного исследования EUROASPIRE IV, которое проводилось более чем в 20 странах в период с 2012 г. по 2015 г. (включая РФ), только 30% больных после эндоваскулярной коронарной коррекции получали высокоинтенсивную терапию статинами, при этом достижение целевого порога ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л было зарегистрировано лишь у 19% больных [151]. Исследование EUROASPIRE IV нашло продолжение в исследовании EUROASPIRE V, которое проводилось с 2016 г. по 2018 г., где было показано увеличение количества пациентов получающих максимально переносимую дозу статинов в 2 раза [151].

При отсутствии желаемого гиполипидемического эффекта при применении статинов в лечение рекомендовано добавить эзетимиб – первый ингибитор всасывания холестерина в кишечнике, который позволяет дополнительно снизить уровень атерогенных липопротеидов на 15-20% [187]. Суммарно, комбинация эзетимиба с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы позволяет добиться снижения значений ХС ЛПНП на 50-65% в зависимости от интенсивности статинотерапии [23]. При дальнейшем отсутствии достижения целевых границ ХС ЛПНП рекомендуется применение нового класса препаратов – ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), применение которых позволяет добиться достижения целевых концентраций ХС ЛПНП (в комбинации с гиполипидемическими препаратами) более чем у 90% пациентов и снизить уровень ХС ЛПНП до 85% (рисунок 4) [38].

Интенсивность липидснижающей терапии	
Лечение	Среднее снижение ХС-ЛНП
Терапия статинами умеренной интенсивности	≈30%
Высокоинтенсивная терапия статинами	≈50%
Высокоинтенсивная терапия статинами + эзетимиб	≈65%
Ингибиторы PCSK9	≈60%
Ингибиторы PCSK9+высокоинтенсивная терапия статинами	≈75%
Ингибиторы PCSK9+высокоинтенсивная терапия статинами+эзетимиб	≈85%



Рисунок 4 – Ожидаемые клинические преимущества от липидснижающей терапии

Адаптировано из 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

Впервые молекула пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 была открыта в 2003 г. при скрининге генов, которые активируются при апоптозе нейронов [195]. В 2004 г. Abifadel и соавт. впервые продемонстрировали прямую взаимосвязь белка PCSK9 и семейной гиперхолестеринемии [161]. В 2006 г. найдена мутации PCSK9 являющаяся причиной повышения уровня ХС ЛПНП [171]. В 2007 г. была синхронизирована структура молекулы PCSK9 [191], а в 2009 г. опубликованы первые результаты экспериментальных исследований, демонстрирующие уменьшение уровня ХС ЛПНП у обезьян в процессе подавления активности PCSK9 синтезированными иммуноглобулинами [71]. В 2010 г. начались первые клинические испытания с моноклональными антителами. Результатом проведенной серии масштабных многоцентровых исследований применения ингибиторов PCSK9 стало их одобрение к применению в мире в 2015

г., в РФ в 2016г. и включение в клинические рекомендации Европейского кардиологического общества (ESC) в 2016 г., а также, в российские клинические рекомендации в 2017 г.

На сегодняшний день в РФ допущены к применению два представителя этого класса: эволокумаб в дозировке 140 мг и алирокумаб в дозировках 75 мг и 150 мг. Оба препарата вводятся подкожно 1-2 раза в месяц, в зависимости от терапевтической схемы.

Механизм действия ингибиторов PCSK9 состоит из нескольких этапов. Вначале ХС ЛПНП в плазме крови экспрессируется специфическим рецептором (Р-ХС ЛПНП) на поверхности гепатоцита и направляется внутрь него, где сливается с эндосомой; там же происходит распад комплекса и поглощение ХС ЛПНП. После этого, освободившиеся Р-ХС ЛПНП возвращаются на поверхность гепатоцита и процесс, который регулируется молекулой PCSK9 повторяется. (рисунок 5) [82].

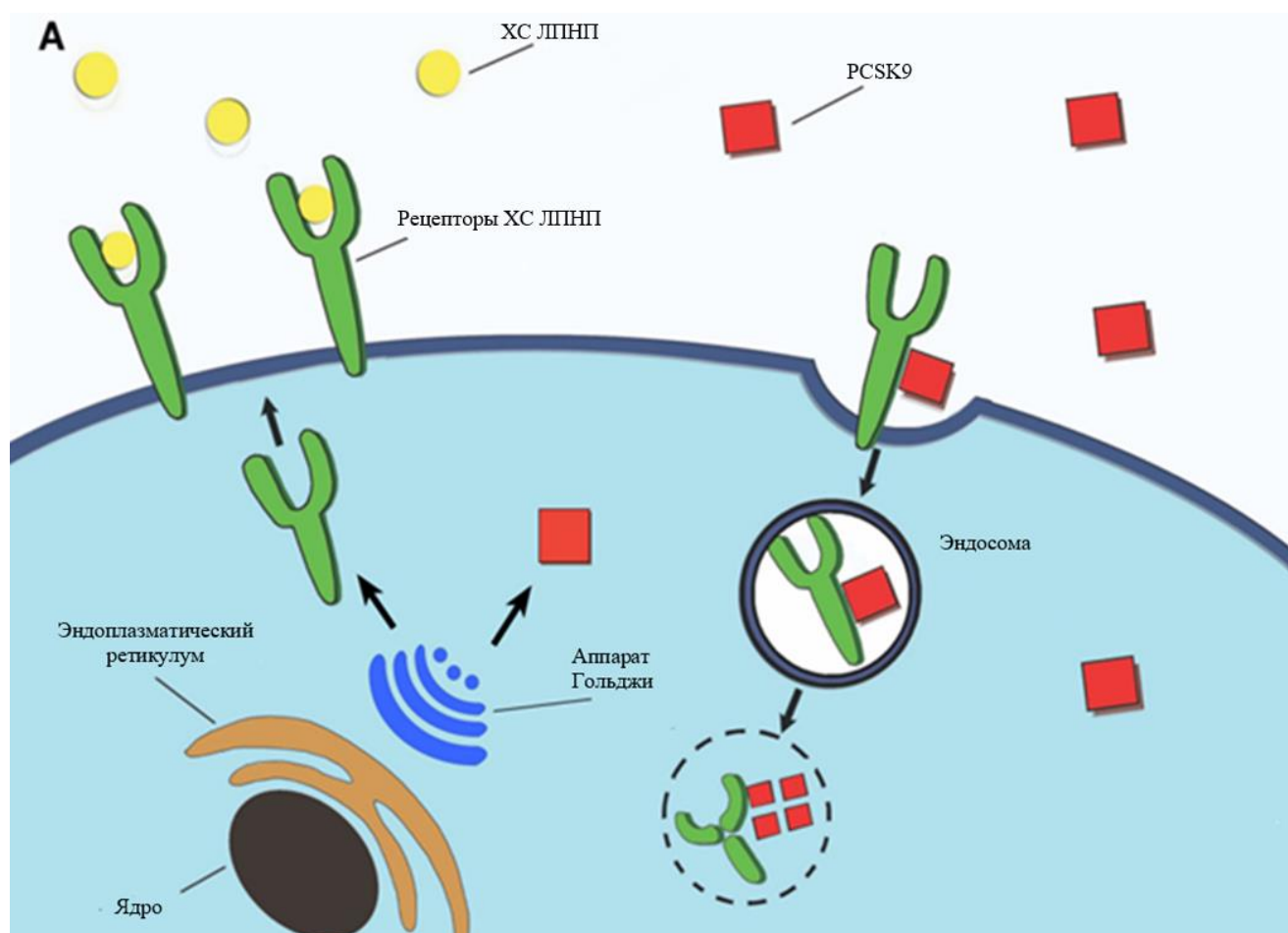


Рисунок 5 – Процесс взаимодействия ХС ЛПНП, Р-ЛПНП и PCSK9

Адаптировано из Hashrul R., 2017

Молекула PCSK9 образуется в виде белка pro-PCSK9, содержащего около 700 аминокислот [128]. Процесс синтезирования pro-PCSK9 происходит в эндоплазматическом ретикулуле. Конъюгация pro-PCSK9 с Р-ХС ЛПНП усиливает транспорт Р-ХС ЛПНП из эндоплазматического ретикулула к комплексу Гольджи, где Р-ХС ЛПНП соединяется с углеводом. Связывание pro-PCSK9 с Р-ХС ЛПНП приводит к распаду PCSK9 [184]. Процесс ингибирования PCSK9 останавливает его связывание с Р-ХС ЛПНП. В результате – повышается число действующих Р-ХС ЛПНП на поверхности гепатоцита (рисунок 6) [71].

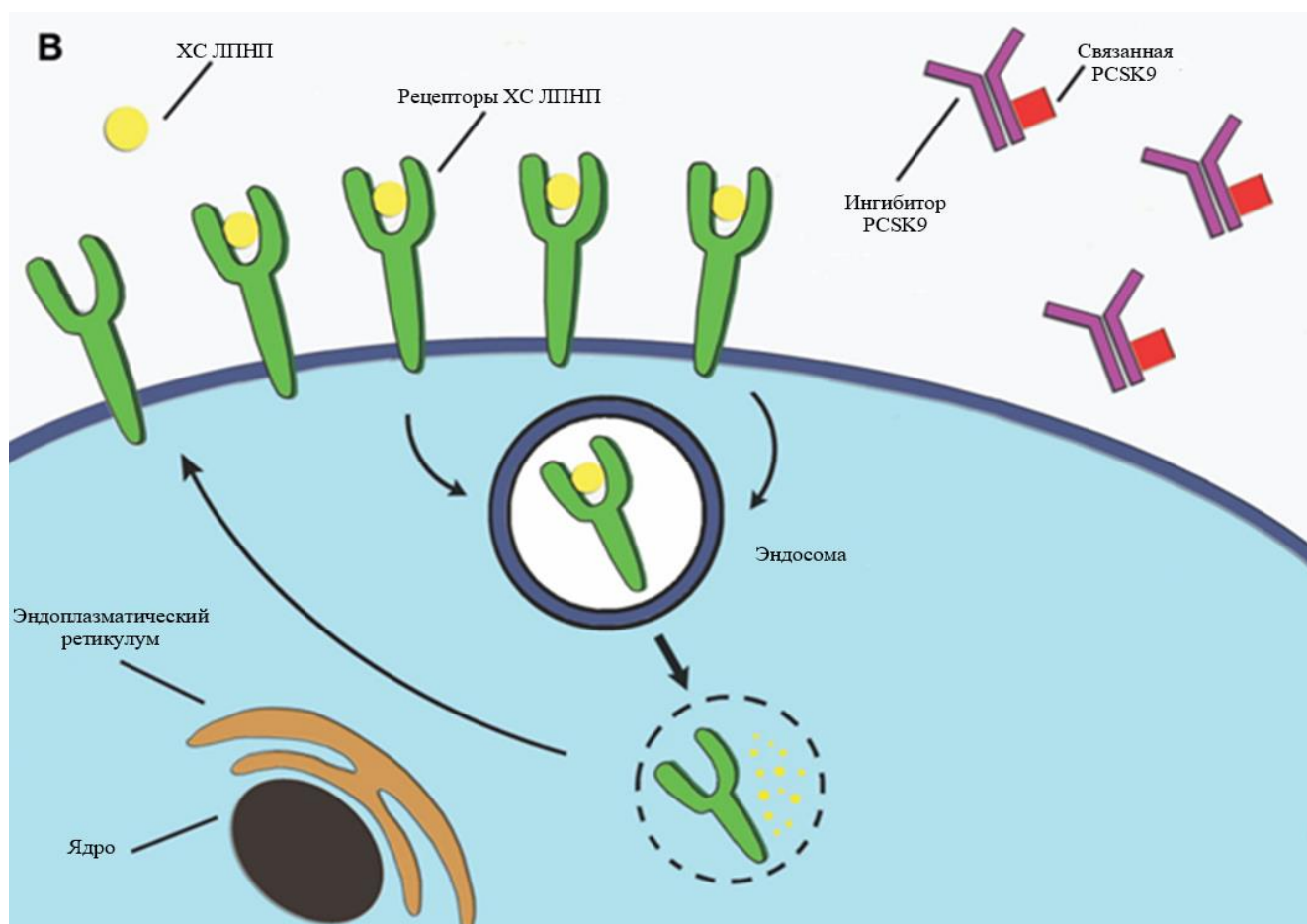


Рисунок 6 – Механизм действия ингибиторов PCSK9

Адаптировано из Hashrul R., 2017

Количество PCSK9 в плазме крови может зависеть от ряда факторов. При голодании содержание холестерина в гепатоците увеличивается, что приводит к снижению стеролрегулирующего элемента-2 (SREBP-2) и экспрессии PCSK9 [83]. Стеролрегулирующий элемент-2 влияет на концентрацию в плазме PCSK9 в течение суток (минимальное количество PCSK9 приходится на ночное время и

повышается к утру) [89]. Таким образом, для корректного сравнения концентрации PCSK9 в динамике необходимо проводить измерение в одно и то же время суток, желательно утром. Установлено, что концентрация PCSK9 может зависеть от пола человека (у мужчин выше, чем у женщин), также она с возрастом уменьшается у мужчин и увеличивается у женщин [129].

На сегодняшний день в РФ доступно два лекарственных препарата из группы ингибиторов PCSK9 – эволокумаб и алирокумаб. Возможности гиполипидемического действия эволокумаба были продемонстрированы в крупной программе клинических исследований PROFICIO, включившей в себя более 35 тыс. пациентов. Эволокумаб был одобрен к широкому применению в 2015 г. под торговым наименованием Репата. Лекарственное средство выпускается в виде раствора для инъекций в дозе 140 mg/ml. Алирокумаб в 2017 г. стал вторым зарегистрированным в РФ ингибитором PCSK9 под торговым названием Пралуэнт. Данный препарат, также, выпускается в виде раствора для инъекций в 2-х дозах – 75 mg/ml и 150 mg/ml.

В исследовании LAPLACE-2, результаты которого были опубликованы в 2014 г., оценивалась эффективность применения эволокумаба в стандартной дозе (140 mg п/к, 1р/2 недели) с оптимальной гиполипидемической терапией. В исследовании было показано, что концентрация ХС ЛПНП суммарно снижается до 75% у пациентов получающих эволокумаб по сравнению с изолированным лечением статинами. Вместе с тем, 94% участников исследования из группы лечения эволокумабом, достигли целевых диапазонов ХС ЛПНП [99]. Монотерапия ингибиторами PCSK9 изучалась в исследовании GAUSS-2, где эволокумаб назначался лицам с непереносимостью статинов по стандартной схеме. Продемонстрировано снижение значений ХС ЛПНП на 56% в группе пациентов получавших эволокумаб и на 19% при лечении эзетимибом [73]. Гиполипидемические возможности эволокумаба оценивались и у больных с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией в исследовании RUTHERFORD-2, где на фоне максимально переносимой дозы статинов дополнительно назначали данный препарат (140 mg п/к, 1р/2 недели) и плацебо. У пациентов получавших

эволокумаб показано достижение целевых диапазонов ХС ЛПНП у 67% участников исследования, в то время как в группе плацебо этот показатель составил 2% и снижение концентрации ХС ЛПНП на 60% [168]. В самом масштабном плацебо-контролируемом исследовании по изучению эволокумаба FOURIER (n=27.564; 49 стран, 1272 исследовательских центра) изучалась клиническая эффективность и безопасность эволокумаба у пациентов в возрастной категории от 40 до 85 лет (средний возраст 62,3 года, 75% мужчин) с клинически выраженным атеросклерозом. В ходе проведения исследования было продемонстрировано снижение частоты наиболее значимых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с дислипидемиями при добавлении эволокумаба к стандартной гиполипидемической терапии. Общее время наблюдения за пациентами составило 26 месяцев по прошествии которых концентрация ХС ЛПНП у больных получающих эволокумаб снизилась на 59% от начальных значений. Также, была продемонстрирована эффективность проводимой комбинированной лекарственной терапии на основные наиболее значимые сердечно-сосудистые исходы. Так, вероятность наступления смерти от всех причин, ОИМ или ОНМК у пациентов из группы плацебо оказалась выше на 15% относительно больных принимающих эволокумаб, вторичной конечной точки – более чем на 20%. В ходе проведения исследования FOURIER показана более высокая вероятность развития ОИМ или ОНМК у пациентов не получающих эволокумаб – на 33% [122]. Самое длительное исследование эволокумаба (более 4-х лет) называлось OSLER-1, результаты которого были опубликованы в 2017 г. Было показано отсутствие «эффекта рикошета», т.е. через 12 месяцев после отмены эволокумаба уровень ХС ЛПНП достигал первоначальных значений и не превышал их [111]. В процессе длительной коррекции дислипидемий эволокумабом показана стабильность изучаемых параметров: уровень ХС ЛПНП через 1 год лечения снизился на 61% от начальных значений, через 4 года – на 57% соответственно [153]. Таким образом, клиническая эффективность ингибиторов PCSK9 сохраняется в процессе всего периода лечения дислипидемий и не зависит от индивидуальных особенностей больных.

Исследование влияния алирокумаба на частоту возникновения сердечно-сосудистых событий изучалось в масштабном многоцентровом исследовании ODYSSEY OUTCOMES (n=18.924) у пациентов после перенесенного ОКС. Исследование длилось 2 года и 8 месяцев. В дальнейшем, в течении последующих 3-х лет за 44% пациентов продолжали наблюдение. В процессе проведения исследования у пациентов получающих алирокумаб отмечено снижение уровня ХС ЛПНП на 63% через 4 месяца, на 61% – через 1 год и на 55% – через 4 года. Вместе с тем, наблюдалось значимое снижение иных атерогенных фракций липидов: ХС липопротеидов не высокой плотности, аполипопротеина-В (Аpo-В), ТГ и липопротеина (а). ОИМ и ОНМК были зарегистрированы у 9,5% пациентов получающих инъекции алирокумаба и у 11,1% – в группе плацебо. Также, в исследовании ODYSSEY OUTCOMES было показано, что у пациентов, не получающих ингибиторы PCSK9, выше риск возникновения смерти от всех причин – 4,1% против 3,5 [72].

В настоящее время в РФ проводится небольшое количество клинических исследований с применением ингибиторов PCSK9, что связано с их высокой стоимостью и частичной доступностью в регионах. При этом, в научных трудах не освещена тема особенностей применения ингибиторов PCSK9 у больных ИБС из различных возрастных групп в сочетании с СД 2 типа и почечной дисфункцией, в связи с чем является актуальным изучение применения данной группы препаратов у коморбидных пациентов.

На основании данных из рассмотренных в обзоре источников литературы, можно выделить следующие основные положения:

1. ИБС является основной причиной инвалидизации и смерти населения как в мире, так и в РФ. СД 2 типа и ХБП значительно увеличивают сосудистые риски и ухудшают прогноз у больных ИБС.

2. Ключевое звено в патогенезе ИБС – атеросклероз коронарных артерий, развитие которого напрямую связано с наличием ФР, наиболее распространённым из которых является дислипидемия, что продемонстрировано в крупных эпидемиологических исследованиях. Пониженный уровень эстрогенов является

менее распространенным, но не менее значимым ФР развития ИБС. Наиболее важной задачей в лечении ИБС является медикаментозная терапия нарушений обмена липопротеидов с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий.

3. Назначение ингибиторов PCSK9, в частности алирокумаба, в комбинации с оптимальной гиполипидемической терапией позволяет снизить уровень ХС ЛПНП более чем на 85% и добиться достижения целевых значений атерогенных липопротеинов более чем у 90% пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе кардиологического отделения ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н.» в 2020-2023 гг. Для достижения поставленной цели и выполнения задач проведено открытое проспективное исследование.

Протокол научного исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 3 от 16.03.2020 г. ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России). Исследование было выполнено в соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации ВМА «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве испытуемого» и требованиями надлежащей клинической практики. Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на участие в диссертационном исследовании.

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.

Критерии включения:

- наличие первичной дислипидемии (концентрация ХС ЛПНП в плазме крови натощак $\geq 4,0$ ммоль/л);
- установленный диагноз ИБС в соответствии с критериями ВОЗ;
- мужской пол;
- возраст от 50 до 69 лет;
- отсутствие противопоказаний к назначению ингибиторов PCSK9;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;

Критерии не включения:

- 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/м²;
- отказ пациента от лечения ингибиторами PCSK9;
- снижение СКФ (по СКД-ЕPI) менее 30 мл/мин/1,73м²;

Всего на основании представленных выше критериев в исследование было включено 134 мужчины с ранее установленным диагнозом ИБС и первичной дислипидемией, которым было необходимо проведение вторичной профилактики ССЗ. Всем пациентам диагноз ИБС был установлен до начала исследования согласно критериям российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению стабильной ИБС от 2020 г., таким как: жалобы пациента на классический ангинозный синдром, острый коронарный синдром в анамнезе и по результатам инструментальных исследований (функциональные нагрузочные пробы, коронарография). За время наблюдения 5 человек скончались (3 – от новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 осложнившейся тяжелой вирусной пневмонией, 1 – от повторного инфаркта миокарда, 1 – от ОНМК по геморрагическому типу), 9 человек самовольно прекратили лечение и у 6 пациентов была зарегистрирована непереносимость ингибиторов PCSK9, что потребовало исключения этих больных (20 человек) из исследования. В процессе статистической обработки данных учитывались результаты только 114 человек полностью завершивших исследование.

2.2 Клиническая характеристика участников исследования

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 IIIA-IIIБ стадии (n=37).

Первичный скрининг показал, что больные во всех группах не отличались по возрасту ($p=0,66$); средний возраст участников исследования составил $59,38 \pm 5,87$ лет (95% ДИ: 58,29-60,47) и иным клинико-демографическим показателям, таким как рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), привычка курения, злоупотребление

алкоголем, АГ, ожирение 1-2 степени, перенесенный ранее инфаркт миокарда и ОНМК, реваскуляризация коронарных артерий (ЧКВ (чрескожное коронарное вмешательство)/ АКШ (аорто-коронарное шунтирование)), фибрилляция предсердий и атеросклероз артерий нижних конечностей.

В 1-ю и 2-ю группы (без почечной дисфункции) включались пациенты с СКФ более 60 мл/мин/1,73м² у которых была верифицирована ХБП II стадии (n=77, СКФ от 60 до 89 мл/мин/1,73м²). На момент начала исследования в группе больных ИБС СКФ составила 70 [65,5; 75] мл/мин/1,73м², в группе больных ИБС в сочетании с СД 2 типа – 69,5 [63,25; 75] мл/мин/1,73м², в группе больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии – 45 [38; 54] мл/мин/1,73м².

Сравнительный анализ основных лабораторных параметров с дифференциацией по возрасту в изучаемых группах на момент скрининга представлен в таблицах 1, 2 и 3. Все участники исследования были сопоставимы по уровню ТГ, ХС ЛПВП, индексу атерогенности (ИА), ХС ЛПНП и ОХ.

Таблица 1 – Сравнительный анализ изучаемых параметров с дифференциацией по возрасту в группе больных ИБС

Параметр	Общая группа	50-59 лет	60-69 лет	p
Количество участников исследования, n (%)	39 (100)	22 (56,41)	17 (43,59)	0,37
ОХ, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	6,52 [6,18; 6,78]	6,59 [6,07; 6,7]	6,37 [6,28; 6,78]	0,28
ХС ЛПНП, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	4,57 [4,37; 4,54]	4,59 [4,37; 4,63]	4,41 [4,37; 4,64]	0,8
ХС ЛПВП, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	0,68 [0,62; 0,79]	0,66 [0,62; 0,8]	0,73 [0,6; 0,76]	0,63
ТГ, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	2,14 [1,7; 2,52]	2,19 [1,74; 2,42]	2,02 [1,66; 2,52]	0,68
ИА, Me [Q1; Q3]	8,36 [7,12; 9,49]	8,43 [6,99; 9,93]	8,27 [7,6; 9,35]	0,84

Таблица 2 – Сравнительный анализ изучаемых параметров с дифференциацией по возрасту в группе больных ИБС в сочетании с СД 2 типа

Параметр	Общая группа	50-59 лет	60-69 лет	p
Количество участников исследования, n (%)	38 (100)	20 (52,63)	18 (47,37)	0,82
ОХ, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	6,66 [6,42; 6,94]	6,9 [6,61; 6,98]	6,45 [6,38; 6,72]	0,002
ХС ЛПНП, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	4,8 [4,5; 4,91]	4,86 [4,55; 4,98]	4,53 [4,43; 4,89]	0,03
ХС ЛПВП, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	0,7 [0,63; 0,75]	0,68 [0,64; 0,72]	0,71 [0,63; 0,76]	0,67
ТГ, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	2,33 [2,04; 2,54]	2,44 [2,06; 2,56]	2,27 [1,95; 2,48]	0,22
ИА, Me [Q1; Q3]	8,7 [7,7; 9,5]	8,84 [8,09; 9,93]	8,3 [7,61; 9,19]	0,21

Таблица 3 – Сравнительный анализ изучаемых параметров с дифференциацией по возрасту в группе больных ИБС в сочетании с ХБП IIIА-IIIБ стадии

Параметр	Общая группа	50-59 лет	60-69 лет	р
Количество участников исследования, n (%)	37 (100)	17 (45,95)	20 (54,05)	0,64
ОХ, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	6,59 [6,35; 6,81]	6,75 [6,55; 6,81]	6,38 [6,29; 6,81]	0,16
ХС ЛПНП, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	4,59 [4,34; 4,74]	4,7 [4,48; 4,83]	4,46 [4,33; 4,69]	0,09
ХС ЛПВП, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	0,7 [0,64; 0,73]	0,7 [0,64; 0,72]	0,71 [0,63; 0,77]	0,71
ТГ, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	2,23 [1,7; 2,38]	2,29 [1,67; 2,42]	2,1 [1,75; 2,33]	0,77
ИА, Ме [Q1; Q3]	8,59 [7,85; 9,33]	8,61 [8,18; 9,33]	8,45 [7,58; 9,33]	0,32

Все участники исследования получали гипотензивную (ингибиторы АПФ – лизиноприл, эналаприл; у пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 50% применялся валсартан+сакубитрил), антиангинальную (селективные β -блокаторы – бисопролол, метопролол, небиволол; антагонисты кальциевых каналов дигидропиридинового ряда – амлодипин, лерканидипин; нитраты – изосорбида динитрат), гиполипидемическую (статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK9), антитромбоцитарную (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел) или антикоагулянтную терапию (ривароксабан) согласно современным клиническим рекомендациям. Пациенты не получали лекарственных препараты влияющие на гормональный фон, в том числе конкурентные антагонисты альдостерона и других минералокортикоидов. Пациенты с СД 2 типа дополнительно получали сахароснижающую терапию в виде метформина и гликлазида в рекомендованных

дозировках. У пациентов с почечной дисфункцией проводилась корректировка дозы лекарственных препаратов в соответствии с инструкцией.

2.3 Дизайн исследования

Больные включались в исследование согласно критериям описанным выше. Исследование проводилось в 8 контрольных точек, дизайн исследования изображен на рисунке 7. До начала исследования только 40,35% (n=46) человек ранее принимали статины и 16,67% (n=19) – в высоко-интенсивной дозе.

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 по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена VII пересмотра от 2020 г. – менее 1,4 ммоль/л [23]. 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 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 клинико-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.

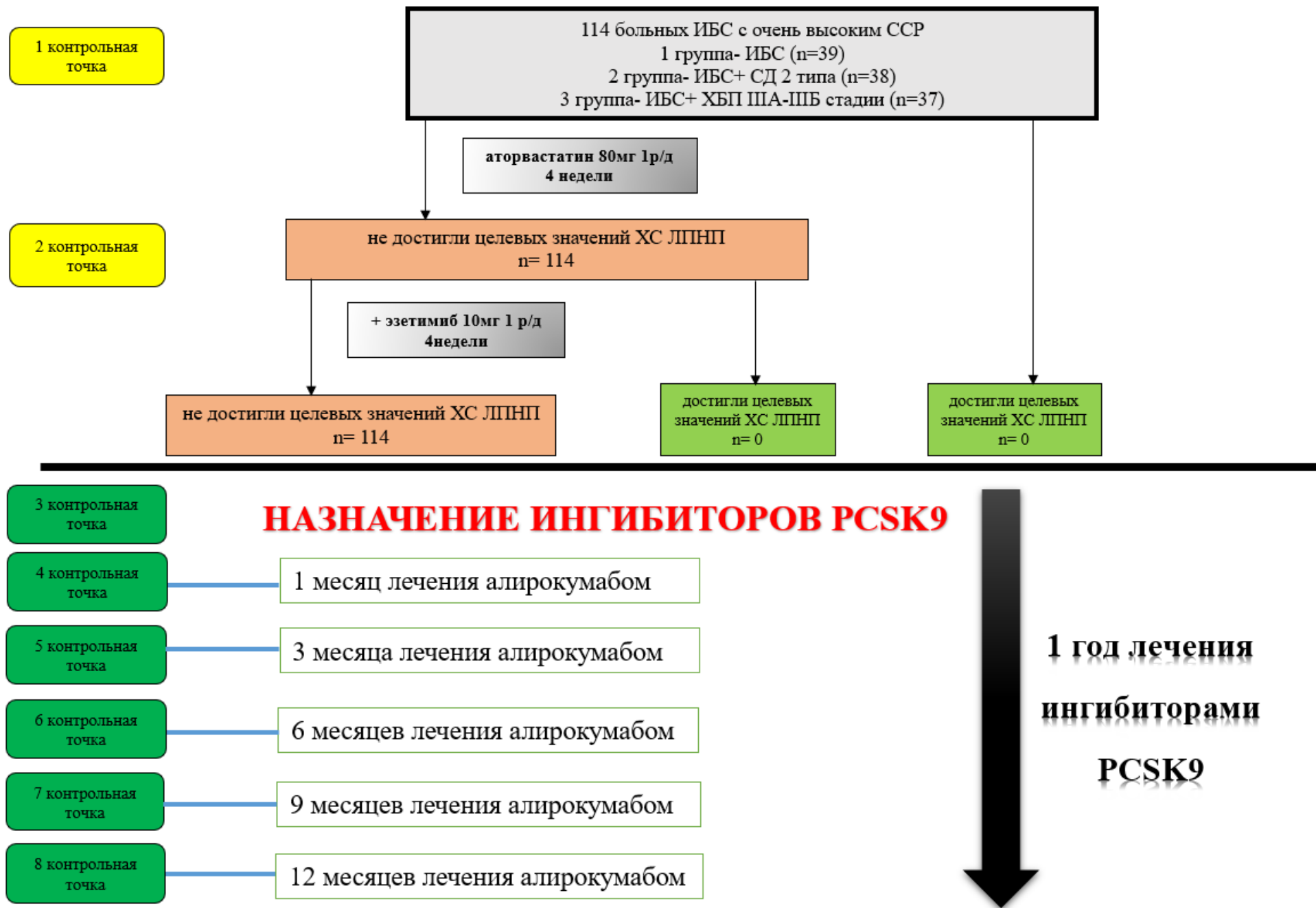


Рисунок 7 – Дизайн исследования

2.4 Методы исследования

С целью выполнения поставленных задач были использованы следующие методы исследования:

- общеклинические методы исследования
- лабораторные методы исследования
- инструментальные методы исследования

2.4.1 Общеклинические методы исследования

Всем пациентам проведено стандартное клиническое обследование, включившее в себя сбор жалоб, анамнеза и физические методы инструментальной диагностики. Сбор анамнеза акцентировался на наличии основных ФР, уточнялся факт приема лекарственных препаратов с кратностью и дозой, собирался семейный анамнез по развитию сердечно-сосудистых атеросклеротических заболеваний и наличия дислипидемии у родственников 1-й и 2-й линии родства. Наличием отягощенного семейного анамнеза являлось наличие сердечно-сосудистых событий у двух и более родственников 1-й линии родства. Данные о родственниках собирались со слов участника исследования или на основании предоставленной медицинской документации.

Проводили общий осмотр, измерение уровня АД. Все пациенты осматривались на предмет наличия сухожильных ксантелазм, а также, проводился осмотр роговицы обоих глаз с целью обнаружения липоидной дуги.

Больным определяли рост (см) с помощью классического ростомера, массу тела (кг) с помощью электронных медицинских весов МАССА-К ВЭМ-150-А3 (РФ), проводилось измерение объем талии (см). ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) рассчитывали по стандартной формуле: $\text{ИМТ} = m/h^2$, где: m – масса тела (кг), h – рост (м).

У 84,21% ($n=96$) участников исследования была верифицирована стабильная стенокардия напряжения согласно общепринятой классификации Канадской ассоциации кардиологов (CCS). I функциональный класс установлен у 16,67%

больных (n=16), II функциональный класс – у 68,75% (n=66), III функциональный класс – у 14,48% (n=14).

АД измерялось по методу Короткова после 10-минутного отдыха в сидячем положении два и/или более раза с интервалом 3-5 минут механическим тонометром Little Doctor LD-71A (Сингапур) с расположением тканевой манжеты на нижней трети плеча. Измерение проводили трехкратно, за конечное значение АД принимали среднее из 2-3 измерений. Аппаратом, также, измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Диагноз СД 2 типа устанавливался после сбора анамнеза в случаях, когда заболевание было диагностировано ранее или при повышении утренней глюкозы плазмы крови более чем 7,0 ммоль/л, или через 2-3 часа после углеводной нагрузки более чем 11,1 ммоль/л, или при повышении значений HbA1c более чем 6,5% – согласно критериям ВОЗ.

Всем пациентам проводилась оценка фильтрационной способности почек по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

2.4.2 Лабораторные методы исследования

Оценка липидного состава крови:

Оценка липидного спектра проводилась на автоматическом биохимическом анализаторе BS-120 Mindray (Китай). Забор крови проводился утром натощак из медиальной подкожной вены руки в вакуумную пробирку. Оценка липидного профиля включала в себя определение концентрации в сыворотке ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ. Значения изучаемых параметров выражались в ммоль/л. После начала лечения ингибиторами PCSK9, начиная с 3-й контрольной точки и до конца исследования помимо основных показателей липидного профиля всем пациентам определяли показатели транспортной системы липопротеинов: Apo-B и аполипопротеин А1 (Apo A1) на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Chem-7 (США). Референсные значения, согласно рекомендациям Европейского

общества кардиологов (ESC), для Apo-B составили $<1,0$ г/л, для Apo-A1 $>1,2$ г/л [43].

Общелабораторные методы обследования:

Перечень общелабораторных исследований включал в себя общий клинический и биохимический анализ крови.

Клинический анализ крови с оценкой стандартных параметров проводился на автоматическом гематологическом анализаторе Diatron Abacus Junior 5 (Австрия).

Биохимический анализ крови выполнялся на автоматическом биохимическом анализаторе BS-120 Mindray (Китай).

После начала лечения ингибиторами PCSK9, начиная с 3-й контрольной точки и до конца исследования, всем пациентам определялся уровень HbA1c на автоматическом биохимическом анализаторе BS-120 Mindray (Китай) колориметрическим методом. Критерием нарушения углеводного обмена считали уровень HbA1c выше 6,0%.

Гормональные исследования крови:

Начиная с 3-й контрольной точки (после начала лечения ингибиторами PCSK9), на всех последующих визитах проводился контроль уровня эстрадиола методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA) на автоматическом point-of-care анализаторе экспертного класса PATHFAST (США). Перед гормональными исследованиями пациенты соблюдали необходимую подготовку: исследование проводилось натощак, минимум за 2 суток прекращался прием гормональных препаратов, исключилась физическая и эмоциональная нагрузка в течение суток до исследования. Полученный образец крови при комнатной температуре доставляли в клиничко-диагностическую лабораторию, где проводился электрохемилюминесцентный иммуноанализ. Нормальным значением уровня эстрадиола для мужчин в возрасте 50-69 лет считали диапазон от 40 до 161 пмоль/л.

2.4.3 Инструментальные методы исследования

Оценка атеросклеротического поражения экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий:

Ультразвуковая (УЗИ) доплерография экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий выполнялось в 2D-режиме линейным датчиком ультравысокого разрешения с использованием ультразвукового аппарата Mindray Resona 6 Exp (Китай) начиная с 3-й контрольной точки (после начала лечения ингибиторами PCSK9) и до конца исследования. Измерение ТКИМ проводилось по стандартной методике предложенной Pignoli et al. [11, 9, 61] с 2-х сторон нижней/3 ОСА на расстоянии 1.5 см проксимальнее бифуркации. Изменение описанных параметров оценивалось в динамике.

Ультразвуковое исследование артерий нижних конечностей:

Исследование выполнялось на аппарате Mindray Resona 6 Exp (Китай) с помощью линейного датчика с частотой 6 МГц по стандартной методике. Акцентировалось внимание на наличии атеросклеротического поражения артерий, диаметре просвета.

2.5 Статистическая обработка данных

Цифровая база данных полученных в процессе проведения исследования была сформирована в программе Microsoft Excel 2016. Для проведения статистической обработки использовалась программа «SPSS 23.0» (IBM, США). Тип распределения количественных показателей оценивался при помощи критерия Шапиро-Уилка (число испытуемых <50) или критерия Колмогорова-Смирнова (число испытуемых >50).

При нормальном распределении рассчитывалась средняя арифметическая величина (M) и стандартное отклонение (SD). При распределении, отличном от нормального – медиана (Me) с определением нижнего и верхнего квартиля ($Q1$ – $Q3$). Номинальные переменные описывались с помощью абсолютных значений и процентных долей. Сравнительный анализ при нормальном распределении показателей проводился с использованием t-критерия Стьюдента для независимых

выборок, при распределении, отличным от нормального проводился расчет критерия Манна-Уитни (между двумя выборками) и Краскела-Уоллиса (между тремя группами). Для связанных выборок при нормальном распределении рассчитывался t-критерий Стьюдента для зависимых выборок, при распределении, отличным от нормального – критерий Вилкоксона. 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. Сила корреляционных связей оценивалась как слабая при $r \leq 0,25$; как умеренная – при $0,25 < r < 0,75$; как сильная – при $r \geq 0,75$ [48].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клиническая характеристика исследуемых групп

В исследование было включено 114 мужчин, дифференцированных на 3 группы. В 1-ю группу вошли 39 пациентов страдающих ИБС без СД 2 типа и ХБП IIIA- IIIБ стадии, во 2-ю группу – 38 человек страдающих ИБС в сочетании с СД 2 типа, в 3-ю группу – 37 человек с ИБС и ХБП IIIA-IIIБ стадии. Общая характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Общая характеристика пациентов, вошедших в исследование

Параметр	Общая группа	ИБС	ИБС+ СД 2 типа	ИБС+ ХБП IIIA- IIIБ стадии	р
Возраст, лет	59,38± 5,87	60 [55; 65]	59 [54; 63,75]	61 [56; 64]	0,66
Возраст 50-59 лет, n (%)	59 (51,75)	22 (56,41)	20 (52,63)	17 (45,95)	0,85
Возраст 60-69 лет, n (%)	55 (48,25)	17 (43,59)	18 (47,47)	20 (54,05)	0,85
Мужчины, n (%)	114 (100)	39 (100)	38 (100)	37 (100)	1,0
Вес, кг	95,06± 15,55	89 [81; 106]	96,5 [84; 108]	95 [88; 105]	0,66
Рост, см	173,51± 7,52	172 [168; 179]	174 [169; 179,75]	172 [169; 178]	0,74
ИМТ, кг/м ²	31,52± 4,37	30,86 [27,16; 34,55]	30,64 [27,84; 35,17]	32,25 [28,09; 34,38]	0,72
Ожирение 1-2 степени, n (%)	73 (64,04)	23 (58,97)	24 (63,16)	26 (70,27)	0,59

Отягощенная наследственность, n (%)	31 (27,19)	8 (20,51)	7 (18,42)	16 (43,24)	0,028
Артериальная гипертензия, n (%)	101 (88,6)	35 (89,74)	34 (89,47)	32 (86,49)	0,88
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	49 (42,98)	15 (38,46)	20 (52,63)	14 (37,83)	0,34
Коронарное стентирование/шунтирование, n (%)	64 (56,14)	21 (53,85)	26 (68,42)	17 (45,95)	0,14
Перенесенное ОНМК, n (%)	13 (11,4)	4 (10,26)	5 (13,16)	4 (10,81)	0,91
Фибрилляция предсердий, n (%)	39 (34,21)	12 (30,77)	15 (39,47)	11 (29,73)	0,61
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	34 (29,82)	12 (30,77)	12 (31,58)	10 (27,03)	0,9
Курильщики, n (%)	95 (83,33)	29 (74,35)	32 (84,21)	34 (91,89)	0,12
Злоупотребление алкоголем, n (%)	74 (64,91)	28 (71,79)	25 (65,79)	21 (56,76)	0,39
Непереносимость статинов, n (%)	19 (16,66)	7 (17,95)	6 (15,79)	6 (16,22)	0,96
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	38 (33,33)	0 (0)	38 (100)	0 (0)	<0,001
СКФ 30-59 мл/мин/1.73м ² , n (%)	37 (32,46)	0 (0)	0 (0)	37 (100)	<0,001

СКФ ≥ 60 мл/мин/1.73м ² , n (%)	77 (67,54)	39 (100)	38 (100)	0 (0)	<0,001
ОХ, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	6,58± 0,29	6,52 [6,18; 6,78]	6,66 [6,42; 6,94]	6,59 [6,35; 6,81]	0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	4,6± 0,24	4,57 [4,37; 4,64]	4,8 [4,5; 4,91]	4,59 [4,34; 4,74]	0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	0,71± 0,1	0,68 [0,62; 0,79]	0,7 [0,63; 0,75]	0,7 [0,64; 0,73]	0,97
ТГ, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	2,16± 0,43	2,14 [1,7; 2,52]	2,33 [2,04; 2,54]	2,23 [1,7; 2,38]	0,26
ИА, Me [Q1; Q3]	8,47± 1,27	8,36 [7,12; 9,49]	8,7 [7,7; 9,5]	8,59 [7,85; 9,33]	0,03

Сформированные группы оказались сопоставимы по возрастным и демографическим показателям. Не выявлено статистически значимых отличий по величине среднего возраста ($p=0,66$), веса ($p=0,66$), роста ($p=0,74$) и ИМТ ($p=0,72$). Группы были также сопоставимы по ряду факторов риска ССЗ. Так, большинство исследуемых пациентов являлись курильщиками (74,35%, 84,21%, 91,89% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно, $p=0,12$) и злоупотребляли алкоголем (71,79%, 65,79%, 56,76% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно, $p=0,39$). АГ выявлена у 89,74% пациентов 1-й группы, 89,47% 2-й группы и 86,49% 3-й группы ($p=0,88$). Ожирение 1-2 степени было отмечено у 58,97% человек из 1-й группы, 63,16% из 2-й группы, 70,27% из 3-й группы ($p=0,59$). Вместе с тем, необходимо выделить один ФР ССЗ, по которому группы имели статистически значимые отличия – это отягощенная сердечно-сосудистая наследственность, которая была выявлена в 1-й группе у 20,51%, во 2-й – у 18,42%, в 3-й – у 43,24% ($p=0,028$).

Помимо этого, пациенты были сопоставимы по различным сопутствующим заболеваниям. Перенесенный ранее инфаркт миокарда был выявлен у 42,98% участников исследования ($p=0,34$), реваскуляризация коронарных артерий (ЧКВ/АКШ) у 56,14% ($p=0,14$), фибрилляция предсердий ранее была диагностирована у 34,21% ($p=0,61$), 11,4% пациентов ранее перенесли ОНМК ($p=0,91$), атеросклероз периферических сосудов был диагностирован у 29,82% участников исследования ($p=0,9$).

Таким образом, все три группы были статистически сопоставимы по возрасту, росту, весу, ИМТ, ФР, таким как курение, злоупотребление алкоголем, ожирение 1-2 степени, АГ и по частоте встречаемости сопутствующих заболеваний, таких как перенесенный ранее инфаркт миокарда, ОНМК, фибрилляция предсердий, атеросклероз периферических артерий.

В процессе проведения исследования 76,32% ($n=87$) участников отметили улучшение функционального субъективного статуса в виде повышения переносимости физических нагрузок, уменьшения интенсивности ангинозного синдрома и понижения функционального класса стабильной стенокардии напряжения ($n=32$), уменьшения выраженности одышки, отсутствия рецидива приступов сердечной астмы, снижения площади отеков нижних конечностей и функционального класса хронической сердечной недостаточности по функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца – NYHA ($n=30$), уменьшения частоты возникновения пароксизмов фибрилляции предсердий ($n=20$) до полного их отсутствия в период проведения исследования ($n=3$), уменьшения количества патологических желудочковых экстрасистол по результатам суточного мониторинга ЭКГ ($n=2$). Ни у кого из участников исследования в процессе его проведения не было зарегистрировано сердечно-сосудистых событий, в том числе фатальных.

3.2 Особенности липидного ответа у больных ИБС в процессе лекарственной коррекции ингибиторами PCSK9

На момент скрининга концентрация ХС ЛПНП среди всех участников исследования составила $4,6 \pm 0,24$ ммоль/л (рисунок 8), в группе пациентов только с ИБС – $4,57 [4,37; 4,64]$ ммоль/л.

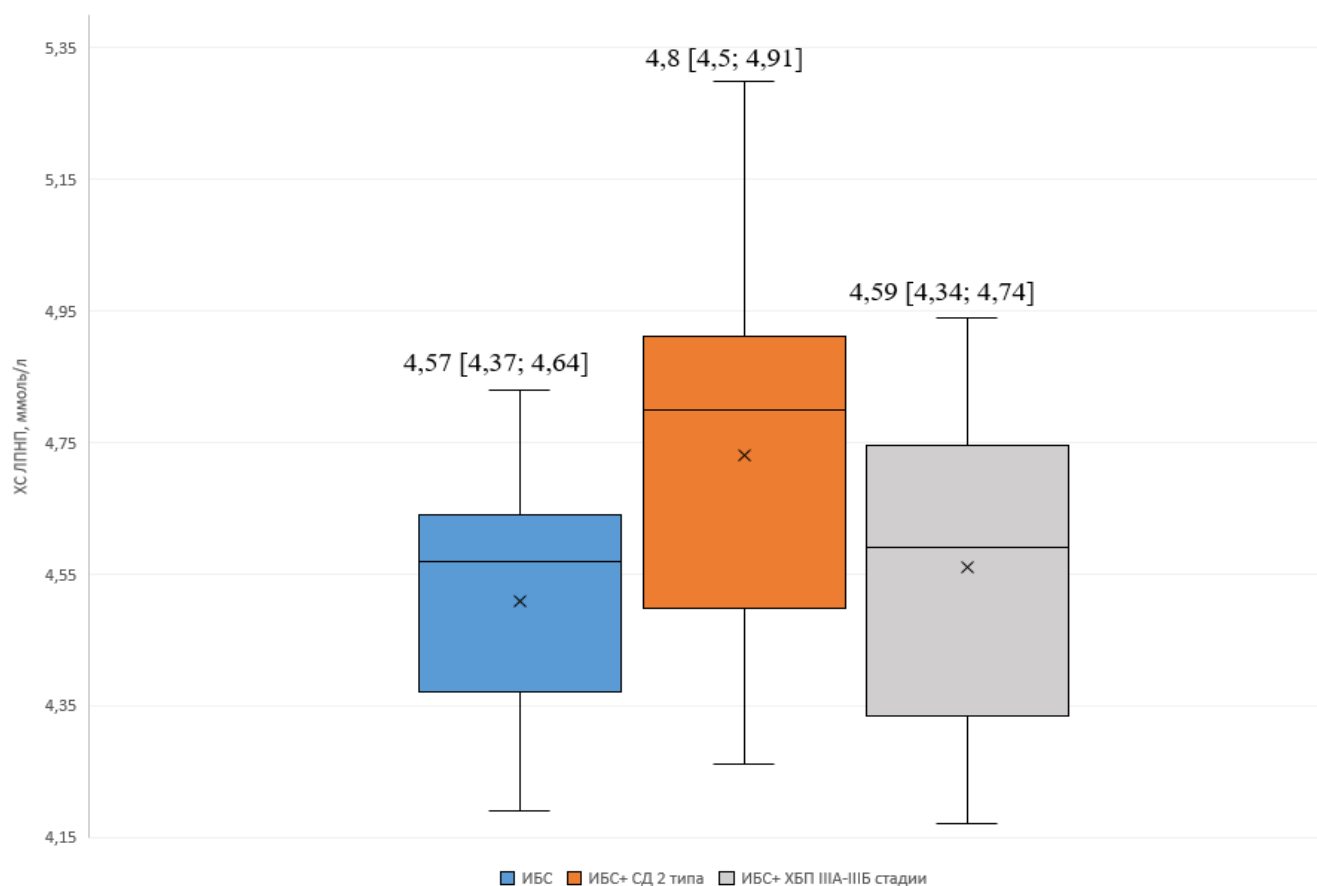


Рисунок 8 – Сравнение уровня ХС ЛПНП в исследуемых группах на момент скрининга

Согласно российским клиническим рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена VII пересмотра от 2020 г. [36], всем пациентам требовалось 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 высокоинтенсивной 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 снижение 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 снизился на 13,69% и составил 2,27 [2,21; 2,35] ммоль/л ($p < 0,001$). После 8 недель интенсивной гиполипидемической терапии никто из больных ИБС не достиг целевого порога ХС ЛПНП $< 1,4$ 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 дальнейшим контролем лабораторных и инструментальных показателей в течение 5-и последующих визитов. Динамика изменения ХС ЛПНП и иных показателей липидного профиля в результате лекарственной коррекции алирокумабом на протяжении 12 месяцев у больных ИБС представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Динамика изменения показателей липидного профиля в процессе лечения алирокумабом в комбинации с гиполипидемической терапией на протяжении 12 месяцев у больных ИБС (n=39)

Показатели	3 визит (начало лечения алирокумабом)	4 визит (1 месяц)		5 визит (3 месяца)		6 визит (6 месяцев)		7 визит (9 месяцев)		8 визит (12 месяцев)	
		Значение	p (3-4)	Значение	p (3-5)	Значение	p (3-6)	Значение	p (3-7)	Значение	p (3-8)
ОХ ммоль/л	4,35 [4,27; 4,39]	3,12 [3,03; 3,22]	<0,00 1	2,95 [2,88; 3,03]	<0,00 1	2,79 [2,7; 2,87]	<0,001	2,68 [2,59; 2,77]	<0,001	2,53 [2,34; 2,65]	<0,001
ХС ЛПНП ммоль/л	2,27 [2,21; 2,35]	1,48 [1,43; 1,57]	<0,00 1	1,37 [1,32; 1,43]	<0,00 1	1,32 [1,21; 1,38]	<0,001	1,26 [1,2; 1,34]	<0,001	1,14 [1,03; 1,28]	<0,001
ХС ЛПВП ммоль/л	0,75 [0,7; 0,84]	0,83 [0,77; 0,89]	<0,00 1	0,89 [0,84; 0,95]	<0,00 1	0,93 [0,89; 1]	<0,001	1,01 [0,95; 1,1]	<0,001	1,13 [1,08; 1,21]	<0,001
ТГ ммоль/л	1,99 [1,58; 2,22]	1,82 [1,42; 2,01]	<0,00 1	1,6 [1,3; 1,78]	<0,00 1	1,41 [1,1; 1,62]	<0,001	1,27 [1,01; 1,5]	<0,001	1,02 [0,89; 1,29]	<0,001

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) (рисунок 9), где окончательный уровень ХС ЛПНП составил 1,14 [1,03; 1,28] ммоль/л.

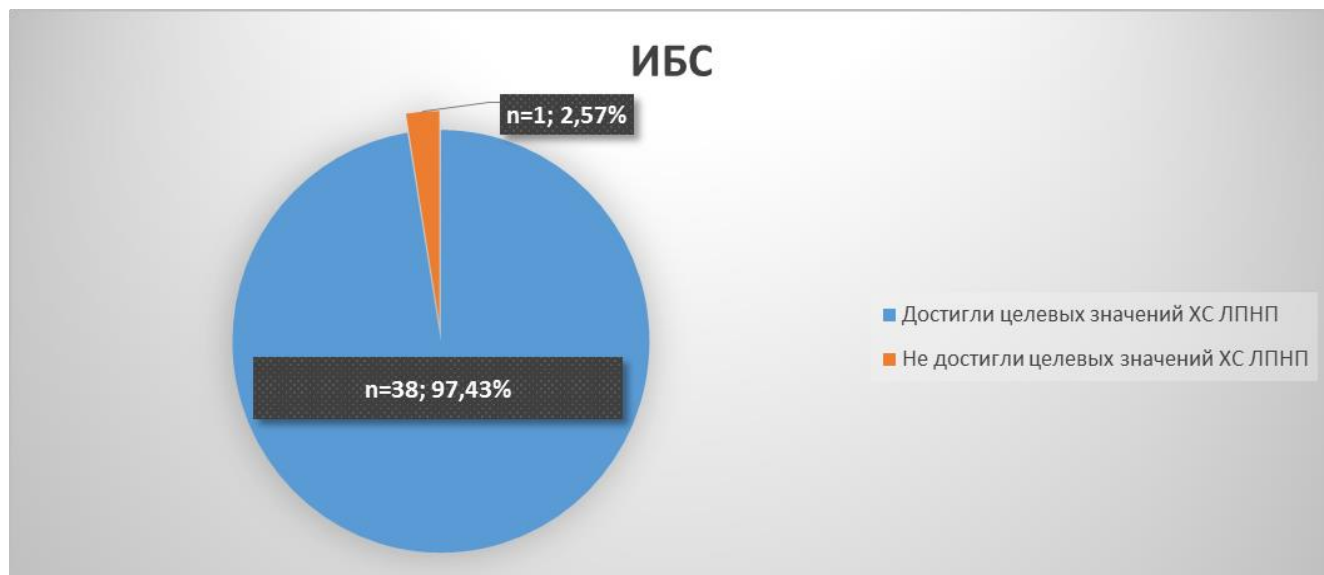


Рисунок 9 – Достижение целевых диапазонов ХС ЛПНП у больных ИБС после окончания исследования

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 снизился 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 (рисунок 10). Таким образом, наиболее сильный лекарственный ответ был получен в более молодой возрастной группе.

Особенности изменения динамики показателей липидного профиля у больных только ИБС в возрастных группах от 50 до 59 лет и от 60 до 69 лет в процессе лечения алирокумабом представлены в таблице 6 и таблице 7.

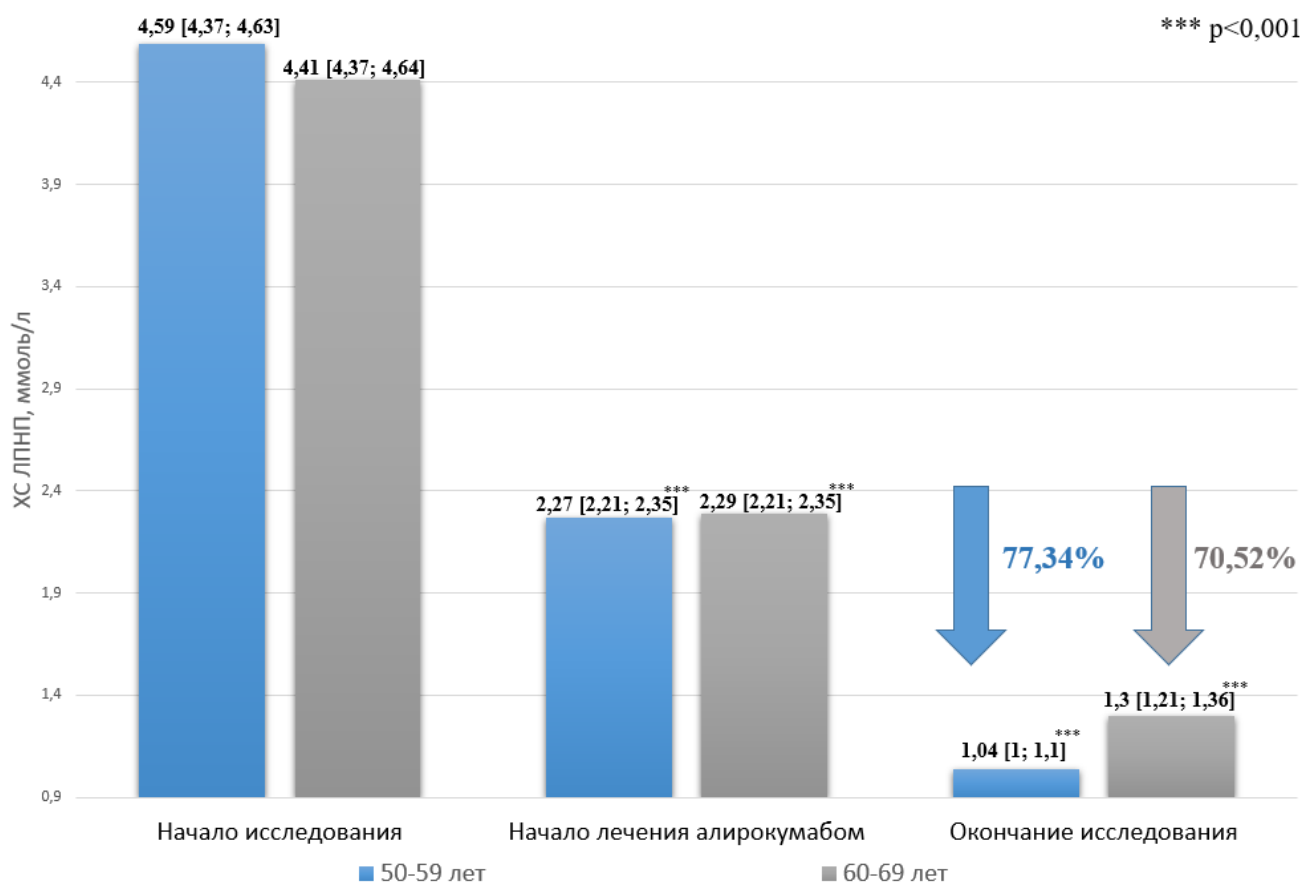


Рисунок 10 – Динамика изменения уровня ХС ЛПНП в процессе лечения алирокумабом в комбинации с гиполипидемической терапией на протяжении 12 месяцев у больных ИБС в различных возрастных группах

Таблица 6 – Динамика изменения показателей липидного профиля в процессе лечения алирокумабом в комбинации с гиполипидемической терапией на протяжении 12 месяцев у больных ИБС в возрасте 50-59 лет (n=22)

Показатели	3 визит (начало лечения алирокумабом)	4 визит (1 месяц)		5 визит (3 месяца)		6 визит (6 месяцев)		7 визит (9 месяцев)		8 визит (12 месяцев)	
		Значение	p (3-4)	Значение	p (3-5)	Значение	p (3-6)	Значение	p (3-7)	Значение	p (3-8)
ОХ ммоль/л	4,36 [4,29; 4,39]	3,12 [3,06; 3,2]	<0,00 1	2,95 [2,89; 3,01]	<0,00 1	2,77 [2,7; 2,83]	<0,001	2,66 [2,61; 2,71]	<0,001	2,43 [2,32; 2,63]	<0,001
ХС ЛПНП ммоль/л	2,27 [2,21; 2,35]	1,47 [1,41; 1,52]	<0,00 1	1,34 [1,29; 1,38]	<0,00 1	1,22 [1,15; 1,32]	<0,001	1,22 [1,1; 1,28]	<0,001	1,04 [1; 1,1]	<0,001
ХС ЛПВП ммоль/л	0,77 [0,71; 0,84]	0,84 [0,78; 0,89]	<0,00 1	0,88 [0,83; 0,93]	<0,00 1	0,93 [0,88; 0,95]	<0,001	0,94 [0,91; 1,04]	<0,001	1,03 [1,01; 1,13]	<0,001
ТГ ммоль/л	2,04 [1,71; 2,22]	1,83 [1,6; 2,01]	<0,00 1	1,62 [1,43; 1,78]	<0,00 1	1,45 [1,23; 1,59]	<0,001	1,3 [0,8; 1,43]	<0,001	1,01 [0,95; 1,22]	<0,001

Таблица 7 – Динамика изменения показателей липидного профиля в процессе лечения алирокумабом в комбинации с гиполипидемической терапией на протяжении 12 месяцев у больных ИБС в возрасте 60-69 лет (n=17)

Показатели	3 визит (начало лечения алирокумабом)	4 визит (1 месяц)		5 визит (3 месяца)		6 визит (6 месяцев)		7 визит (9 месяцев)		8 визит (12 месяцев)	
		Значение	p (3-4)	Значение	p (3-5)	Значение	p (3-6)	Значение	p (3-7)	Значение	p (3-8)
ОХ ммоль/л	4,29 [4,26; 4,4]	3,11 [2,98; 3,24]	<0,00 1	2,95 [2,88; 3,04]	<0,00 1	2,83 [2,69; 2,94]	<0,001	2,74 [2,56; 2,87]	<0,001	2,63 [2,47; 2,67]	<0,001
ХС ЛПНП ммоль/л	2,29 [2,21; 2,35]	1,52 [1,48; 1,64]	<0,00 1	1,42 [1,35; 1,45]	<0,00 1	1,38 [1,32; 1,42]	<0,001	1,34 [1,3; 1,39]	<0,001	1,3 [1,21; 1,36]	<0,001
ХС ЛПВП ммоль/л	0,74 [0,69; 0,82]	0,8 [0,76; 0,84]	<0,00 1	0,86 [0,84; 0,91]	<0,00 1	0,93 [0,89; 0,94]	<0,001	0,95 [0,93; 1,07]	<0,001	1,08 [1,05; 1,19]	<0,001
ТГ ммоль/л	1,84 [1,5; 2,33]	1,64 [1,37; 2,06]	<0,00 1	1,43 [1,12; 1,82]	<0,00 1	1,28 [0,95; 1,68]	<0,001	1,11 [0,88; 1,52]	<0,001	1,1 [0,75; 1,34]	<0,001

В процессе проведения исследования оценивались и иные показатели липидного спектра. Комбинированная гиполипидемическая терапия с ингибиторами PCSK9 продемонстрировала высокую статистическую значимость изменения всех показателей липидного спектра в процессе ее проведения. Уровень базального холестерина у больных только ИБС суммарно снизился с 6,37 [6,16; 6,77] ммоль/л до 2,53 [2,33; 2,65] ммоль ($p < 0,001$) на 60,28% и дополнительно на 41,3% после начала лечения алирокумабом. При этом, в возрастной группе от 50 до 59 лет зарегистрировано наиболее значимое снижение данного показателя на 63,13% с 6,59 [6,07; 6,70] ммоль/л до 2,43 [2,32; 2,63] ммоль/л ($p < 0,001$) в отличии от возрастной группы 60-69 лет, где общий холестерин в процессе исследования снизился на 58,71% с 6,37 [6,28; 6,78] ммоль/л до 2,63 [2,47; 2,67] ммоль/л ($p < 0,001$). Уровень ТГ у больных данной группы суммарно снизился с 2,08 [1,66; 2,37] ммоль/л до 0,99 [0,75; 1,28] ммоль ($p < 0,001$) на 52,4% и на 48,97% после начала лечения алирокумабом. При этом, у пациентов в возрасте 50-59 лет ТГ снизились на 53,88% с 2,19 [1,74; 2,42] ммоль/л до 1,01 [0,95; 1,22] ммоль/л ($p < 0,001$), а у пациентов в возрасте 60-69 лет – на 45,54% с 2,02 [1,66; 2,52] ммоль/л до 1,1 [0,75; 1,34] ммоль/л ($p < 0,001$). Концентрация ХС ЛПВП после окончания исследования у больных ИБС без коморбидных заболеваний повысилась с 0,67 [0,6; 0,75] ммоль/л до 1,1 [1,05; 1,18] ммоль ($p < 0,001$) на 64,18% и дополнительно на 52,78% после начала лечения алирокумабом. У пациентов более молодого возраста 50-59 уровень ХС ЛПВП повысился на 75,76% с 0,66 [0,62; 0,8] ммоль/л до 1,16 [1,1; 1,22] ммоль/л ($p < 0,001$), а у пациентов в возрасте от 60 до 69 лет – на 47,95% с 0,73 [0,6; 0,76] ммоль/л до 1,08 [1,05; 1,19] ммоль/л ($p < 0,001$). Помимо анализа динамики изменения основных показателей липидного профиля интерес вызывало и определение ИА, который в процессе проведения исследования у больных только ИБС снизился на 85,41% с 8,36 [7,39; 9,35] Ед до 1,22 [1,13; 1,4] Ед ($p < 0,001$) и дополнительно на 75% после введения в терапию алирокумаба.

Анализируя данные таблиц 3, 4 и 5 обращает на себя внимание статистически значимое изменение всех показателей липидного профиля у больных группы ИБС без коморбидных заболеваний во всех возрастных группах уже через 1 месяц (2

инъекции) после начала применения алирокумаба ($p < 0,001$). Оценка динамики показателей липидного обмена в течении всего исследования свидетельствовала о стабильности наблюдаемых параметров.

Транспортная система липопротеинов оценивалась с помощью определения концентрации Apo-B – белка-переносчика ХС ЛПНП, который на сегодняшний день является наиболее достоверным лабораторным показателем течения атерогенеза, даже более чем ОХ и ХС ЛПНП [150] и Apo A1 – основного белка-переносчика ХС ЛПВП [91]. Расчет транспортных белков липидов начинался одновременно с назначением ингибиторов PCSK9 (3-й визит) и продолжался в течении 12 месяцев до окончания исследования.

Уровень Apo-B 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 ($p < 0,001$).

В возрастной группе от 50 до 59 лет, среди больных группы только ИБС, уровень Apo-B в процессе проведения исследования снизился 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 повысился 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 ($p < 0,001$) (рисунок 11). Динамика изменения показателей транспортной системы липидов у больных в группе ИБС без коморбидной патологии в различных возрастных группах представлена в таблице 8.

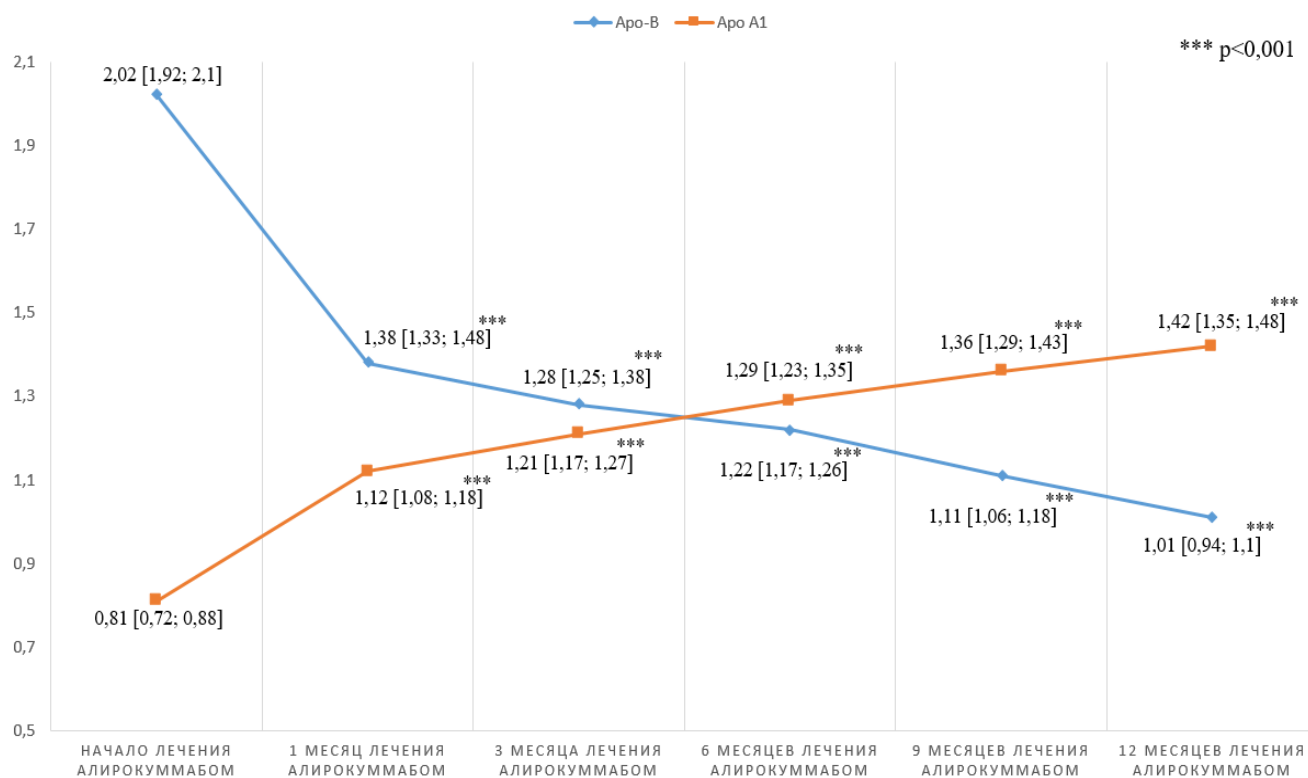


Рисунок 11 – Динамика изменения Апо-В и Апо А1 в процессе 12 месяцев применения алирокумаба в комбинации с гиполипидемической терапией у больных ИБС

Таблица 8 – Динамика изменения показателей транспортной системы липопротеинов у больных ИБС в процессе 12 месяцев применения алирокумаба в комбинации с гиполипидемической терапией в различных возрастных группах

Возрастные группы	Показатели	3 визит (начало лечения алирокумабом)	4 визит (1 месяц)		5 визит (3 месяца)		6 визит (6 месяцев)		7 визит (9 месяцев)		8 визит (12 месяцев)	
			Значение	p (3-4)	Значение	p (3-5)	Значение	p (3-6)	Значение	p (3-7)	Значение	p (3-8)
50-59 лет	Апо- В г/л	2,03 [1,97; 2,09]	1,4 [1,33; 1,49]	<0,001	1,3 [1,23; 1,38]	<0,001	1,22 [1,16; 1,25]	<0,001	1,12 [1,05; 1,18]	<0,001	1 [0,96; 1,1]	<0,001
	Апо А1 г/л	0,75 [0,71; 0,88]	1,13 [1,07; 1,16]	<0,001	1,22 [1,15; 1,25]	<0,001	1,29 [1,24; 1,32]	<0,001	1,36 [1,3; 1,4]	<0,001	1,42 [1,34; 1,48]	<0,001
60-69 лет	Апо- В г/л	1,89 [1,87; 2,1]	1,37 [1,32; 1,41]	<0,001	1,27 [1,25; 1,35]	<0,001	1,21 [1,17; 1,26]	<0,001	1,10 [1,06; 1,17]	<0,001	1,07 [0,93; 1,09]	<0,001
	Апо А1 г/л	0,85 [0,75; 0,88]	1,12 [1,09; 1,19]	<0,001	1,2 [1,17; 1,28]	<0,001	1,31 [1,22; 1,38]	<0,001	1,37 [1,29; 1,43]	<0,001	1,4 [1,36; 1,52]	<0,001

Таким образом показано, что у больных ИБС в процессе лечения алирокумабом на протяжении 12 месяцев удалось достичь статистически значимого изменения всех показателей липидного профиля. Полученные результаты сохранялись и усиливались на всем протяжении проведения исследования. Наиболее сильный гиполипидемический эффект наблюдался в возрасте от 50 до 59 лет.

3.3 Динамическая оценка состояния липид-транспортной системы у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа при лечении ингибиторами PCSK9

На момент скрининга концентрация ХС ЛПНП у больных из группы ИБС в сочетании с СД 2 типа составила 4,8 [4,5; 4,91] ммоль/л. После 4-х недель приёма аторвастатина в дозе 80мг 1 р/д, на 2-м визите, уровень ХС ЛПНП у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа 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 потребовало снижение дозы до 40 мг. На 3-м визите, после 4-х недель усиленной гиполипидемической терапии в виде комбинации аторвастатина с эзетимибом, уровень ХС ЛПНП у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа дополнительно снизился на 14,39% и составил 2,32 [2,27; 2,36] ммоль/л ($p < 0,001$). В связи с не достижением целевых границ ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л в лечение на следующие 12 месяцев был добавлен алирокумаб. Дальнейшая динамика изменения уровня ХС ЛПНП и иных показателей липидного спектра в результате лекарственной коррекции алирокумабом у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Динамика изменения показателей липидного профиля в процессе лечения алирокумабом в комбинации с гиполипидемической терапией на протяжении 12 месяцев у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа (n=38)

Показатели	3 визит (начало лечения алирокумабом)	4 визит (1 месяц)		5 визит (3 месяца)		6 визит (6 месяцев)		7 визит (9 месяцев)		8 визит (12 месяцев)	
		Значение	p (3-4)	Значение	p (3-5)	Значение	p (3-6)	Значение	p (3-7)	Значение	p (3-8)
ОХ ммоль/л	4,39 [4,33; 4,46]	3,29 [3,24; 3,35]	<0,001	3,06 [3,02; 3,11]	<0,001	2,80 [2,74; 2,86]	<0,001	2,71 [2,64; 2,78]	<0,001	2,63 [2,46; 2,71]	<0,001
ХС ЛПНП ммоль/л	2,32 [2,27; 2,36]	1,54 [1,50; 1,58]	<0,001	1,42 [1,39; 1,46]	<0,001	1,31 [1,26; 1,36]	<0,001	1,25 [1,21; 1,33]	<0,001	1,22 [1,14; 1,31]	<0,001
ХС ЛПВП ммоль/л	0,74 [0,71; 0,79]	0,81 [0,77; 0,83]	<0,001	0,87 [0,82; 0,90]	<0,001	0,91 [0,87; 0,96]	<0,001	1,00 [0,95; 1,04]	<0,001	1,1 [1,02; 1,14]	<0,001
ТГ ммоль/л	1,85 [1,67; 2,22]	1,67 [1,45; 2,03]	<0,001	1,52 [1,28; 1,87]	<0,001	1,33 [1,16; 1,67]	<0,001	1,25 [1,02; 1,54]	<0,001	1,18 [0,92; 1,4]	<0,001

После окончания исследования 36 человек (94,74%) среди больных ИБС в сочетании с СД 2 типа достигли снижения концентрации ХС ЛПНП ниже целевого значения 1,4 ммоль/л (рисунок 12), окончательный уровень ХС ЛПНП уменьшился на 74,58% – с 4,8 [4,5; 4,91] ммоль/л до 1,22 [1,14; 1,31] ммоль ($p < 0,001$) и дополнительно после начала лечения алирокумабом – на 47,41%.

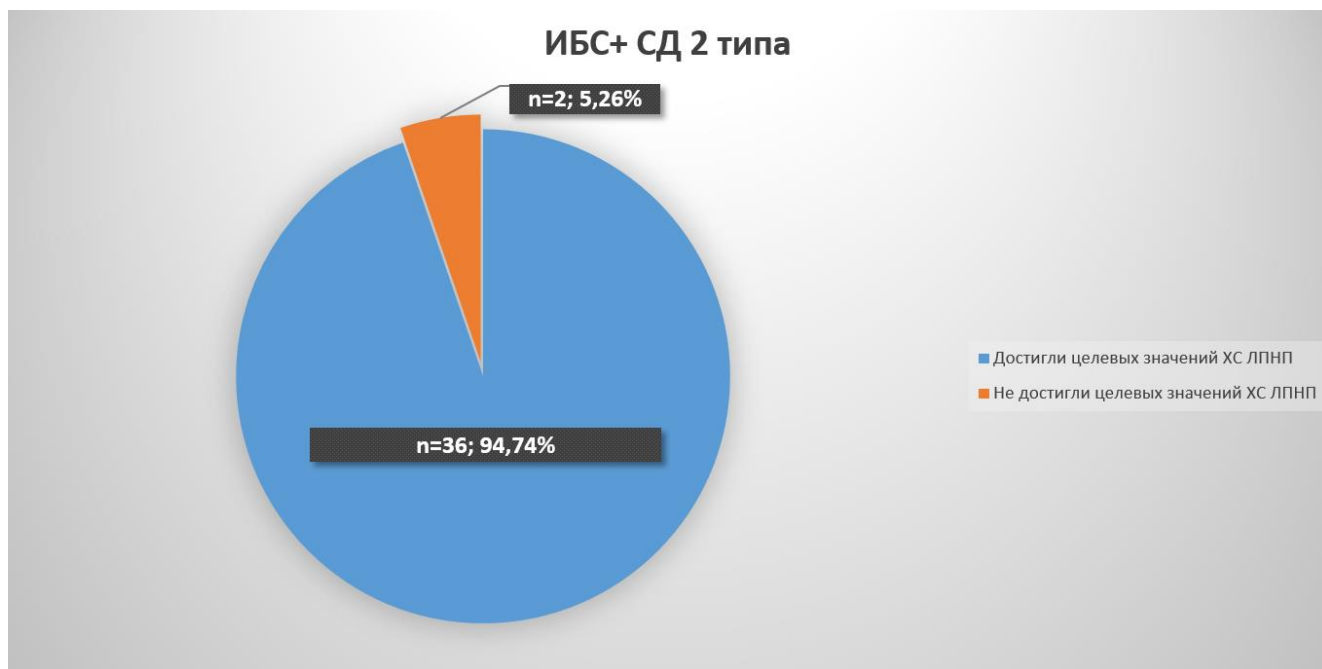


Рисунок 12 – Достижение целевых диапазонов ХС ЛПНП у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа после окончания исследования

Среди больных ИБС в сочетании с СД 2 типа, в возрасте 50-59 лет, уровень ХС ЛПНП в процессе проведения исследования снизился 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 снизился 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 (рисунок 13). Таким образом, наиболее сильный лекарственный ответ был получен в более молодой возрастной группе.

Особенности динамики изменения показателей липидного профиля у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа в возрасте от 50 до 59 лет и от 60 до 69 лет в процессе лечения алирокумабом представлены в таблице 10 и таблице 11.

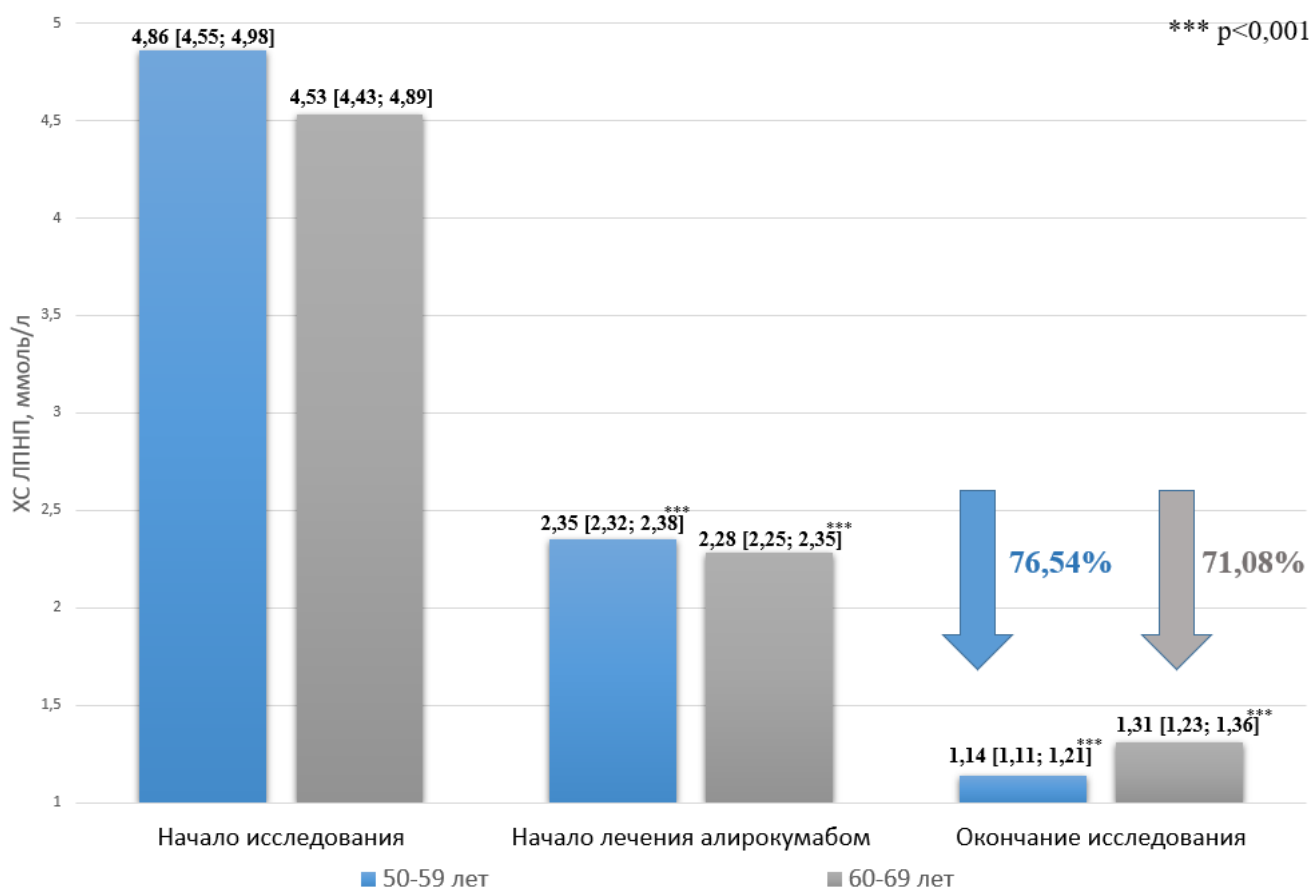


Рисунок 13 – Динамика изменения уровня ХС ЛПНП в процессе лечения алирокумабом в комбинации с гиполипидемической терапией на протяжении 12 месяцев у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа в различных возрастных группах

Таблица 10 – Динамика изменения показателей липидного профиля в процессе лечения алирокумабом в комбинации с гиполипидемической терапией на протяжении 12 месяцев у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа в возрасте 50-59 лет (n=20)

Показатели	3 визит (начало лечения алирокумабом)	4 визит (1 месяц)		5 визит (3 месяца)		6 визит (6 месяцев)		7 визит (9 месяцев)		8 визит (12 месяцев)	
		Значение	p (3-4)	Значение	p (3-5)	Значение	p (3-6)	Значение	p (3-7)	Значение	p (3-8)
ОХ ммоль/л	4,41 [4,39; 4,46]	3,3 [3,26; 3,36]	<0,00 1	3,09 [3,04; 3,12]	<0,00 1	2,83 [2,78; 2,87]	<0,001	2,71 [2,64; 2,77]	<0,001	2,46 [2,43; 2,63]	<0,001
ХС ЛПНП ммоль/л	2,35 [2,32; 2,38]	1,57 [1,52; 1,58]	<0,00 1	1,42 [1,4; 1,45]	<0,00 1	1,29 [1,26; 1,32]	<0,001	1,21 [1,2; 1,25]	<0,001	1,14 [1,11; 1,21]	<0,001
ХС ЛПВП ммоль/л	0,74 [0,71; 0,79]	0,8 [0,78; 0,82]	<0,00 1	0,87 [0,82; 0,89]	<0,00 1	0,91 [0,89; 0,96]	<0,001	1,02 [0,99; 1,04]	<0,001	1,1 [1,05; 1,13]	<0,001
ТГ ммоль/л	2,05 [1,78; 2,35]	1,81 [1,61; 2,08]	<0,00 1	1,64 [1,41; 1,9]	<0,00 1	1,47 [1,27; 1,69]	<0,001	1,3 [0,7; 1,56]	<0,001	1,18 [0,93; 1,43]	<0,001

Таблица 11 – Динамика изменения показателей липидного профиля в процессе лечения алирокумабом в комбинации с гиполипидемической терапией на протяжении 12 месяцев у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа в возрасте 60-69 лет (n=18)

Показатели	3 визит (начало лечения алирокумабом)	4 визит (1 месяц)		5 визит (3 месяца)		6 визит (6 месяцев)		7 визит (9 месяцев)		8 визит (12 месяцев)	
		Значение	p (3-4)	Значение	p (3-5)	Значение	p (3-6)	Значение	p (3-7)	Значение	p (3-8)
ОХ ммоль/л	4,35 [4,33; 4,42]	3,27 [3,21; 3,45]	<0,00 1	3,04 [3,01; 3,07]	<0,00 1	2,79 [2,72; 2,85]	<0,001	2,71 [2,64; 2,79]	<0,001	2,69 [2,6; 2,75]	<0,001
ХС ЛПНП ммоль/л	2,28 [2,25; 2,35]	1,52 [1,49; 1,57]	<0,00 1	1,42 [1,37; 1,46]	<0,00 1	1,36 [1,28; 1,4]	<0,001	1,32 [1,35; 1,47]	<0,001	1,31 [1,23; 1,36]	<0,001
ХС ЛПВП ммоль/л	0,75 [0,72; 0,79]	0,82 [0,77; 0,83]	<0,00 1	0,87 [0,82; 0,91]	<0,00 1	0,91 [0,87; 0,96]	<0,001	0,99 [0,94; 1,04]	<0,001	1,06 [1,02; 1,14]	<0,001
ТГ ммоль/л	1,75 [1,58; 1,95]	1,54 [1,37; 1,77]	<0,00 1	1,4 [1,2; 1,57]	<0,00 1	1,24 [1,03; 1,39]	<0,001	1,23 [0,93; 1,37]	<0,001	1,21 [0,84; 1,35]	<0,001

Уровень базального холестерина у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа суммарно снизился с 6,66 [6,48; 6,87] ммоль/л до 2,57 [2,50; 2,62] ммоль/л ($p < 0,001$) на 60,51% и на 40,09% после начала лечения алирокумабом. При этом, у пациентов в возрасте от 50 до 59 лет зарегистрировано наиболее значимое снижение данного показателя на 64,35% с 6,9 [6,61; 6,98] ммоль/л до 2,46 [2,43; 2,63] ммоль/л ($p < 0,001$), в отличии от возрастной группы 60-69 лет, где ОХ в процессе исследования снизился на 58,29% с 6,45 [6,38; 6,72] ммоль/л до 2,69 [2,6; 2,75] ммоль/л ($p < 0,001$). Уровень ТГ у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа суммарно снизился с 2,33 [2,04; 2,54] ммоль/л до 1,18 [0,92; 1,4] ммоль/л ($p < 0,001$) на 49,35% и на 36,21% после начала лечения алирокумабом. При этом, у пациентов в возрасте 50-59 лет ТГ снизились на 51,64% с 2,44 [2,06; 2,56] ммоль/л до 1,18 [0,93; 1,43] ммоль/л ($p < 0,001$), а у пациентов в возрасте 60-69 лет – на 46,7% с 2,27 [1,95; 2,48] ммоль/л до 1,21 [0,84; 1,35] ммоль/л ($p < 0,001$). Концентрация ХС ЛПВП после окончания исследования у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа повысилась с 0,7 [0,63; 0,75] ммоль/л до 1,1 [1,02; 1,14] ммоль/л ($p < 0,001$) на 57,14% и на 48,65% после начала лечения алирокумабом. У пациентов более молодого возраста 50-59 уровень ХС ЛПВП повысился на 61,74% с 0,68 [0,64; 0,72] ммоль/л до 1,1 [1,05; 1,13] ($p < 0,001$), а у пациентов в возрасте от 60 до 69 лет этой же группы – на 49,3% с 0,71 [0,63; 0,76] ммоль/л до 1,06 [1,02; 1,14] ммоль/л ($p < 0,001$). ИА в группе больных ИБС с СД 2 типа суммарно снизился 84,14% с 8,7 [7,7; 9,5] Ед до 1,38 [1,3; 1,56] Ед ($p < 0,001$) и дополнительно на 71,78% после введения в терапию алирокумаба.

Уровень Аро-В у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа и возрасте 50-59 лет в процессе 12 месяцев применения алирокумаба снизился 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 Аро А1 у пациентов в возрасте 50-59 лет повысился 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 ($p < 0,001$) (рисунок 14, таблица 12).

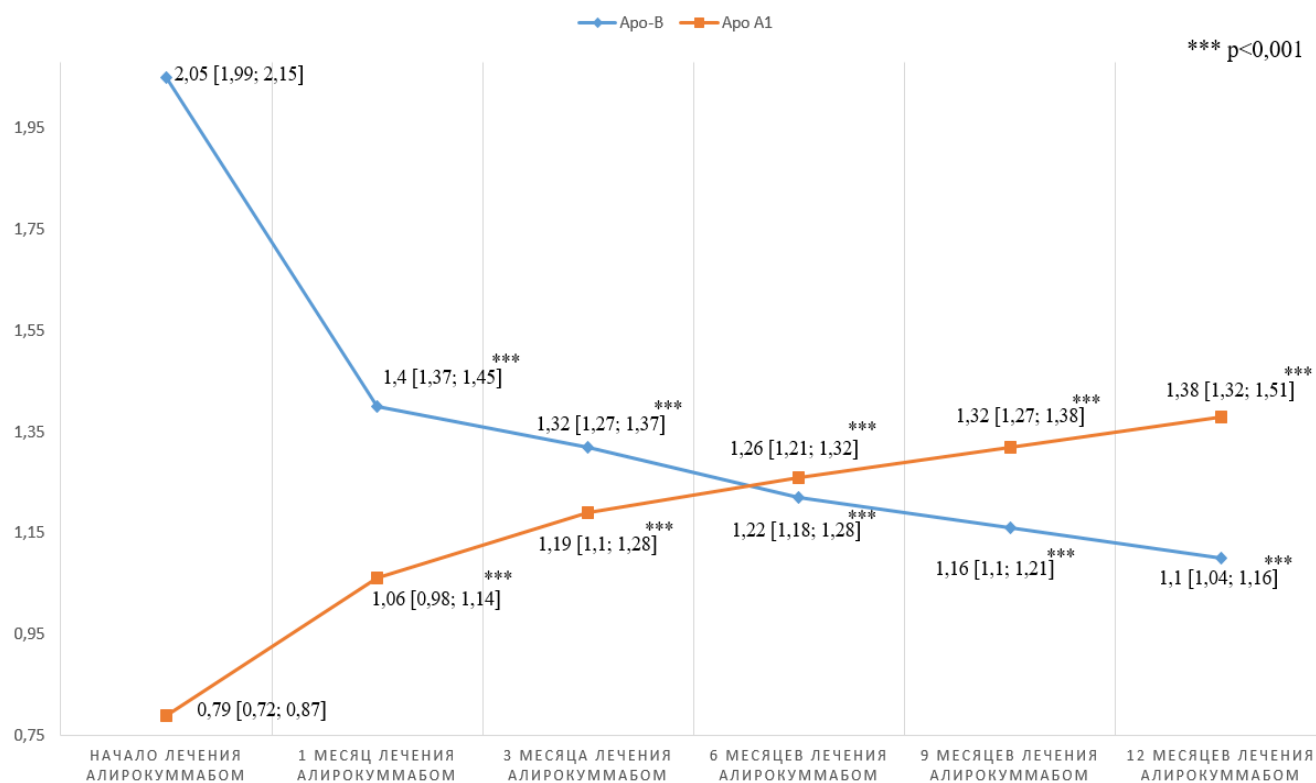


Рисунок 14 – Динамика изменения Апо-В и Апо А1 в процессе 12 месяцев применения алирокумаба в комбинации с гиполипидемической терапией у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа

Таблица 12 – Динамика изменения показателей транспортной системы липопротеинов у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа в процессе 12 месяцев применения алирокумаба в комбинации с гиполипидемической терапией в различных возрастных группах

Возрастные группы	Показатели	3 визит (начало лечения алирокумабом)	4 визит (1 месяц)		5 визит (3 месяца)		6 визит (6 месяцев)		7 визит (9 месяцев)		8 визит (12 месяцев)	
			Значение	p (3-4)	Значение	p (3-5)	Значение	p (3-6)	Значение	p (3-7)	Значение	p (3-8)
50-59 лет	Апо- В г/л	2,13 [2,01; 2,16]	1,42 [1,37; 1,46]	<0,001	1,33 [1,28; 1,39]	<0,001	1,22 [1,18; 1,28]	<0,001	1,16 [1,1; 1,21]	<0,001	1,07 [1,05; 1,18]	<0,001
	Апо А1 г/л	0,73 [0,72; 0,87]	1,07 [1,01; 1,15]	<0,001	1,2 [1,13; 1,27]	<0,001	1,28 [1,21; 1,35]	<0,001	1,33 [1,29; 1,39]	<0,001	1,4 [1,34; 1,53]	<0,001
60-69 лет	Апо- В г/л	2,01 [1,99; 2,07]	1,39 [1,36; 1,43]	<0,001	1,31 [1,26; 1,37]	<0,001	1,23 [1,19; 1,28]	<0,001	1,15 [1,14; 1,21]	<0,001	1,12 [1,04; 1,14]	<0,001

	Аро А1 г/л	0,8 [0,77; 0,85]	1,03 [0,97; 1,14]	<0,001	1,15 [1,09; 1,28]	<0,00 1	1,25 [1,21; 1,28]	<0,00 1	1,31 [1,27; 1,38]	<0,001	1,37 [1,31; 1,45]	<0,001
--	---------------	---------------------	-------------------------	--------	-------------------------	------------	----------------------	------------	-------------------------	--------	-------------------------	--------

После назначения алирокумаба в течении последующих 12 месяцев у всех пациентов оценивалась динамика изменения основного лабораторного параметра гликемии – HbA1c [137]. На 3-м визите уровень HbA1c у пациентов с ИБС составил 5,47 [5,26; 5,67] %, у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2 типа – 7,46 [6,84; 8,03] %, у пациентов с ИБС и ХБП IIIA-IIIБ стадии – 5,58 [5,4; 5,66] %. Первая и третья группы (без СД 2 типа) были сопоставимы по данному показателю ($p=0,14$) (рисунок 15).

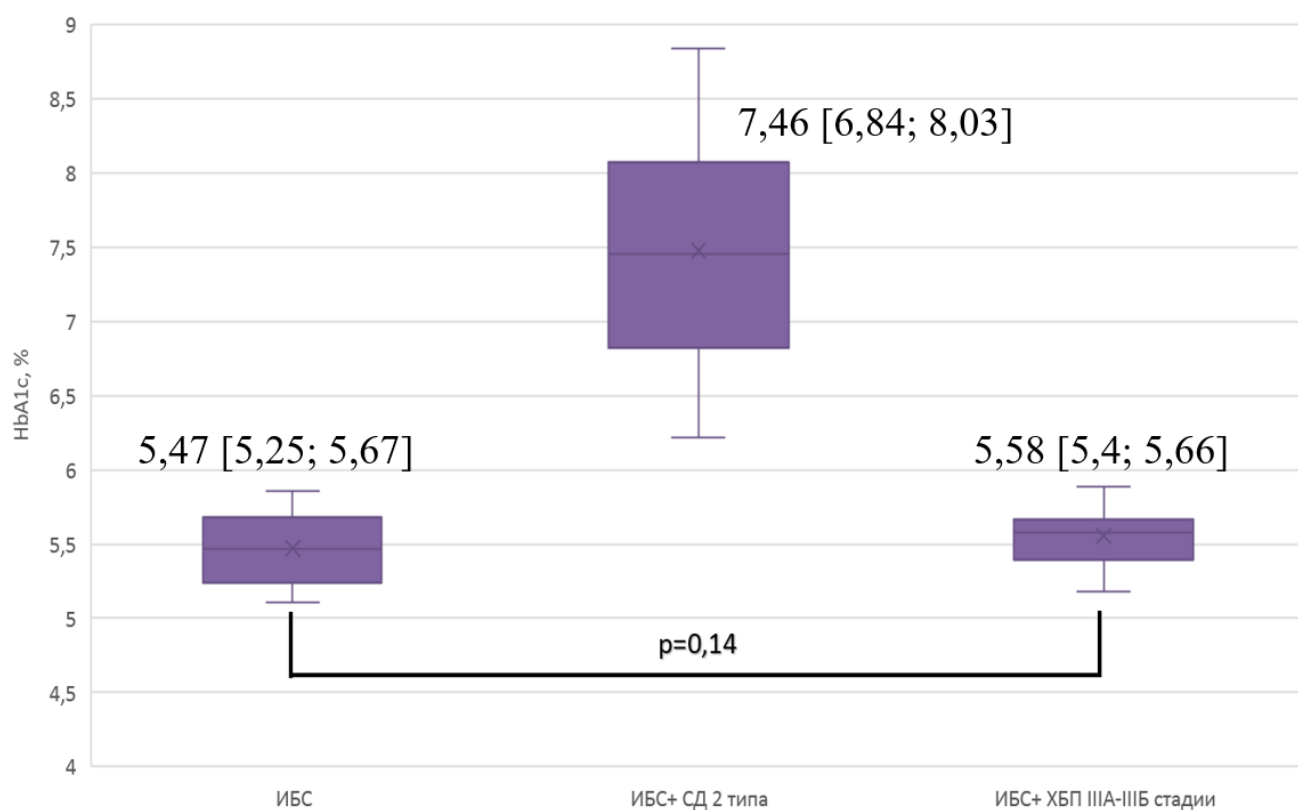


Рисунок 15 – Сравнение уровня HbA1c в исследуемых группах на момент начала лечения алирокумабом

После 12 месяцев лечения алирокумабом уровень HbA1c у пациентов только ИБС составил 5,52 [5,27; 5,66] % ($p=0,13$), у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2 типа – 7,74 [6,9; 7,91] % ($p=0,6$), у пациентов с ИБС и ХБП IIIA-IIIБ стадии – 5,59 [5,49; 5,71] % ($p=0,34$) (рисунок 16).

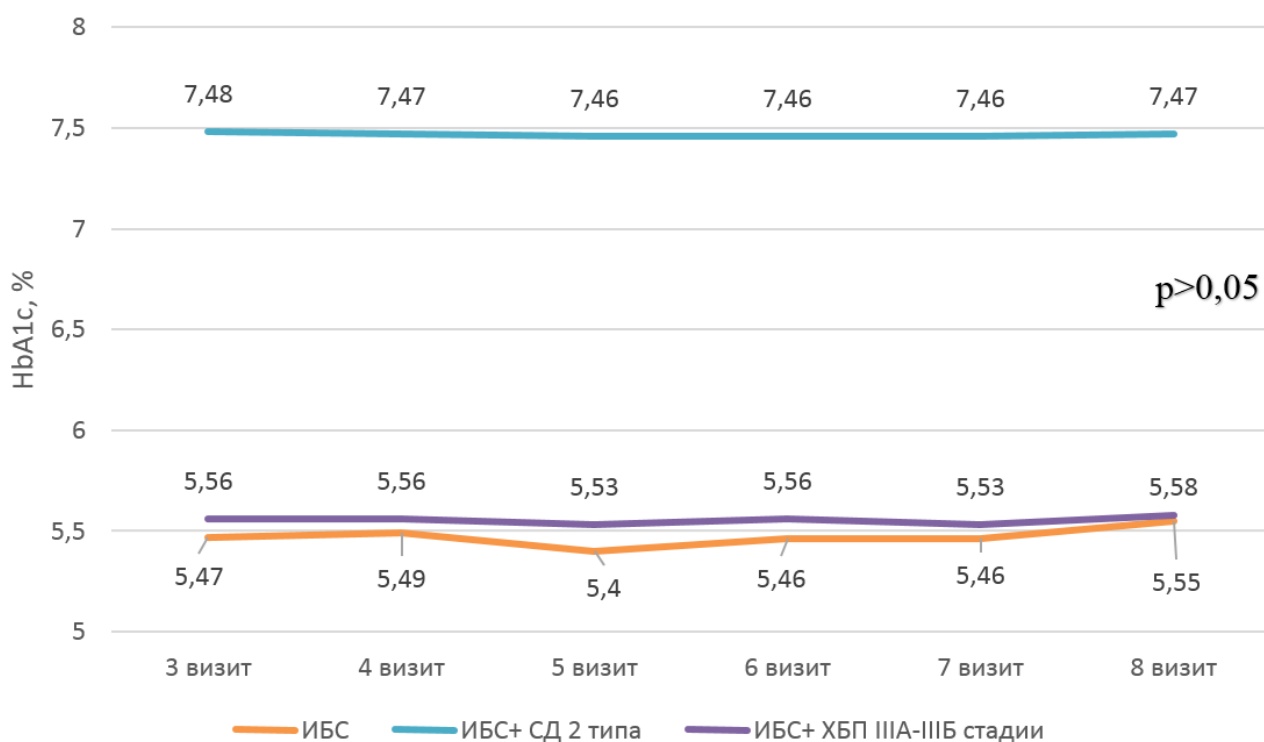


Рисунок 16 – Динамика изменения уровня HbA1c в процессе лечения алирокумабом в комбинации с гиполипидемической терапией на протяжении 12 месяцев в исследуемых группах

Таким образом выявлено, у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа в процессе применения алирокумаба на протяжении 12 месяцев удалось достичь статистически значимого изменения всех показателей липидного профиля. Наиболее сильный гиполипидемический эффект наблюдался у участников исследования в возрасте от 50 до 59 лет. Применение алирокумаба в течении 12 месяцев не вызвало статистически значимого изменения уровня HbA1c во всех исследуемых группах.

3.4 Возможности применения ингибиторов PCSK9 у больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-III B стадии

На момент скрининга концентрация ХС ЛПНП у больных из группы ИБС в сочетании с ХБП IIIA-III B стадии составила 4,59 [4,34; 4,74] ммоль/л. После 4-х недель приёма аторвастатина в дозе 80мг 1 р/д, на 2-м визите, уровень ХС ЛПНП у больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-III B стадии снизился 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 снижение дозы до 40 мг. На 3-м визите, после 4-х недель усиленной гиполипидемической терапии в виде комбинации аторвастатина с эзетимибом, уровень ХС ЛПНП у больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии дополнительно снизился на 14,07% и составил 2,32 [2,26; 2,39] ммоль/л ($p < 0,001$). В связи с не достижением целевых границ ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л в лечение на следующие 12 месяцев был добавлен алирокумаб. Дальнейшая динамика изменения уровня ХС ЛПНП и иных показателей липидного спектра в результате лекарственной коррекции алирокумабом у больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Динамика изменения показателей липидного профиля в процессе лечения алирокумабом в комбинации с гиполипидемической терапией на протяжении 12 месяцев у больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии (n=37)

Показатели	3 визит (начало лечения алирокумабом)	4 визит (1 месяц)		5 визит (3 месяца)		6 визит (6 месяцев)		7 визит (9 месяцев)		8 визит (12 месяцев)	
		Значение	p (3-4)	Значение	p (3-5)	Значение	p (3-6)	Значение	p (3-7)	Значение	p (3-8)
ОХ ммоль/л	4,38 [4,35; 4,45]	3,31 [3,25; 3,38]	<0,00 1	3,03 [3,01; 3,09]	<0,001	2,88 [2,83; 2,97]	<0,001	2,73 [2,65; 2,81]	<0,001	2,58 [2,47; 2,7]	<0,001
ХС ЛПНП ммоль/л	2,32 [2,26; 2,39]	1,56 [1,49; 1,62]	<0,00 1	1,46 [1,37; 1,53]	<0,001	1,36 [1,30; 1,43]	<0,001	1,28 [1,23; 1,39]	<0,001	1,24 [1,12; 1,36]	<0,001
ХС ЛПВП ммоль/л	0,72 [0,69; 0,78]	0,82 [0,75; 0,87]	<0,00 1	0,86 [0,83; 0,93]	<0,001	0,93 [0,88; 0,99]	<0,001	1,04 [0,99; 1,10]	<0,001	1,12 [1,03; 1,19]	<0,001
ТГ ммоль/л	1,69 [1,58; 2,01]	1,56 [1,41; 1,89]	<0,00 1	1,39 [1,26; 1,72]	<0,001	1,29 [1,08; 1,59]	<0,001	1,11 [0,97; 1,44]	<0,001	1,1 [0,91; 1,38]	<0,001

После окончания исследования 34 человека (91,89%) среди больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии достигли снижения концентрации ХС ЛПНП ниже целевого значения 1,4 ммоль/л (рисунок 17), окончательный уровень ХС ЛПНП уменьшился на 72,98% – с 4,59 [4,34; 4,74] ммоль/л до 1,24 [1,12; 1,36] ммоль/л ($p < 0,001$) и после начала лечения алирокумабом – на 46,55%.



Рисунок 17 – Достижение целевых диапазонов ХС ЛПНП у больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии после окончания исследования

Среди больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии, в возрасте 50-59 лет, уровень ХС ЛПНП в процессе проведения исследования снизился 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 (рисунок 18). Таким образом, наиболее сильный лекарственный ответ был получен в более молодой возрастной группе.

Особенности динамики изменения показателей липидного профиля у больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии в возрасте от 50 до 59 лет и 60-69 лет в процессе лечения алирокумабом представлены в таблице 14 и таблице 15.

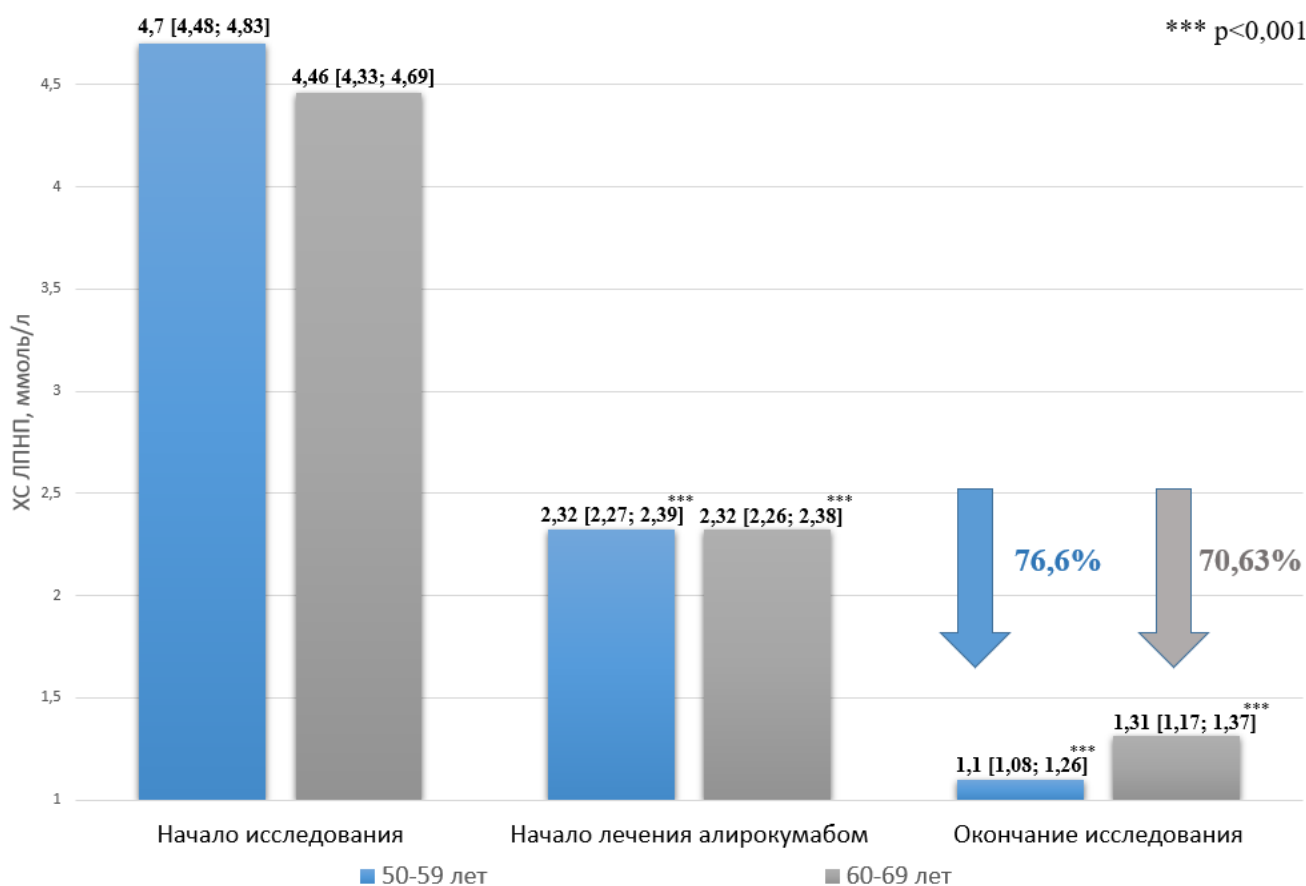


Рисунок 18 – Динамика изменения уровня ХС ЛПНП в процессе лечения алирокумабом в комбинации с гиполипидемической терапией на протяжении 12 месяцев у больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии в различных возрастных группах

Таблица 14 – Динамика изменения показателей липидного профиля в процессе лечения алирокумабом в комбинации с гиполипидемической терапией на протяжении 12 месяцев у больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии в возрасте 50-59 лет (n=17)

Показатели	3 визит (начало лечения алирокумабом)	4 визит (1 месяц)		5 визит (3 месяца)		6 визит (6 месяцев)		7 визит (9 месяцев)		8 визит (12 месяцев)	
		Значение	р (3-4)	Значение	р (3-5)	Значение	р (3-6)	Значение	р (3-7)	Значение	р (3-8)
ОХ ммоль/л	4,37 [4,34; 4,42]	3,28 [3,25; 3,33]	<0,00 1	3,02 [2,97; 3,07]	<0,00 1	2,84 [2,81; 2,94]	<0,001	2,73 [2,6; 2,76]	<0,001	2,49 [2,47; 2,62]	<0,001
ХС ЛПНП ммоль/л	2,32 [2,27; 2,39]	1,56 [1,48; 1,6]	<0,00 1	1,44 [1,42; 1,53]	<0,00 1	1,37 [1,32; 1,44]	<0,001	1,25 [1,22; 1,38]	<0,001	1,1 [1,08; 1,26]	<0,001
ХС ЛПВП ммоль/л	0,72 [0,7; 0,75]	0,79 [0,74; 0,84]	<0,00 1	0,84 [0,83; 0,88]	<0,00 1	0,93 [0,86; 0,94]	<0,001	1,03 [0,96; 1,05]	<0,001	1,19 [1,03; 1,2]	<0,001

ТГ ММОЛЬ/Л	1,65 [1,48; 2,01]	1,49 [1,29; 1,88]	<0,00 1	1,35 [1,12; 1,71]	<0,00 1	1,21 [1; 1,56]	<0,001	1,04 [0,93; 1,43]	<0,001	1,07 [0,86; 1,34]	<0,001
---------------	-------------------	-------------------------	------------	-------------------------	------------	-------------------	--------	-------------------------	--------	-------------------------	--------

Таблица 15 – Динамика изменения показателей липидного профиля в процессе лечения алирокумабом в комбинации с гиполипидемической терапией на протяжении 12 месяцев у больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии в возрасте 60-69 лет (n=20)

Показатели	3 визит (начало лечения алирокумабом)	4 визит (1 месяц)		5 визит (3 месяца)		6 визит (6 месяцев)		7 визит (9 месяцев)		8 визит (12 месяцев)	
		Значение	p (3-4)	Значение	p (3-5)	Значение	p (3-6)	Значение	p (3-7)	Значение	p (3-8)
ОХ ммоль/л	4,4 [4,35; 4,46]	3,32 [3,3; 3,38]	<0,00 1	3,05 [3,01; 3,11]	<0,00 1	2,91 [2,84; 2,98]	<0,001	2,73 [2,68; 2,81]	<0,001	2,67 [2,52; 2,73]	<0,001
ХС ЛПНП ммоль/л	2,32 [2,26; 2,38]	1,56 [1,51; 1,62]	<0,00 1	1,47 [1,37; 1,52]	<0,00 1	1,36 [1,3; 1,42]	<0,001	1,33 [1,26; 1,4]	<0,001	1,31 [1,17; 1,37]	<0,001
ХС ЛПВП ммоль/л	0,73 [0,69; 0,8]	0,84 [0,78; 0,9]	<0,00 1	0,88 [0,83; 0,96]	<0,00 1	0,95 [0,92; 1,01]	<0,001	1,05 [1,03; 1,12]	<0,001	1,12 [1,05; 1,18]	<0,001

ТГ ММОЛЬ/Л	1,76 [1,59; 2,1]	1,64 [1,44; 1,9]	<0,00 1	1,44 [1,29; 1,74]	<0,00 1	1,38 [1,14; 1,6]	<0,001	1,21 [1,01; 1,45]	<0,001	1,13 [0,93; 1,39]	<0,001
---------------	------------------	------------------------	------------	-------------------------	------------	------------------------	--------	-------------------------	--------	-------------------------	--------

Уровень ОХ у больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии суммарно снизился с 6,59 [6,35; 6,81] ммоль/л до 2,58 [2,47; 2,70] ммоль/л ($p < 0,001$) на 60,85% и на 41,1% после начала лечения алирокумабом. При этом, у пациентов в возрасте от 50 до 59 лет зарегистрировано наиболее выраженное снижение данного показателя на 63,11% с 6,75 [6,55; 6,81] ммоль/л до 2,49 [2,47; 2,62] ммоль/л ($p < 0,001$), в отличие от возрастной группы 60-69 лет, где ОХ в процессе исследования снизился на 58,15% с 6,38 [6,29; 6,81] ммоль/л до 2,67 [2,52; 2,73] ммоль/л ($p < 0,001$). Уровень ТГ у больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии суммарно снизился с 2,23 [1,70; 2,38] ммоль/л до 1,1 [0,91; 1,38] ммоль ($p < 0,001$) на 50,67% и на 34,91% после начала лечения алирокумабом. При этом, у пациентов в возрасте 50-59 лет ТГ снизились на 53,27% с 2,29 [1,67; 2,42] ммоль/л до 1,07 [0,86; 1,34] ммоль/л ($p < 0,001$), а у пациентов в возрасте от 60 до 69 лет – на 46,19% с 2,1 [1,75; 2,33] ммоль/л до 1,13 [0,93; 1,39] ммоль/л ($p < 0,001$). Концентрация ХС ЛПВП после окончания исследования у больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии повысилась с 0,7 [0,64; 0,73] ммоль/л до 1,12 [1,03; 1,19] ммоль/л ($p < 0,001$) на 60% и на 55,55% после начала лечения алирокумабом. У пациентов более молодого возраста (50-59 лет), в группе больных с почечной дисфункцией, уровень ХС ЛПВП повысился на 70% с 0,7 [0,64; 0,72] ммоль/л до 1,19 [1,03; 1,2] ммоль/л ($p < 0,001$), а у пациентов в возрасте от 60 до 69 лет – на 57,75% с 0,71 [0,63; 0,77] ммоль/л до 1,12 [1,05; 1,18] ммоль/л ($p < 0,001$). ИА в группе больных ИБС с ХБП IIIA-IIIБ стадии суммарно снизился на 84,75% с 8,59 [7,85; 9,33] Ед до 1,31 [1,19; 1,47] Ед ($p < 0,001$) и дополнительно на 74,21% после начала лечения алирокумабом.

Уровень Аро-В у больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии и возрасте 50-59 лет в процессе 12 месяцев применения алирокумаба снизился 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 Аро А1 у пациентов страдающих ИБС и нарушением функции почек в возрасте 50-59 лет повысился 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 ($p < 0,001$) (рисунок 19, таблица 16).

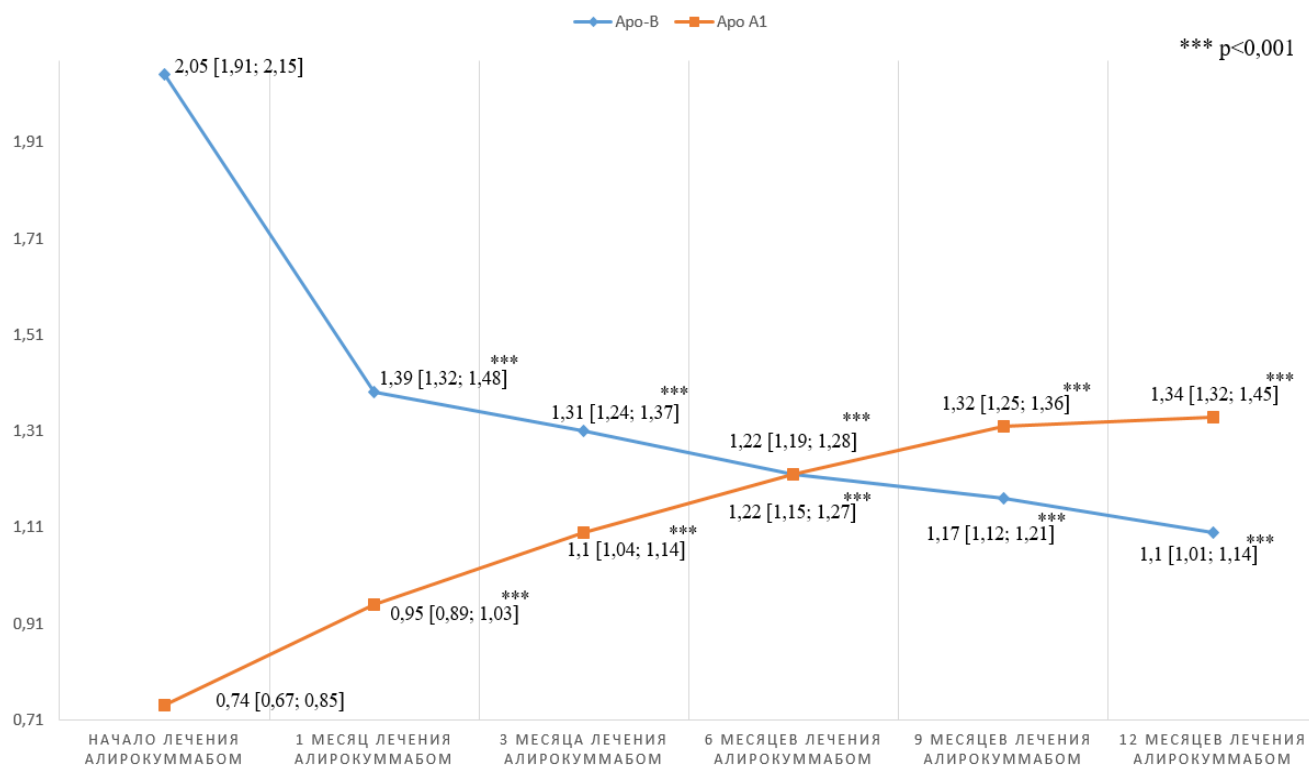


Рисунок 19 – Динамика изменения Апо-В и Апо А1 в процессе 12 месяцев применения алирокумаба в комбинации с гиполипидемической терапией у пациентов с ИБС и ХБП IIIA-IIIБ стадии

Таблица 16 – Динамика изменения показателей транспортной системы липопротеинов у больных ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии в процессе 12 месяцев применения алирокумаба в комбинации с гиполипидемической терапией в различных возрастных группах

Возрастные группы	Показатели	3 визит (начало лечения алирокумабом)	4 визит (1 месяц)		5 визит (3 месяца)		6 визит (6 месяцев)		7 визит (9 месяцев)		8 визит (12 месяцев)	
			Значение	p (3-4)	Значение	p (3-5)	Значение	p (3-6)	Значение	p (3-7)	Значение	p (3-8)
50-59 лет	Апо- В г/л	2,1 [2,05; 2,18]	1,42 [1,38; 1,57]	<0,001	1,37 [1,27; 1,43]	<0,001	1,27 [1,22; 1,31]	<0,001	1,19 [1,17; 1,25]	<0,001	1,01 [0,97; 1,18]	<0,001
	Апо А1 г/л	0,68 [0,65; 0,86]	0,95 [0,93; 0,99]	<0,001	1,09 [1,04; 1,12]	<0,001	1,21 [1,14; 1,24]	<0,001	1,33 [1,25; 1,36]	<0,001	1,36 [1,34; 1,43]	<0,001
60-69 лет	Апо- В г/л	1,92 [1,89; 2,12]	1,36 [1,32; 1,45]	<0,001	1,28 [1,24; 1,32]	<0,001	1,21 [1,17; 1,26]	<0,001	1,14 [1,11; 1,19]	<0,001	1,1 [1,04; 1,12]	<0,001

	Аро А1 г/л	0,75 [0,7; 0,85]	0,94 [0,89; 1,03]	<0,001	1,12 [1,05; 1,15]	<0,001	1,25 [1,17; 1,28]	<0,001	1,32 [1,27; 1,34]	<0,001	1,33 [1,32; 1,46]	<0,001
--	---------------	---------------------	-------------------------	--------	-------------------------	--------	-------------------------	--------	-------------------------	--------	-------------------------	--------

В процессе проведения настоящего исследования у всех участников проводился контроль СКФ начиная с 3-го визита и продолжался в течении 12 месяцев лечения алирокумабом. СКФ рассчитывалась по стандартной формуле СКД-ЕРІ. На момент начала лечения алирокумабом СКФ в группе больных только ИБС составила 70 [65,5; 75] мл/мин/1,73м², в группе больных ИБС в сочетании с СД 2 типа – 69,5 [63,25; 75] мл/мин/1,73м², в группе больных ИБС в сочетании с почечной дисфункцией – 45 [38; 54] мл/мин/1,73м² (рисунок 20). Первая и вторая группа были сопоставимы по данному показателю (p=0,41).

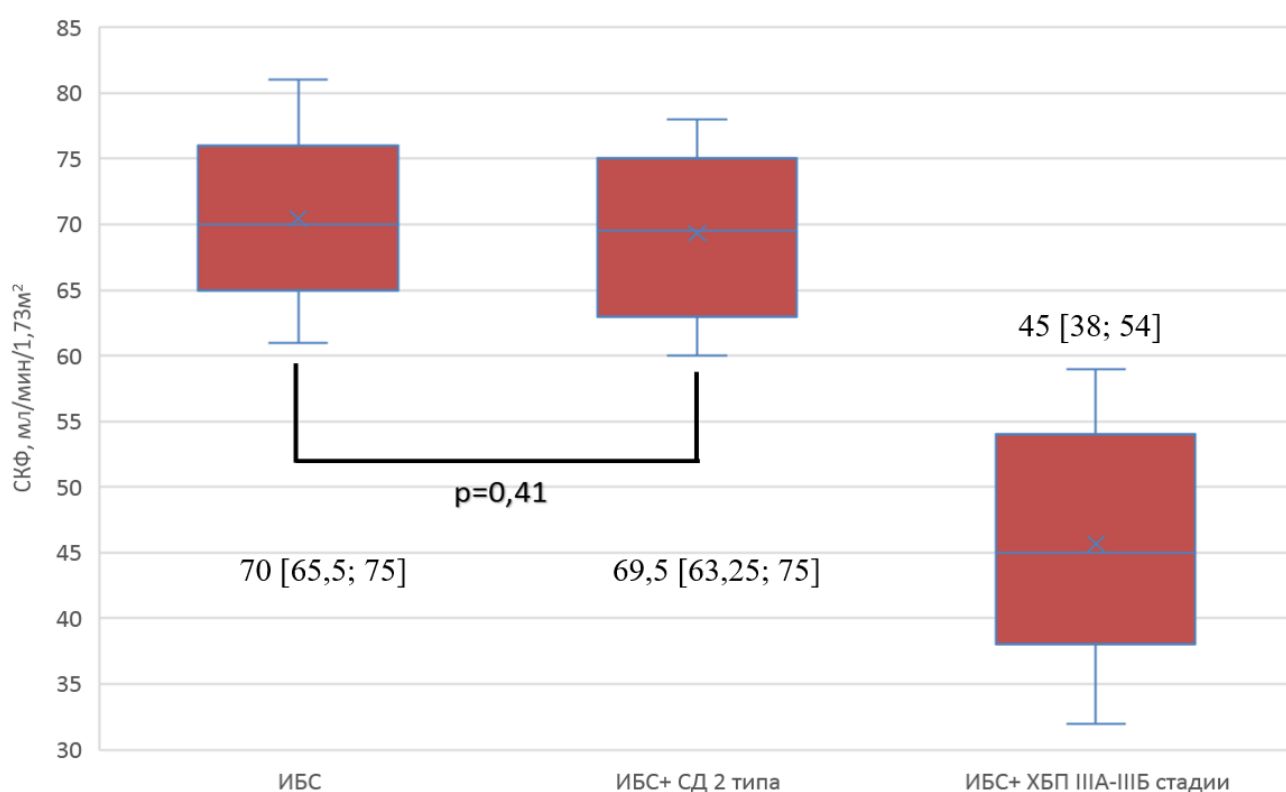


Рисунок 20 – Сравнение СКФ в исследуемых группах на момент начала лечения алирокумабом

После окончания исследования СКФ у пациентов с ИБС составила 71 [66; 73,5] мл/мин/1,73м² (p=0,45), у пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2 типа – 70 [63; 75] мл/мин/1,73м² (p=0,33), у пациентов с нарушением функции почек – 47 [41; 53] мл/мин/1,73м² (p=0,13) (рисунок 21).

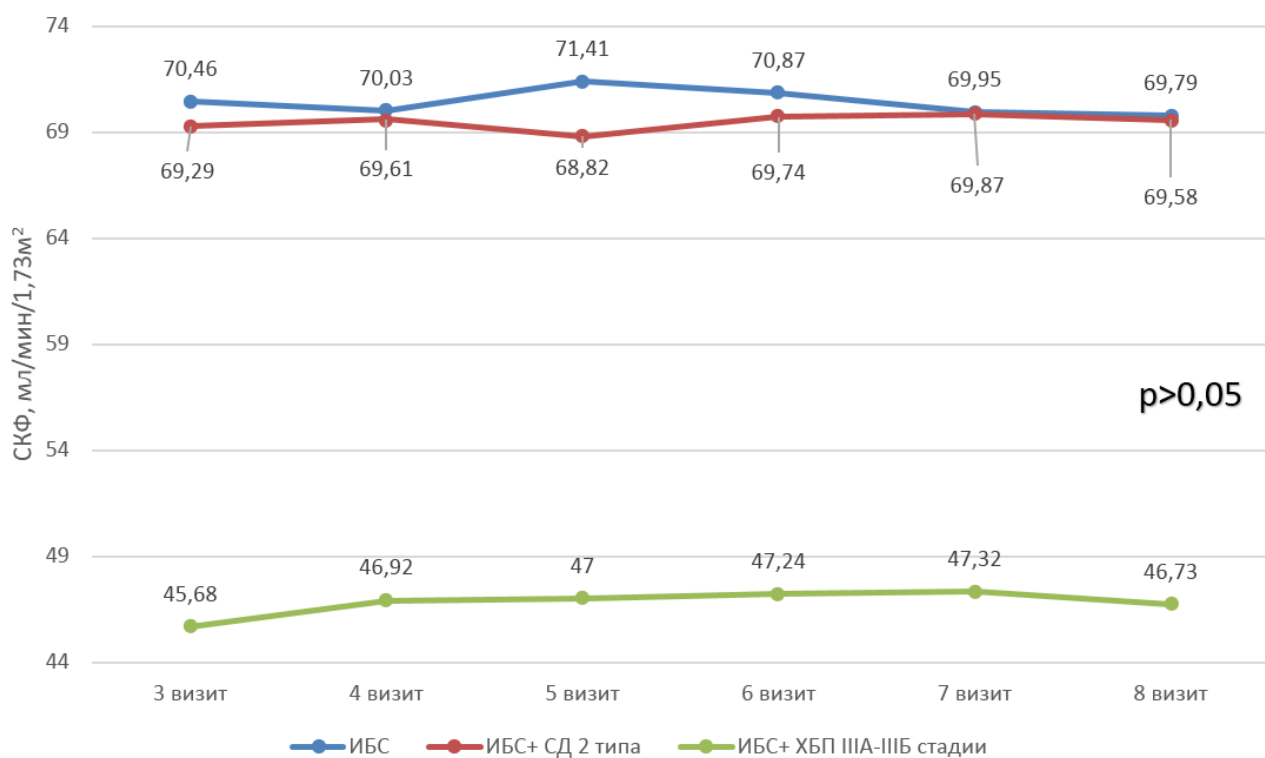


Рисунок 21 – динамика изменения СКФ в процессе лечения алирокумабом в комбинации с гиполипидемической терапией на протяжении 12 месяцев в исследуемых группах

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 17.

Таблица 17 – 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				+	+

3.5 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, ЧКВ/ АКШ в анамнезе, фибрилляция предсердий, атеросклероз периферических артерий, наличие отягощенного сердечно-сосудистого семейного анамнеза, наличие СД 2 типа, наличие почечной дисфункции (ХБП ША-ШБ стадии). Результаты представлены в таблице 18.

Проведение анализа было затруднено в связи с низкой статистической силой исследования (всего 6 пациентов против 108 из всей выборки не достигли целевых концентраций ХС ЛПНП), в результате чего расчет ОШ для некоторых факторов был невозможен в связи с их наличием или отсутствием у всех 6 пациентов, таких как привычка курения, АГ, ЧКВ/ АКШ, ОНМК. Тем не менее, 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 ($\chi^2=0,37$), ЧКВ/ АКШ ($\chi^2=0,16$), фибрилляцией предсердий ($\chi^2=0,35$), СД 2 типа ($\chi^2=1,0$), ХБП ША-ШБ стадии ($\chi^2=0,35$) (рисунок 22).

Таблица 18 – Факторы, ассоциированные с не достижением целевых значений ХС ЛПНП по данным однофакторной логистической регрессии

Показатель	ОШ (95% ДИ)	p- значение
Возраст 60-69 лет	0,52 (0,09–2,95)	0,68
Курение	Infinity*	0,58
АГ	Infinity*	1,0
Ожирение 1-2 степени	2,94 (0,33–26,08)	0,41
Злоупотребление алкоголем	10,43 (1,18-92,68)	0,02
ПИКС	7,27 (0,82–64,41)	0,08
ОНМК	Infinity*	1,0
ЧКВ/ АКШ	4,31 (0,49–38,14)	0,22
ФП	2,18 (0,42–11,34)	0,39
Отягощенная наследственность по ССЗ	15,77 (1,76-141,17)	0,005
Атеросклероз периферических артерий	1,19 (0,21–6,81)	1,0
СД 2 типа	1,0 (0,17–5,7)	1,0
ХБП 3А-3Б стадии	2,18 (0,42–11,34)	0,39

* невозможность расчета показателя в связи с отсутствием случаев в одном из исходов (достижение/ не достижение целевых значений ХС ЛПНП)

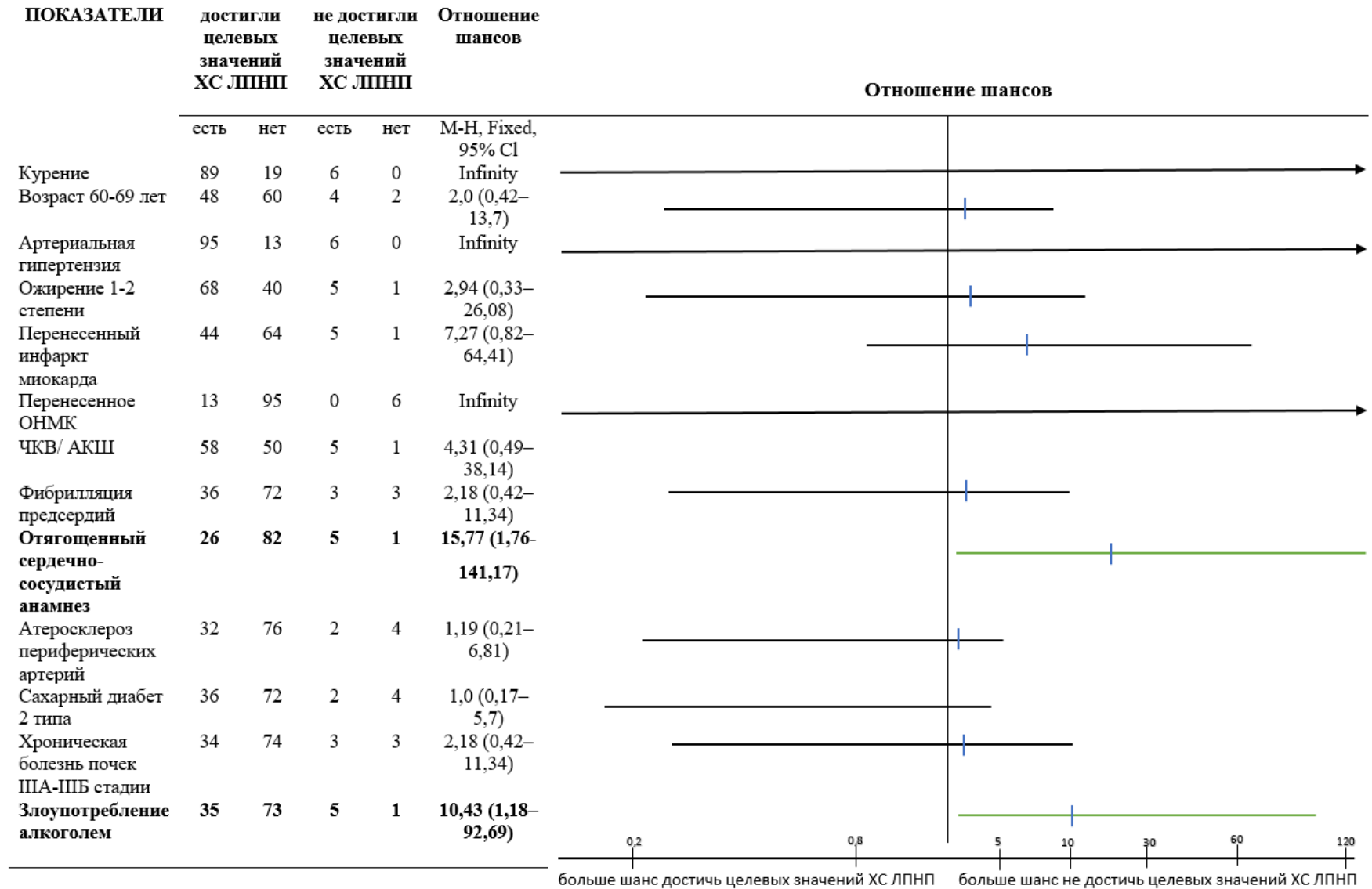


Рисунок 22 – Отношение шансов показателей, ассоциированных с достижением (не достижением) целевых концентраций ХС ЛПНП

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

На сегодняшний день одним из наиболее информативных инструментальных неинвазивных маркеров верификации и прогрессирования атеросклероза является определение ТКИМ ОСА [33]. 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 снизилось 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% (рисунок 23).

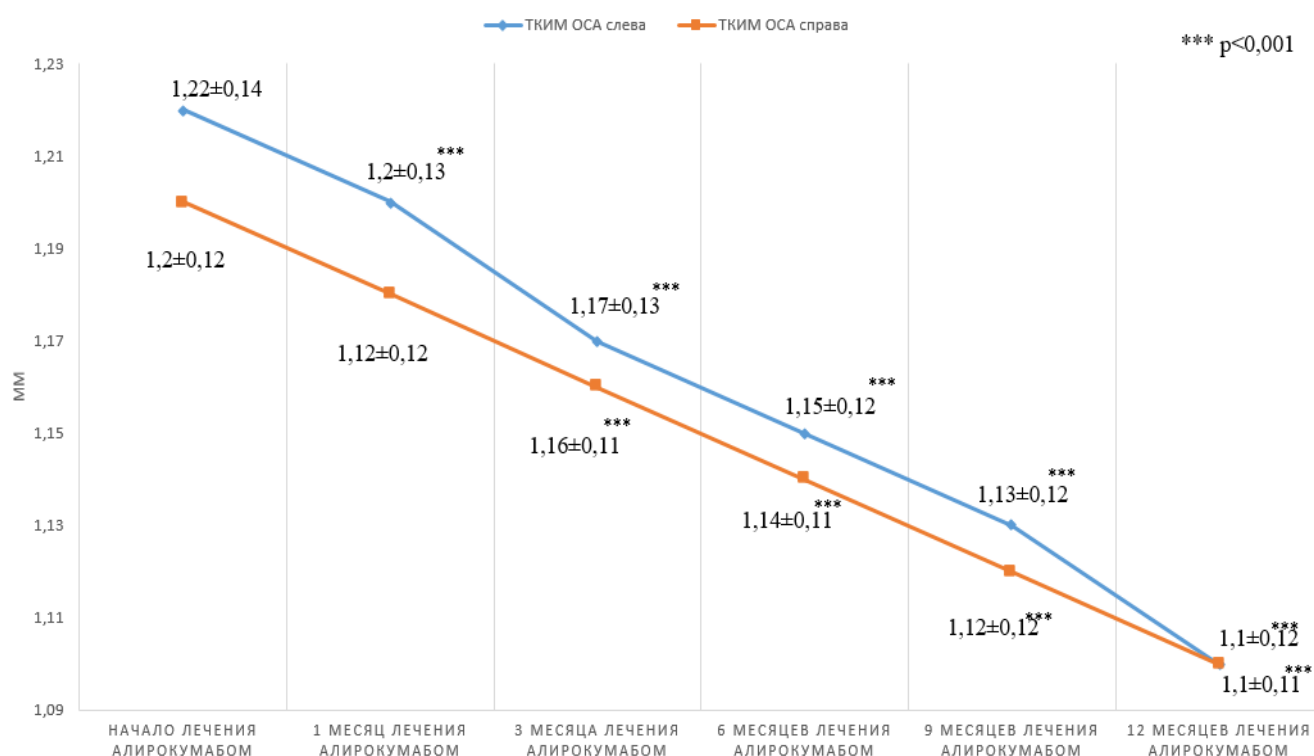


Рисунок 23 – Динамика изменения ТКИМ ОСА слева и справа в процессе 12 месяцев применения алирокумаба в комбинации с гиполипидемической терапией среди всех участников исследования

У пациентов в возрасте от 50 до 59 лет, среди больных ИБС, ТКИМ ОСА слева в процессе проведения исследования на снизилась 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 снизилась 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 снизилась 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 уменьшилась 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 ША-ШБ стадии в возрасте 50-59 лет в процессе 12 месяцев лечения алирокумабом ТКИМ ОСА слева уменьшилась 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 уменьшилась 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 ($p < 0,001$).

Динамика изменения ТКИМ ОСА с 2-х сторон среди всех участников исследования в различных возрастных группах представлена в таблице 19.

Таблица 19 – Динамика изменения ТКИМ ОСА с 2-х сторон среди всех участников исследования в процессе лечения алирокумабом в комбинации с гиполипидемической терапией на протяжении 12 месяцев в различных возрастных группах

Возрастные группы	Показатели	3 визит (начало лечения алирокумабом)	4 визит (1 месяц)		5 визит (3 месяца)		6 визит (6 месяцев)		7 визит (9 месяцев)		8 визит (12 месяцев)	
			Значение	р (3-4)	Значение	р (3-5)	Значение	р (3-6)	Значение	р (3-7)	Значение	р (3-8)
50-59 лет	ТКИМ ОСА слева, мм	1,23±0,14	1,2±0,13	<0,001	1,17±0,13	<0,001	1,15±0,12	<0,001	1,13±0,12	<0,001	1,1±0,13	<0,001
	ТКИМ ОСА справа, мм	1,21±0,12	1,18±0,12	<0,001	1,16±0,11	<0,001	1,14±0,11	<0,001	1,13±0,13	<0,001	1,1±0,11	<0,001
60-69 лет	ТКИМ ОСА слева, мм	1,22±0,13	1,2±0,13	<0,001	1,17±0,12	<0,001	1,15±0,12	<0,001	1,13±0,12	<0,001	1,11±0,12	<0,001
	ТКИМ ОСА справа, мм	1,2±0,12	1,18±0,12	<0,001	1,16±0,11	<0,001	1,14±0,11	<0,001	1,12±0,11	<0,001	1,1±0,11	<0,001

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.

3.7 Влияние ингибиторов PCSK9 на гормональный статус участников исследования

В процессе проведения исследования проводился лабораторный контроль эндогенного антиатеросклеротического фактора – эстрадиола плазмы крови [40, 131, 95, 149, 118], 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 ША-ШБ стадии – 140 [56; 180] пмоль/л (рисунок 24). 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.

Динамика изменения уровня эстрадиола плазмы крови на всех визитах в исследуемых группах представлена в таблице 20.

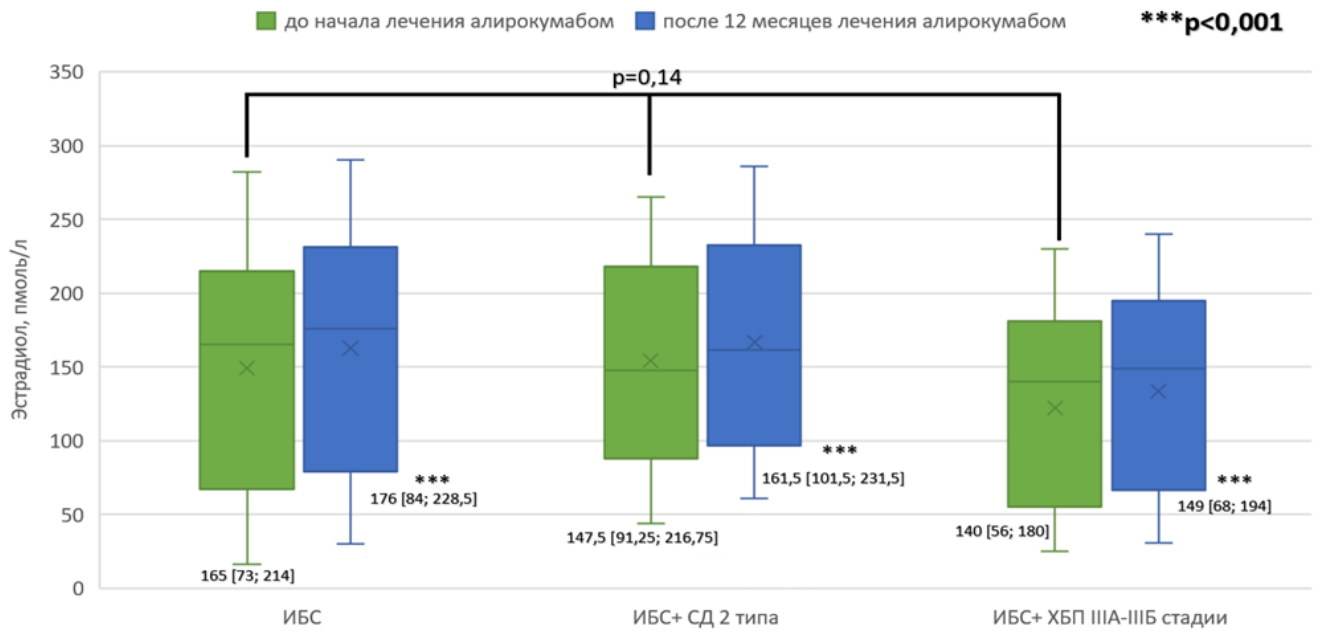


Рисунок 24 – Динамика изменения значений эстрадиола в процессе лечения алирокумабом в комбинации с гиполипидемической терапией на протяжении 12 месяцев в исследуемых группах

Таблица 20 – динамика изменения уровня эстрадиола плазмы крови в процессе лечения алирокумабом в комбинации с гиполипидемической терапией на протяжении 12 месяцев в исследуемых группах

Исследуемые группы	Показатели	3 визит (начало лечения алирокумабом)	4 визит (1 месяц)		5 визит (3 месяца)		6 визит (6 месяцев)		7 визит (9 месяцев)		8 визит (12 месяцев)	
			Значение	p (3-4)	Значение	p (3-5)	Значение	p (3-6)	Значение	p (3-7)	Значение	p (3-8)
ИБС	Эстрадиол пмоль/л	165 [73; 214]	169 [78; 225]	<0,001	173 [76; 227]	<0,001	177 [80,5; 227,5]	<0,001	181 [84,5; 236,5]	<0,001	176 [84; 228,5]	<0,001
ИБС+ СД 2 типа	Эстрадиол пмоль/л	147,5 [91,25; 216,75]	152 [93,25; 224]	<0,001	154 [93,75; 222,75]	<0,001	155 [96; 230]	<0,001	159 [98,75; 228,75]	<0,001	161,5 [101,5; 231,5]	<0,001
ИБС+ ХБП ША-ШБ стадии	Эстрадиол пмоль/л	140 [56; 180]	141 [60; 189]	<0,001	145 [62; 190]	<0,001	149 [63; 187]	<0,001	146 [67; 191]	<0,001	149 [68; 194]	<0,001

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 24).

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.

3.8 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 21, рисунки 25-27). 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 21 – 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, Апо-В г/л 50-59 лет	0,78	<0,001	0,85	<0,001	0,83	<0,001
ХС ЛПНП ммоль/л, Апо-В г/л 60-69 лет	0,7	<0,001	0,74	<0,001	0,71	<0,001
ХС ЛПВП ммоль/л, Апо А1 г/л 50-59 лет	0,81	<0,001	0,82	<0,001	0,85	<0,001
ХС ЛПВП ммоль/л, Апо А1 г/л 60-69 лет	0,63	<0,001	0,72	<0,001	0,77	<0,001

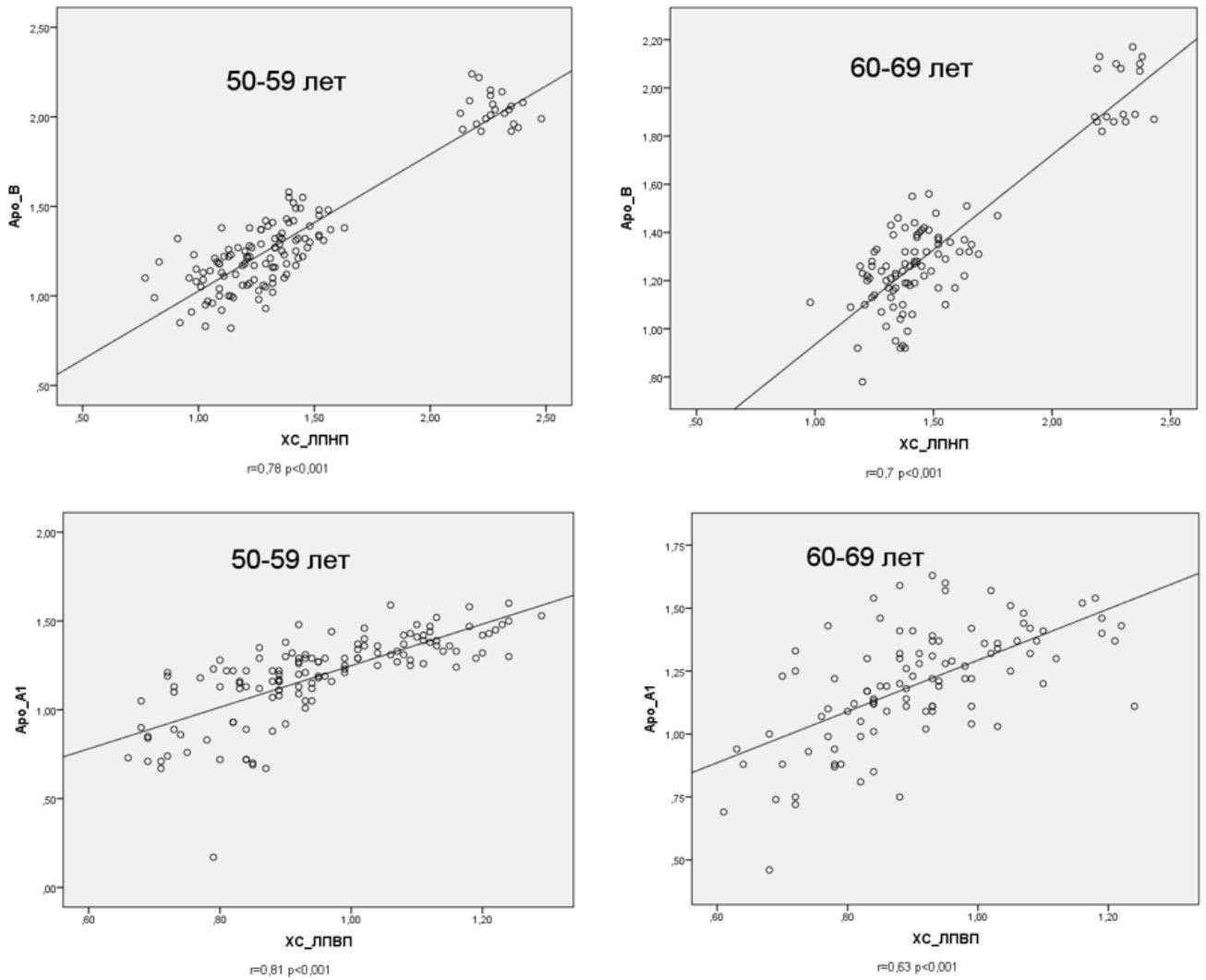


Рисунок 25 – Корреляционный анализ взаимосвязи липопротеидов и их транспортных белков в группе больных ИБС с дифференциацией по возрасту в процессе 12 месяцев применения алирокумаба в комбинации с гиполипидемической терапией

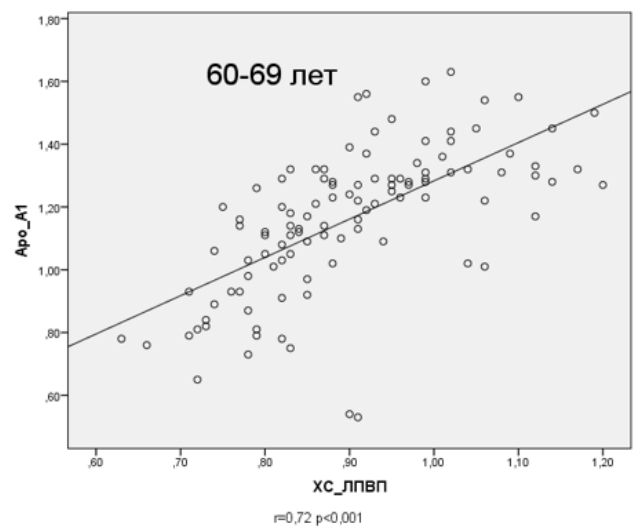
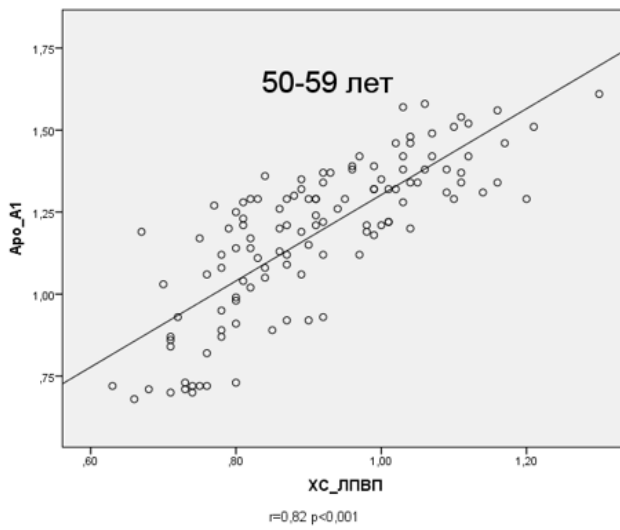
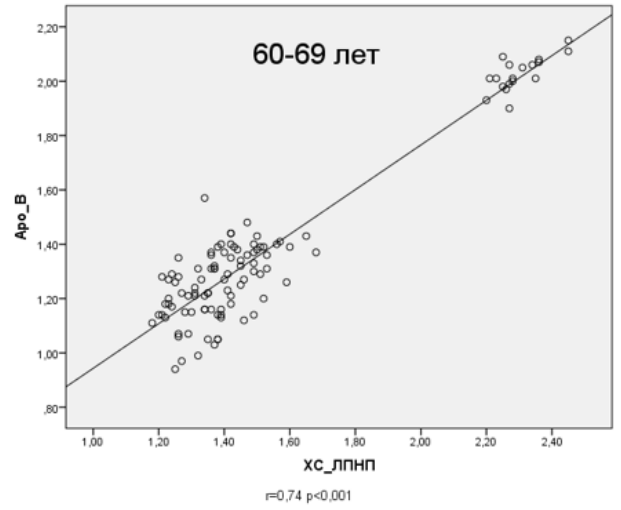
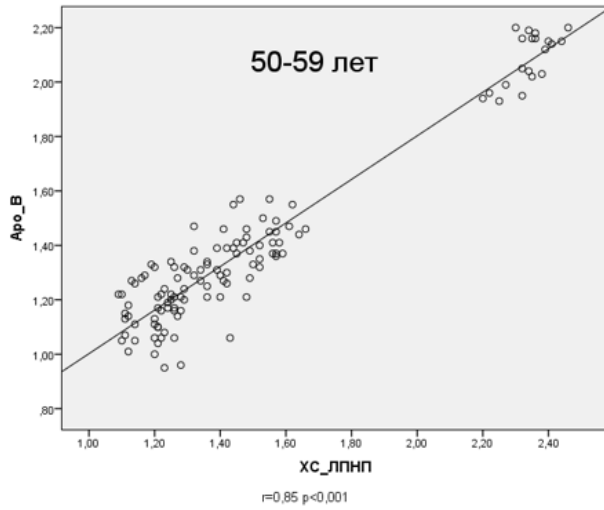


Рисунок 26 – Корреляционный анализ взаимосвязи липопропротеидов и их транспортных белков в группе больных ИБС в сочетании с СД 2 типа с дифференциацией по возрасту в процессе 12 месяцев применения алирокумаба в комбинации с гиполипидемической терапией

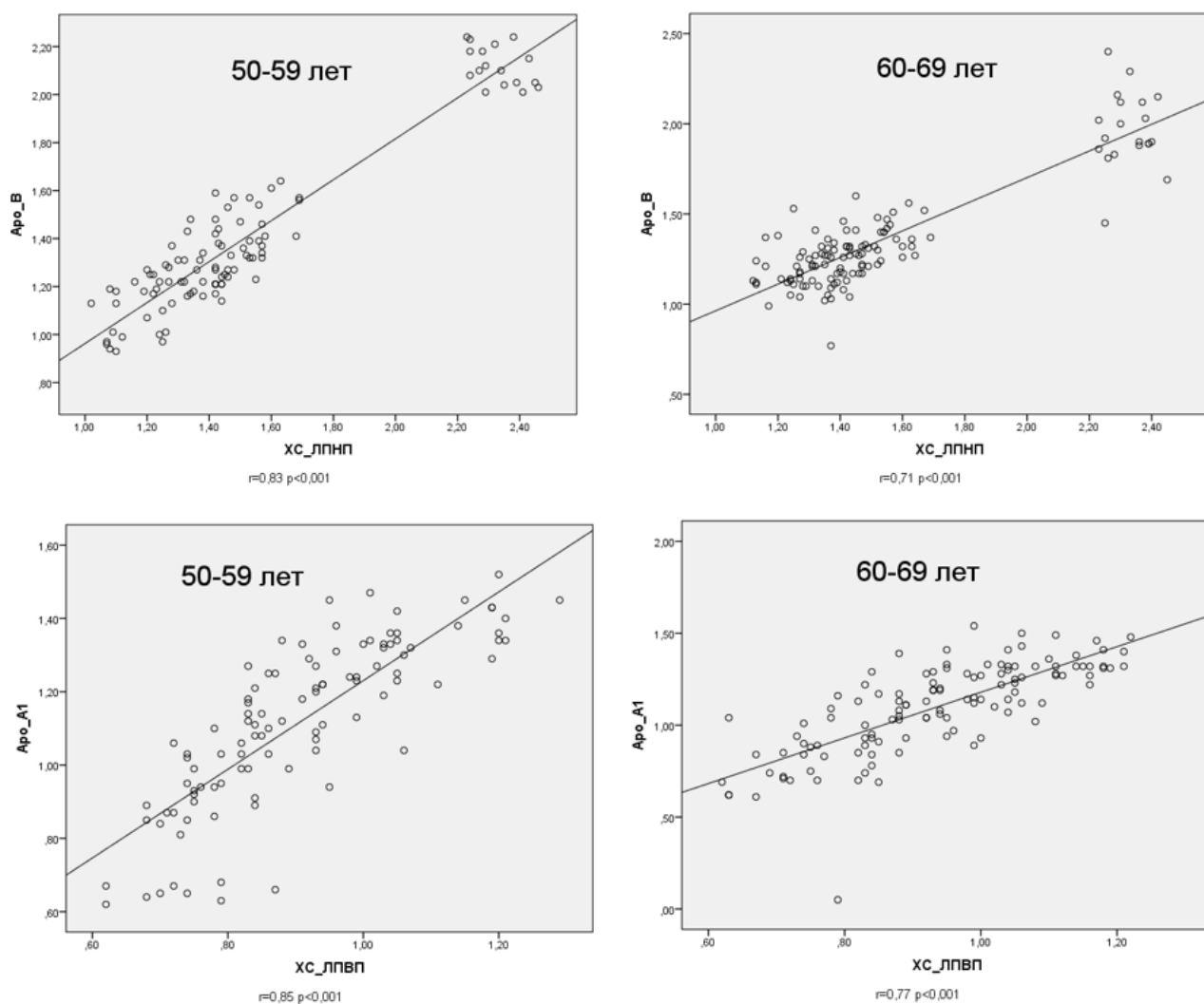


Рисунок 27 – Корреляционный анализ взаимосвязи липопротеидов и их транспортных белков в группе больных ИБС в сочетании с ХБА IIIA-IIIБ стадии с дифференциацией по возрасту в процессе 12 месяцев применения алирокумаба в комбинации с гиполипидемической терапией

При оценке корреляционных взаимоотношений между изменением параметров липид-транспортной системы была выявлена сильная взаимосвязь между изменением уровня XС ЛПНП и Apo-B и XС 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 XС ЛПНП /Apo-B и XС ЛПВП /Apo A1 во всех изучаемых группах.

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.

Клинический пример №1

Больной А., 63 года, госпитализирован в кардиологическое отделение ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н.» бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на давящие жгучие боли за грудиной с иррадиацией в верхнюю челюсть и левую верхнюю конечность распространяющиеся до 4-5 пальца левой кисти сопровождающиеся смешанной одышкой усиливающиеся при незначительной физической нагрузке, головокружение, общую слабость. Данные симптомы отмечает в течении 5 суток. Ранее, длительное время не обращался за медицинской помощью, постоянно лекарственные препараты не принимает.

В течении последних 5 лет отмечает клиническую картину стабильной стенокардии напряжения с повышением функционального класса в динамике, в течении 13 лет страдает АГ с повышением АД до 220/140 мм ртст, АД не контролирует, в течении 2-х лет отмечает не регулярный ритм сердца. Вредные привычки: курит на протяжении 30 лет 1-1,5 пачки/сутки. Наследственность: отец умер от ОИМ в 45 лет, мать – АГ с 45 лет, ОНМК в 65 лет, СД 2 типа инсулиннезависимый с 61 года.

Данные объективного осмотра на момент поступления в стационар: состояние средней степени тяжести, t тела 36.6С, сознание ясное, кожные покровы обычной окраски, отеков нет. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений: 15 в минуту, St O₂ 98%. Тоны сердца приглушены, при топографической перкуссии границы сердца расширены, при аускультации: ритм не правильный, грубый шум в 1-й точке аускультации, ЧСС: 55/мин, АД: 125/65 мм ртутного столба на двух руках.

Результаты лабораторных исследований: общий анализ крови (лейкоциты- $13,9 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов- 21 мм/ч, остальное- без особенностей), лабораторные маркеры некроза миокарда (тропонин I- 2,8 нг/л, КФК- 273 Ед/л, МВ-КФК- 89 Ед/л, ЛДГ-730 Ед/л), биохимический анализ периферической крови (ОХ- 6,84 ммоль/л, ХС ЛПНП- 4,74 ммоль/л, ХС ЛПВП- 0,94 ммоль/л, ТГ- 2,62 ммоль/л, АСТ- 122 Ед/л, АЛТ- 57 Ед/л, креатинин- 95 мкмоль/л, СКФ: 79 мл/мин/1,73м², остальное – без особенностей), прочие лабораторные исследования – без особенностей.

Результаты инструментальных исследований: ЭКГ – ритм фибрилляция предсердий с ЧСС 73-113 в минуту, электрическая ось сердца нормальная, нагрузка на оба желудочка, острые коронарные изменения в области передне-боковой стенки и высоких отделов левого желудочка, на дальнейших ЭКГ – динамика инфаркта миокарда передней стенки левого желудочка с формированием аневризмы. Эхокардиография: дилатация левых отделов сердца с формированием аневризмы левого желудочка в области верхушки сердца, фракция выброса левого желудочка 31%, в динамике на 3 сутки – фракция выброса левого желудочка 41%, на 7 сутки – 44%. УЗИ органов брюшной полости – без особенностей, УЗИ брахицефальных артерий – не стенозирующий атеросклероз БЦА, ТКИМ ОСА слева 1,04 мм, ТКИМ ОСА справа 1,02 мм. Суточное мониторирование ЭКГ: исследование проводилось в стационарных условиях с 07.09.2020 г. по 08.09.2020 г. в течение 23 часов 38 минут. Зарегистрирована постоянная форма фибрилляции предсердий со средней частотой сокращения желудочков 78 ударов в минуту днем и 70 ударов в минуту – ночью, с минимальным урежением ЧСС до 13 ударов в минуту. Зарегистрировано 103 паузы более 2 секунд максимальной продолжительностью 3920 миллисекунды.

На основании жалоб пациента, данных анамнеза заболевания и жизни, результатов лабораторных, инструментальных исследований выставлен следующий клинический диагноз:

Основной диагноз: ИБС: острый инфаркт миокарда передне-перегородочный, боковой стенки левого желудочка с вовлечением верхушки сердца от 27.08.2020 г.

Осложнения основного заболевания: Killip I. Аневризма передней стенки левого желудочка. Нарушение ритма сердца: фибрилляция предсердий постоянная форма (Cha2Ds2-VASc: 5 баллов) с периодами асистолии до 3920 мсек. ХСН IIa стадии (по Василенко-Стражеско) II функциональный класс (NYHA) со сниженной ФВ ЛЖ (31%) стадия субкомпенсации.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь 3 стадии, не контролируемая артериальная гипертензия, риск ССО 4 (очень-высокий), целевое АД: 120/60 мм ртст. Дислипидемия IIb по Фредриксону.

Заполнено информированное согласие на участие в исследовании.

Принимая во внимание давность инфаркта миокарда (5 суток), а также, сформировавшуюся аневризму верхушки сердца, было принято решение о не проведении экстренного чрескожного вмешательства на коронарных артериях. Пациенту было рекомендовано проведение коронарографии и установка постоянного электрокардиостимулятора в плановом порядке через 1 месяц. В отделении кардиологии состояние максимально стабилизировано, пациент выписан на 8 сутки. На момент выписки отмечалась достаточная переносимость физических нагрузок, болевой синдром не рецидивировал. Назначена следующая медикаментозная терапия: бисопролол 2,5 мг 2р/с, валсартан/ сакубитрил 50 мг 2р/с, дапаглифлозин 10мг 1р/с, аторвастатин 80 мг 1р/с, ацетилсалициловая кислота 100 мг 1р/с, клопидогрел 75 мг 1р/с, триметазидин 25 мг 2р/с (в течении 2-х месяцев).

У пациента отмечался высокий уровень комплаентности. На следующем визите, через 4 недели, оценивалось достижение целевых диапазонов ХС ЛПНП. Получены следующие результаты липидного спектра: ОХ- 4,63 ммоль/л, ХС ЛПНП- 2,64 ммоль/л, ХС ЛПВП- 1,01 ммоль/л, ТГ- 2,41 ммоль/л. Концентрация ХС ЛПНП снизилась на 44,3%, но не достиг целевых значений менее 1,4 ммоль/л, в

связи с чем пациенту был добавлен в лечение эзетимиб в дозе 10 мг кратность приема 1 раз в сутки.

На следующем визите, через 4 недели, вновь оценивалось достижение целевых значений ХС ЛПНП. К этому моменту пациенту была выполнена коронарография в ФГБНУ «РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского» НКЦ №2: тип кровоснабжения правый, ствол левой коронарной артерии без признаков гемодинамически значимых стенозов, передняя нисходящая артерия: окклюзия в проксимальном сегменте, дистальные отделы контрастируются фрагментарно по интракоронарным и межкоронарным коллатералям, огибающая артерия и правая коронарная артерия без признаков гемодинамически значимых стенозов. Проведена операция: транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование передней нисходящей артерии. Тогда же, в отделении рентгенхирургических методов диагностики и лечения ФГБНУ «ЦКБ РАН», пациенту установлен постоянный двухкамерный электрокардиостимулятор 460-DR. Показатели липидного профиля на 3-м визите: ОХ- 4,29 ммоль/л, ХС ЛПНП- 2,27 ммоль/л, ХС ЛПВП- 0,78 ммоль/л, ТГ- 1,36 ммоль/л. Уровень ХС ЛПНП дополнительно снизился на 14,02%, но не достиг целевых значений менее 1,4 ммоль/л, что послужило мотивацией к назначению ингибитора PCSK9 алирокумаба в дозе 150 мг кратность приема 1 раз в 14 суток подкожно. Начиная с 3-го визита у пациента дополнительно проводился контроль следующих показателей: Аро-В- 2,1 г/л, Аро А1- 0,94 г/л, СКФ- 74 мл/мин/1,73м², HbA1c- 5,62%, ТКИМ слева- 1,03 мм, ТКИМ справа- 1,01 мм, эстрадиола- 282 пмоль/л. Далее, пациенту проводился контроль всех вышеуказанных показателей на пяти следующих визитах – через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после назначения алирокумаба.

На последнем 8-м визите получены следующие результаты исследований: ОХ- 2,33 ммоль/л (снижение на 65,93%), ХС ЛПНП- 1,39 ммоль/л (снижение на 70,68%, достижение целевых значений), ХС ЛПВП- 1,16 ммоль/л (повышение на 23,4%), ТГ- 1,35 ммоль/л (снижение на 48,47%), Аро-В- 1,09 г/л (снижение на 48,1%), Аро А1- 1,52 г/л (повышение на 61,7%), СКФ- 74 мл/мин/1,73м² (достоверно не изменилась), HbA1c- 5,62% (достоверно не изменился), ТКИМ

слева- 0,94 мм (снижение на 8,73%), эстрадиола- 290 пмоль/л (повышение на 2,84%).

Анализ представленного клинического случая показывает клиническую эффективность применения алирокумаба у больного ИБС. После начала лечения ингибиторами PCSK9 концентрация ХС ЛПНП достигла целевых границ менее 1,4 ммоль/л, продемонстрировано положительное антиатеросклеротическое влияние препарата на основные показатели липидного профиля, транспортной системы липопротеинов и инструментальных маркеров прогрессирования атеросклероза – ТКИМ ОСА.

Клинический пример №2

Больной М., 51 год, госпитализирован в кардиологическое отделение ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н.» бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на смешанную одышку в покое усиливающуюся при незначительной физической нагрузке, давящую боль за грудиной с иррадиацией в левую верхнюю конечность при ходьбе на небольшие расстояния (до 50 метров), общую слабость.

Краткие данные анамнеза заболевания: пациент с отягощенным кардиологическим и сердечно-сосудистым анамнезом, длительное время страдает ИБС. По данным предоставленной медицинской документации, в 2018 г. и 04.02.2020 г. перенес обширный передний инфаркт миокарда левого желудочка, выполнена экстренная коронарография в ГБУЗ МО «Мытищинская ГКБ» по результатам которой выявлено многососудистое поражение коронарных артерий, эндоваскулярная коррекция не проводилась в связи с технической невозможностью проведения процедуры в данном лечебном учреждении. 15.03.2020 г. в ФГБНУ «РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского» НКЦ №2 в плановом порядке выполнена ангиопластика со стентированием ПКА (2 стента с лекарственным покрытием Promus premier). В течении 40 лет гипертоническая болезнь (адаптирован к АД: 130/70 мм ртст, максимально зарегистрированное АД – 220/130 мм ртст), с 2019 г. пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. В течении последнего года

множественно проходил лечение в кардиологических стационарах Московской области с декомпенсацией сердечной недостаточности, множественно проводилась плевральная пункция (14 раз в 2020 г.). Последняя госпитализация 10.05.2020 г. в ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н.», выписан в удовлетворительном состоянии. Настоящее ухудшение состояния отмечает в течении суток, когда вновь усилилась одышка, в связи с чем бригадой СМП доставлен в приемное отделение ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н.», госпитализирован в кардиологическое отделение. На момент поступления в стационар пациент постоянно принимал следующие лекарственные препараты: метопролол 25 мг 2р/с, клопидогрел 75 мг 1р/с, апиксабан 2.5 мг 2р/с, периндоприл 1.25 мг 1р/с, фуросемид 40 мг 2р/с.

Вредные привычки: отрицает. Наследственность: отец умер от ОИМ в 45 лет, мать – ОИМ в 65 лет, отец – ИБС с 41 года, проводились плановые ЧКВ.

Данные объективного осмотра на момент поступления в стационар: состояние средней степени тяжести, t тела 36.5С, сознание ясное, кожные покровы обычной окраски, отеков нет. Дыхание везикулярное, влажные хрипы с 2-х сторон, частота дыхательных движений: 17 в минуту, St O₂ 96%. Тоны сердца приглушены, при топографической перкуссии границы сердца расширены, при аускультации: ритм правильный, патологических шумов нет, ЧСС: 59 в минуту, АД: 115/60 мм ртутного столба ст на двух руках.

Результаты лабораторных исследований: общий анализ крови (лейкоциты- 6,76x10⁹/л, СОЭ- 13 мм/ч, остальное- без особенностей), биохимический анализ крови (ОХ- 6,51 ммоль/л, ХС ЛПНП- 4,56 ммоль/л, ХС ЛПВП- 0,63 ммоль/л, ТГ- 2.38 ммоль/л, АСТ- 23 Ед/л, АЛТ- 16 Ед/л, креатинин- 124 мкмоль/л, СКФ: 39 мл/мин/1,73м², остальное- без особенностей), прочие лабораторные исследования- без особенностей.

Результаты инструментальных исследований: ЭКГ – ритм синусовый с ЧСС 85 в минуту, замедление атрио-вентрикулярного проведения, нагрузка на левый желудочек, гипертрофия левого предсердия; в дальнейшем – без динамики. Эхокардиография: склероз аорты и клапанных структур, дилатация полостей

левого предсердия и правого желудочка, гипокинез межжелудочковой перегородки (фракция выброса левого желудочка 46%), стеноз аортального клапана 1 степени (открытие створок: 1.2см, Vmax: 2.1м/с, ΔP: 17 мм ртст), регургитация на митральном клапане 2-3 степени, на трикуспидальном клапане 2-3 степени. УЗИ органов брюшной полости – без особенностей, УЗИ брахицефальных артерий – нестенозирующий атеросклероз БЦА, ТКММ ОСА слева 1,11 мм, ТКММ ОСА справа 1,15 мм. УЗИ плевральных полостей – гидроторакс в правой плевральной полости 800мл, в левой – 400мл. Принято решение о консервативном уменьшении объема жидкости петлевыми диуретиками, на последующих УЗИ регресс жидкости до 200мл – справа, слева – жидкость не определяется. Суточное мониторирование ЭКГ – исследование проводилось в стационарных условиях с 28.06.2020 г. по 29.06.2020 г. в течение 19 часов 54 минут. Зарегистрирован нерегулярный синусовый ритм, со средней ЧСС 60 ударов в минуту – днем и 58 ударов в минуту – ночью, с минимальным урежением ЧСС до 40 ударов в минуту (во время сна), с максимальным учащением ЧСС до 77 ударов в минуту (в 05:21). Циркадный индекс – 1,03 (ригидный ритм). Зарегистрировано 466 одиночных наджелудочковых экстрасистол, максимально – 48 в час из них 1 пара, и 2 коротких пробежки наджелудочковой тахикардии с ЧСС до 135 ударов в минуту, полиморфных желудочковых экстрасистол – 388, максимально – 39 в час и 8 мономорфных пар. Зарегистрирована ишемическая депрессия сегмента ST при выполнении физической нагрузки (по дневнику).

На основании жалоб пациента, данных анамнеза заболевания и жизни, результатов лабораторных, инструментальных исследований выставлен следующий клинический диагноз:

Основной диагноз: Хроническая ИБС: постинфарктный кардиосклероз передней стенки ЛЖ от 2018г, 04.02.2020г. ТЛБАП и стентирование ПКА от 15.03.2020 г. (2 стента с лекарственным покрытием Promus premier). Стенокардия напряжения 2 функциональный класс.

Фоновые заболевания: Дегенеративный стеноз аортального клапан 1 степени.

Осложнения основного заболевания: ХСН IIБ стадии (Василенко-Стражеско) II функциональный класс (NYHA) с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (46%) ст. компенсации. Нарушение ритма сердца: фибрилляция предсердий пароксизмальная форма (Cha2Ds2-VASc: 6б) вне пароксизма. Частая желудочковая экстрасистолия (II класс по Lown). Двусторонний гидроторакс.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая артериальная гипертензия, риск ССО4 (очень-высокий). Целевое АД: 120/70 мм ртст. Дислипидемия IIБ по Фредриксону. ЦВБ: дисциркуляторная энцефалопатия III ст. смешанного генеза (гипертоническая, гипоксическая, атеросклеротическая). Нестенозирующий атеросклероз БЦА. ХБП IIБ стадии (СКФ: 39 мл/мин/1,73м²).

Заполнено информированное согласие на участие в исследовании.

В отделении кардиологии в процессе лечения отмечалась положительная динамика: достигнут адекватный темп диуреза, регрессировала выраженность одышки, приступы сердечной астмы не рецидивировали, улучшилось общее самочувствие, показатели системной гемодинамики стабилизированы в пределах целевого уровня, переведен на пероральные формы диуретиков, уменьшилось количество жидкости в плевральных полостях. Пациенту было рекомендовано повторное ЧКВ в плановом порядке.

Назначена следующая медикаментозная терапия: метопролол 25 мг 2р/с, валсартан/ сакубитрил 50 мг 2р/с, клопидогрел 75 мг 1р/с, ривароксабан 15 мг 1р/с, аторвастатин 80 мг 1р/с в 21:00, фуросемид 40 мг 2р/с, кетоаналоги аминокислот («Кетостерил»), «Канефрон».

У пациента отмечался высокий уровень комплаентности. На следующем визите, через 4 недели, оценивалось достижение целевых уровней ХС ЛПНП. Получены следующие результаты липидного спектра: ОХ- 4,71 ммоль/л, ХС ЛПНП- 2,82 ммоль/л, ХС ЛПВП- 0,68 ммоль/л, ТГ- 2,24 ммоль/л. Концентрация ХС ЛПНП снизилась на 38,16%, но не достиг целевых значений менее 1,4 ммоль/л в связи с чем пациенту был добавлен в лечение эзетимиб в дозе 10 мг кратность приема 1 раз в сутки.

На следующем визите, через 4 недели, вновь оценивалось достижение целевых диапазонов ХС ЛПНП. К этому моменту пациенту было выполнено повторное плановое ЧКВ в ФГБНУ «РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского» НКЦ№2 в объеме транслюминальной баллонной ангиопластики и стентирования передней нисходящей артерии стентом с лекарственным покрытием Resolute Integrity 3.0x30mm. Показатели липидного профиля на 3-м визите: ОХ- 4,43 ммоль/л, ХС ЛПНП- 2,38 ммоль/л, ХС ЛПВП- 0,68 ммоль/л, ТГ- 2,17 ммоль/л. Уровень ХС ЛПНП дополнительно снизился на 15,6%, но не достиг целевых значений менее 1,4 ммоль/л, что послужило мотивацией к назначению ингибитора PCSK9 алирокумаба в дозе 150 мг кратность приема 1 раз в 14 суток подкожно. Начиная с 3-го визита у пациента дополнительно проводился контроль следующих показателей: Аро-В- 224 г/л, Аро А1- 0.74 г/л, СКФ- 50 мл/мин/1,73м², HbA1c- 5,59%, ТКИМ слева- 1,1 мм, ТКИМ справа- 1,15 мм, эстрадиола- 179 пмоль/л. Далее, пациенту проводился контроль всех вышеуказанных показателей на пяти следующих визитах – через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после назначения алирокумаба.

На последнем визите получены следующие результаты исследований: ОХ- 2,62 ммоль/л (снижение на 59,75%), ХС ЛПНП- 1,43 ммоль/л (снижение на 68,64%, не достижение целевых значений), ХС ЛПВП- 1,02 ммоль/л (повышение на 61,9%), ТГ- 1,46 ммоль/л (снижение на 40,84%), Аро-В- 1,09 г/л (снижение на 48,1%), Аро А1- 1,52 г/л (повышение на 38,6%), СКФ- 54 мл/мин/1,73м² (достоверно не изменилась), HbA1c- 5,49% (достоверно не изменился), ТКИМ слева- 0,97 мм (снижение на 12,61%), ТКИМ справа- 1,04 мм (снижение на 9,57%), эстрадиола- 194 пмоль/л (повышение на 8,38%).

Анализ представленного клинического случая показывает более низкую эффективность применения ингибиторов PCSK9 у больного ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии. После интенсивной тройной гиполипидемической терапии (статины+ эзетимиб+ ингибитор PCSK9) в течении 12 месяцев уровень ХС ЛПНП не достиг целевых границ менее 1,4 ммоль/л. Тем не менее, применение алирокумаба продемонстрировало положительное антиатеросклеротическое влияние на

основные показатели липидного профиля, транспортной системы липопротеинов и инструментальных маркеров прогрессирования атеросклероза – ТКИМ ОСА.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время, несмотря на значительные достижения в области эндоваскулярной кардиологии и появление новых лекарственных препаратов, желаемого снижения количества смертей по причине ССЗ добиться не удалось. Смертность от ССЗ обуславливает крупнейшие потери среди трудоспособного населения в мире (более 1 млн в год). В последние 3 года ситуация в РФ, связанная с пандемией короновиральной инфекции, значительно затруднила проведение профилактических мероприятий по борьбе с болезнями системы кровообращения. В связи с этим, введение в клиническую практику новых методов лечения, в том числе – новых классов препаратов, может помочь в достижении поставленной цели снижения смертности от ССЗ.

На протяжении многих веков во всей мировой популяции ведущей причиной смерти населения от ССЗ была и остается ИБС. Поэтому тяжело переоценить актуальность поиска мероприятий по профилактике данного заболевания. По опубликованным результатам крупных популяционных исследований можно сделать вывод, что частота встречаемости ИБС в мире 6-8% в зависимости от региона. На долю ИБС выпадает более половины случаев в структуре ССЗ. Как показывает практика, каждый второй пациент не знает о заболевании ИБС, что приводит к отсутствию профилактики сердечно-сосудистых событий. В то же время, объективные мероприятия вторичной профилактики ИБС, в частности, изменение образа жизни и модифицируемых ФР, правильное медикаментозное лечение позволяют значительно улучшить общий прогноз течения стабильной ИБС [23].

Широкая распространенность ИБС, в первую очередь, обусловлена большой распространенностью традиционных ФР. В настоящий момент гиперхолестеринемия является наиболее часто встречающимся ФР ССЗ как во всем мире, так и в РФ [47, 123]. Так, по данным исследования проведенного в 2007 г. в США, смертность от ИБС с 1980 г. по 2000 г. снизилась с 542,9 до 266,8 на 100 тысяч населения среди мужчин и с 263,3 до 134,4 на 100 тысяч населения среди женщин, где наибольший вклад в снижение смертности среди всех ФР внесла

коррекция гиперхолестеринемии – 24% [123]. По данным крупного российского эпидемиологического исследования, включившего 8461 человека в возрасте 25-64 г., каждый второй имел гиперхолестеринемию, каждый четвертый – гипертриглицеридемию, каждый пятый – гиперлипопротеидемию (а) [152]. Результаты российского регистра ЭССЕ-РФ говорят о том, что у 23% людей из общей популяции отмечается повышение уровня ОХ >6,2 ммоль/л, у 20,6% – повышение концентрации ХС ЛПНП >4,4 ммоль/л, а у 7,7% – выше 4,9 ммоль/л [47].

Применение статинов с целью снижения уровня атерогенных липидов ведет отсчет с конца 70-х годов прошлого столетия. В процессе проведения метаанализов было показано, что снижение концентрации ХС ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается уменьшением риска возникновения ОКС и ОНМК на 23% [109]. Наблюдается прямая зависимость между ХС ЛПНП и началом атерогенеза – начиная с уровня ХС ЛПНП 60-70 мг/дл (1,6-1,8 ммоль/л) [163]. Правильная терапия статинами (назначение высоко-интенсивных доз препаратов, достижение целевых диапазонов, постоянное длительное лечение) нацелена на значительное снижение бремени ИБС и смертности от ССЗ. Аторвастатин, применяемый в нашем исследовании – синтетический статин III поколения, наиболее часто применяемый и изученный статин в мире. К сожалению, по представленным результатам эпидемиологических исследований DYSIS-I и DYSIS-II (2012 г., 2014 г.), лишь у 12% пациентов с очень высоким ССР удалось достигнуть целевых диапазонов ХС ЛПНП в период с 2011 г. по 2012 г. [56]. В нашем исследовании, на момент скрининга, 40,35% пациентов ранее принимали статины и 16,67% – в высоко-интенсивной дозе, что согласуется с данными российского федерального регистра острого коронарного синдрома, где на момент госпитализации с ОКС 30% пациентов принимали статины [64] и не согласуется с результатами многоцентровых исследований EUROASPIRE IV и EUROASPIRE V [151], которые проводились в 24 странах, включая РФ, где после инфаркта миокарда максимальные дозы статинов пациенты принимали в 30-60% случаев, что может быть связано с небольшим количеством пациентов перенесших острые коронарные

события в нашем исследовании. Также стоит отметить, что в проведенном нами исследовании отмечен хороший профиль переносимости статинов (у 16,67% пациентов зарегистрированы побочные эффекты, что потребовало снижение дозы до 40мг). В других липидных центрах и по данным амбулаторной практики непереносимость статинов достигает 77%. Так, по данным регистра США, включившего 1522 человека принимавших статины, их непереносимость была зарегистрирована в 31,6% случаев [166]. По данным одного из липидных центров Израиля, в процессе проведения интенсивной терапии статинами нежелательные явления были отмечены у 77% больных [200]. Однако, по данным ретроспективного анализа медицинских карт пациентов «НМИЦ терапии и профилактической медицины» г. Москва, непереносимость статинов была зарегистрирована у 6,5% [29], что несколько ниже полученных нами результатов.

В 2018 г. Европейское кардиологическое общество (ESC) устанавливает новые, более жесткие, целевые границы ХС ЛПНП у пациентов очень высокого риска – менее 1,4 ммоль/л, что находит отражение в российских клинических рекомендациях. В реальной клинической практике достижение новых целевых показателей в процессе статинотерапии у пациентов с дислипидемией становится крайне затруднительным и практически невозможным, что послужило причиной к поиску новых классов гиполипидемических препаратов, позволяющих снизить уровень ХС ЛПНП ниже указанных границ. Поиск таких препаратов продолжался на протяжении многих лет. В 2003 г. был впервые открыт, а в 2015 г. одобрен к применению в мире новый класс препаратов – ингибиторы плазменного белка PCSK9, позволяющие снизить уровень ХС ЛПНП в комбинации с оптимальной гиполипидемической терапией до 85%.

В связи с вышеуказанным, основными задачами настоящего исследования явились сравнительная оценка эффективности достижения целевых концентраций ХС ЛПНП у лиц страдающих ИБС с различными коморбидными заболеваниями у пациентов из разных возрастных групп в процессе применения ингибиторов PCSK9 на протяжении 12 месяцев, а также, влияние данной терапии на показатели транспортной системы липидов, инструментальные маркеры атеросклероза,

гормональный статус участников исследования, СКФ, показатели углеводного обмена и изучение взаимосвязи данных показателей.

В наше исследование было включено 114 человек, которым в течении 8 недель проводилась оптимальная гиполипидемическая терапия комбинацией аторвастатина и эзетимиба, в результате которой никто из участников исследования не смог добиться достижения целевых диапазонов ХС ЛПНП для данной группы больных ($<1,4$ ммоль), что послужило поводом к назначению ингибитора PCSK9 на срок 12 месяцев. В настоящем исследовании использовался ингибитор PCSK9 алирокумаб – один из наиболее изученных и безопасных ингибиторов PCSK9, его эффективность была доказана в крупном многоцентровом исследовании ODYSSEY OUTCOMES, где приняли участие более 18 тыс. пациентов после ОКС, в том числе – 1109 больных из РФ.

В нашем исследовании участники были разделены на 3 группы в зависимости от коморбидной патологии: больные ИБС, больные ИБС в сочетании с СД 2 типа и больные ИБС в сочетании с ХБП IIIA-IIIБ стадии. Указанные заболевания были выбраны как основные ухудшающие дальнейший прогноз сопутствующие заболевания ИБС. По данным корейского исследования, включившего 7936 человек старше 20 лет, показано, что наличие СД 2 типа увеличивает риск развития ИБС в 4 раза [92]. Данные международного регистра REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), куда было включено более 68 тысяч лиц старше 45 лет из 44 стран мира страдающих стабильным атеросклерозом, демонстрируют повышение риска смерти от ССЗ на 31% и повышение риска смерти от всех причин на 44% у больных ИБС с сопутствующим СД 2 типа [142]. Схожая ситуация и с почечной дисфункцией. По результатам французского исследования, проводившегося с января 1985 г. по декабрь 1994 г. показано, что возникновение ХБП III стадии и выше у пациента, страдающего ИБС повышает риск возникновения ОИМ и ОНМК в 3 раза [143]. В серии метаанализов, проведенных Go et al., куда было включено более 1 млн пациентов в период с 1996 г. по 2000 г., показана сильная взаимосвязь между СКФ и риском смерти от ССЗ [88].

В процессе проведения исследования мы проводили изучение динамики изменения показателей липид-транспортной системы, ТКИМ ОСА, изменение СКФ, HbA1c и уровня эстрадиола в процессе 12 месяцев применения алирокумаба. Особенностью настоящей работы стал поиск взаимосвязей между основным гиполипидемическим эффектом алирокумаба и его действием на показатели транспортной системы липидов, инструментальные маркеры атеросклероза, показатели углеводного обмена, почечной функции и на гормональные антиатеросклеротические факторы у пациентов с различными коморбидными заболеваниями в различных возрастных группах.

При сравнительной оценке полученных нами данных анамнеза, исследуемые группы были сопоставимы по таким показателям, как возраст, рост, вес, ИМТ; ФР, таким как курение, ожирение 1-2 степени, АГ, злоупотребление алкоголем; и по частоте встречаемости сопутствующих заболеваний, таким как перенесенный ранее инфаркт миокарда, ОНМК, фибрилляция предсердий, атеросклероз периферических артерий.

Нами отмечена низкая частота нежелательных реакций на фоне приема ингибиторов PCSK9 (4,48%) как по сравнению с крупными многоцентровыми исследованиями, так и с небольшими локальными опытами применения ингибиторов PCSK9. В наиболее масштабном исследовании по применению алирокумаба – ODYSSEY OUTCOMES, серьезные неблагоприятные события были зарегистрированы у 23,3% пациентов получавших инъекции ингибиторов PCSK9 [72]. В исследовании LA PLACE-2 такие побочные явления, как боли в спине, артралгии, головная боль, мышечные спазмы и боль в конечностях были зафиксированы у 36% участников [99]. По результатам клинического исследования проведенного в Нидерландах, включившего 238 пациентов, непереносимость ингибиторов PCSK9 была отмечена у 15,5% исследуемых [169]. По данным одного из липидных центров Израиля, непереносимость ингибиторов PCSK9 была зарегистрирована у 10% исследуемых [200]. Однако, в многоцентровом рандомизированном исследовании RUTHERFORD-2, нежелательные явления ингибиторов PCSK9 были зарегистрированы у 5,8% участников [168], в

исследовании OSLER непереносимость ингибиторов PCSK9 была подтверждена у 7,1% больных [111], что согласуется с результатами нашего исследования.

Анализ гиполипидемического эффекта ингибиторов PCSK9 в нашем исследовании показал статистически достоверные ($p < 0,001$) изменения всех показателей липидного спектра уже через 4 недели после начала применения алирокумаба, что согласуется с результатами небольшого отечественного опыта применения алирокумаба в ФГБНУ «ЦКБ РАН» [44], где после 2-х недель лечения показано снижение концентрации ХС ЛПНП на $45,31 \pm 3,61\%$.

После окончания нашего исследования, 94,74% его участников достигли целевых значений ХС ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л. Нами показано суммарное снижение концентрации ХС ЛПНП в процессе комбинированной терапии аторвастатин + эзетимиб + алирокумаб на 73,91% до окончательного уровня $1,2 \pm 0,14$ ммоль/л и дополнительное снижение на 48,05% после начала лечения алирокумабом. Полученные нами данные согласуются с результатами крупных европейских исследований, таких как ODYSSEY OUTCOMES [72], где после 12-и месяцев применения алирокумаба средний уровень ХС ЛПНП составил 1,2 ммоль, FOURIER [122], где в процессе применения ингибиторов PCSK9 целевых значений ХС ЛПНП достигли 97% больных ИБС, LA PLACE-2 [99], где после 12 недель применения ингибиторов PCSK9 в составе комбинированной гиполипидемической терапии концентрация ХС ЛПНП уменьшилась на 75%, OSLER [111], где дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП после назначения ингибиторов PCSK9 составило 52,3%. И не согласуется с исследованиями, где зарегистрирован более сильный гиполипидемический эффект в процессе лечения ингибиторами PCSK9, такими как RUTHERFORD-2 [168] – исследование, которое проводилось в 39 центрах (большинство из которых были специализированными липидными клиниками, в основном при академических учреждениях) в Австралии, Азии, Европе, Новой Зеландии, Северной Америке и Южной Африке, где в процессе применения ингибитора PCSK9 эволокумаба без сопутствующей гиполипидемической терапии на протяжении 12 месяцев показало снижение ХС ЛПНП на 60%, DESCARTES [70], где после начала лечения ингибиторами PCSK9

без статинов и эзетимиба удалось дополнительно добиться снижения ХС ЛПНП на 57%, MENDEL-2 [74] – исследование с менделевской рандомизацией, где в группе применения ингибиторов PCSK9 удалось добиться дополнительного снижения ХС ЛПНП на 57% без дополнительной статинотерапии. Результаты нашего исследования показали более сильный лекарственный ответ на применение ингибиторов PCSK9, чем в следующих исследованиях: TESLA [144] – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, которое было проведено в 17 центрах в десяти странах Северной Америки, Европы, Ближнего Востока и Южной Африки, показало дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП всего на 30,9% в процессе 12 месяцев применения ингибиторов PCSK9; по результатам схожего клинического исследования проведенного в Нидерландах [169], применение ингибиторов PCSK9 в комбинации с оптимальной гиполипидемической терапией позволило снизить ХС ЛПНП на 55% (у нас на 74,45%); по данным одного из липидных центров Франции [177], в результате проведения тройной гиполипидемической терапии (статины+ эзетимиб+ ингибитор PCSK9), суммарный уровень ХС ЛПНП удалось снизить только на 66,3% от исходных значений, что ниже полученных нами результатов и может быть связано с включением в данное исследование пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией; по данным одного из липидных центров Израиля [200], проведение комбинированной гиполипидемической терапии с ингибиторами PCSK9 позволило достичь концентрации ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л у 50 % пациентов и добиться суммарного уменьшения значений ХС ЛПНП на 59%. Также, результаты нашего исследования не согласуются с некоторыми отечественными исследованиями, например, с исследованием, проведенным в липидном центре Нижнего Новгорода, где целевых значений ХС ЛПНП достигли 70% участников исследования, что, возможно, связано с меньшей длительностью терапии (2-4 месяца) [18], с опытом применения алирокумаба в ФГБНУ «ЦКБ РАН», где целевых значений достигли 49% человек, что, также, может быть связано с меньшей длительностью терапии (2 месяца) [44]. По данным ретроспективного анализа медицинских карт пациентов «НМИЦ терапии и профилактической

медицины» г. Москва при добавлении к оптимальной гиполипидемической терапии ингибиторов PCSK9 уровень ХС ЛПНП $<1,8$ ммоль достигли 78,3 %, $<1,4$ ммоль/л – 57,7 % пациентов, что значительно ниже полученных нами результатов и может быть связано с более высоким уровнем ХС ЛПНП у пациентов данного исследования на этапе скрининга, в том числе, с семейной гиперхолестеринемией [29].

У пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2 типа концентрация ХС ЛПНП суммарно снизилась на 74,58% и на 47,41% после начала лечения алирокумабом, что согласуется с результатами объединённого анализа 10 исследований III фазы ODYSSEY OUTCOMES, где снижение уровня ХС ЛПНП у пациентов с ИБС и СД 2 типа в процессе применения алирокумаба без статинотерапии составило 44-61,8% [108].

В группе больных ИБС в сочетании с ХБП IIIА-IIIБ стадии окончательный уровень ХС ЛПНП суммарно снизился на 72,98% и на 46,55% после начала лечения алирокумабом, что согласуется с результатами объединённого анализа 8 исследований III фазы ODYSSEY OUTCOMES, включившим 4629 человека, где снижение уровня ХС ЛПНП у пациентов с ИБС и ХБП IIIА-IIIБ стадии в процессе применения алирокумаба без статинотерапии составило 62,2%, что значительно выше полученных нами показателей и может быть связано с длительностью лечения алирокумабом – 24 месяца [110].

Также следует отметить, что в процессе проведения нашего исследования получено статистически значимое изменение не только ХС ЛПНП, но и остальных показателей липид-транспортной системы, таких как ОХ, ХС ЛПВП, ТГ, Apo-B, Apo A1.

За 12 месяцев комбинированной гиполипидемической терапии с алирокумабом нами показан регресс ТКИМ, составивший 0,12 мм/год для левой ОСА и 0,1 мм/год для правой ОСА, что согласуется 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 ($r=0,462$, $p \leq 0,01$) [77], 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 ($r=0,39$; $p < 0,002$) [114].

При сравнительной оценке эффективности гиполипидемического эффекта проводимого лечения нами был выявлен неполный лекарственный ответ в более старшей возрастной группе по всем показателям липид-транспортной системы и регрессу ТКИМ ОСА, что, вероятнее всего, связано с особенностями фармакокинетики в пожилом возрасте (снижение печеночного метаболизма осуществляемого через цитохром Р-450, изменение почечной элиминации лекарственных препаратов). Полученные нами результаты нашли отражение в разработке алгоритма индивидуализации гиполипидемической терапии.

В нашей работе показано, что применение ингибиторов PCSK9 не влияет на изменение СКФ вне зависимости от наличия почечной дисфункции, что согласуется с результатами исследования, проведенного в Германии, где у 1450 пациентов с различной СКФ от 15 мл/мин/1,73м² до 90 мл/мин/1,73м² не было найдено статистически достоверной взаимосвязи между уровнем PCSK9 и СКФ [170], а также, согласуется с результатом испанского исследования, включившего в себя 134 пациента с различной СКФ и ХБП II-IV стадии, у которых, также, не было найдено значимых связей между взаимосвязь СКФ и уровнем белка PCSK9 [167].

В ходе проведения настоящего исследования продемонстрировано отсутствие взаимосвязи между применением ингибиторов PCSK9 и изменением основного лабораторного показателя гликемии – HbA1c у всех пациентов, что согласуется с результатами многоцентрового исследования ODYSSEY OUTCOMES, где в процессе применения алирокумаба у пациентов с сопутствующим СД 2 типа и без него уровень HbA1c статистически значимо не изменился [108] и не согласуется с результатами исследования, проведенного в Бразилии, где был проведен метаанализ 20 рандомизированных клинических

исследований, включивший в себя 68123 пациента, который показал, что ингибиторы PCSK9 могут незначительно повышать уровень глюкозы в сыворотке крови на 1,88 мг/дл ($p < 0,001$) и HbA1c на 0,032% ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо, но увеличения частоты СД 2 типа не наблюдалось [94].

В нашем исследовании показаны прямые сильные корреляционные взаимосвязи между динамикой изменения концентрации липопротеидов низкой и высокой плотности с их транспортными белками – Apo-B и Apo A1. Полученные нами результаты согласуются с результатами крупного английского метаанализа по изучению взаимосвязи лабораторных и инструментальных показателей атерогенеза, включившего более 100.000 человек [86]. Нами впервые показано, что с возрастом снижается сила корреляционных взаимоотношений между липид-транспортными показателями.

Женские половые гормоны являются одним из основных антиатеросклеротических эндогенных факторов. Подавляющее количество эстрогенов у мужчин образуется из тестостерона при участии фермента цитохром–P450–ароматазы, а процесс перехода андрогенов в эстрогены называется «ароматизация». До настоящего времени окончательно не изучены особенности изменения синтеза эстрадиола с возрастом у мужчин. В исследовании MMAS [188] показано, что с увеличением возраста концентрация эстрогенов снижается в связи с уменьшением основного прогормона для синтеза эстрогенов у мужчин – тестостерона. Вместе с этим, с возрастом в организме мужчин понижается уровень глобулина, связывающего половые стероиды, поэтому концентрация свободных эстрогенов уменьшается [156]. В нашем исследовании продемонстрировано статистически достоверное повышение уровня эстрадиола в процессе применения алирокумаба во всех исследуемых группах, в среднем – на 8,91%, что может говорить о плейотропном действии ингибиторов PCSK9, дополнительно снижающим сердечно-сосудистые риски. При проведении информационного поиска мы не обнаружили в отечественной и иностранной литературе данных о взаимосвязи ингибиторов PCSK9 и эстрогенов. Вероятнее всего, повышение уровня эстрадиола происходит вторично, за счет повышения уровня ХС ЛПВП.

Тем не менее, до сих пор вопрос механизма взаимосвязи плазменного белка PCSK9 и эстрогенов остается открытым, что требует проведения дальнейших клинических исследований применения ингибиторов PCSK9 с контролем уровня женских половых гормонов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИБС является наиболее распространенной причиной смерти трудоспособного населения как в мире, так и в РФ. Ключевое звено в лечении ИБС – вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий, где ведущую роль играет гиполипидемическая терапия, направленная на достижение целевых значений атерогенных классов липопротеинов, оттеснив на второй план эндоваскулярные методы коррекции заболевания.

В ходе проведения нашего исследования показана высокая гиполипидемическая эффективность ингибиторов PCSK9 в виде достижения целевых диапазонов ХС ЛПНП, изменения лабораторных и инструментальных маркеров атеросклероза. Полученные нами результаты демонстрируют наиболее выраженный лекарственный ответ на применение алирокумаба у более молодых пациентов в возрасте от 50 до 59 лет, страдающих ИБС вне зависимости от коморбидного фона. В процессе применения ингибиторов PCSK9 не выявлено статистически значимого изменения СКФ и HbA1c на всех этапах исследования.

Важнейшей находкой работы является верификация факторов, статистически достоверно снижающих возможность достижения целевых границ ХС ЛПНП, таких как отягощенный сердечно-сосудистый анамнез и злоупотреблением алкоголем.

Корреляционный анализ позволил установить сильные взаимоотношения между изменением концентрации липопротеидов и их транспортных белков в более молодой возрастной группе и взаимосвязь умеренной силы – у пациентов в возрастной когорте 60-69 лет.

Нами впервые было проведено изучение влияния ингибиторов PCSK9 на концентрацию эстрадиола плазмы крови. В нашем исследовании выявлено статистически достоверное повышение уровня эстрадиола крови в процессе применения алирокумаба. У 99,13% участников исследования зарегистрировано повышение уровня эстрадиола, в среднем во всей выборке – на 8,91%.

Полученные результаты внедрены в клиническую практику и успешно используются в дополнение к основным лабораторным и инструментальным методам обследования для суммарной оценки ССР и прогноза заболевания.

Сделанные нами выводы не противоречат уже имеющимся по данному вопросу данным. Однако ясно, что для более детального анализа взаимосвязи ингибиторов PCSK9 и женских половых гормонов необходимо проведение более масштабных наблюдений.

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 недостижением 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 ША-ШБ 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 ША-ШБ стадии – на 9,34%.

4. Корреляционный анализ позволил установить сильные взаимосвязи между изменением уровня ХС ЛПНП и Apo В, ХС ЛПВП и Apo А1 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.

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.

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 высокоинтенсивных 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АКШ – аорто-коронарное шунтирование
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ИА – индекс атерогенности
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ОИМ – острый инфаркт миокарда
- ОКС – острый коронарный синдром
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОСА – общая сонная артерия
- ОХ – общий холестерин
- ОШ – отношение шансов
- РФ – Российская федерация
- СД – сахарный диабет
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ССР – сердечно-сосудистый риск
- ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа
- ТГ – триглицериды
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
- ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
- ФР – фактор риска
- ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЭКГ – электрокардиография
- Аро А1 – аполипопротеин А1
- Аро-В – аполипопротеин В

HbA1c – гликированный гемоглобин

СКД-ЕПІ – (англ. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – формула для оценки СКФ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверин, Е.Е. Кардиохирургические пациенты: психологические, социальные и правовые аспекты реабилитации / Е.Е. Авериин // CardioСоматика. – 2011. – № 1. – С. 3–4.
2. Аверин, Е.Е. Реабилитация кардиохирургических больных в России: медицинские, социальные, психологические и правовые аспекты / Е.Е. Аверин, Ю.М. Лопатин, В.В. Деларю // Сердечная недостаточность. – 2012. – Т. 13, № 1. – С. 40–45.
3. Аверин, Е.Е. Социально значимые различия реабилитации кардиохирургических центров / Е.Е. Аверин // В мире научных открытий. – 2010. – Т. 3, № 4 (9). – С. 131.
4. Аверин, Е.Е. Социально-правовые аспекты реабилитации кардиологических пациентов / Е.Е. Аверин // Врач. – 2010. – № 7. – С. 19–22.
5. Аверин, Е.Е. Социальные возможности реабилитации / Е.Е. Аверин // В мире научных открытий. – 2010. – Т. 3. – № 4 (9). – С. 130.
6. Аронов, Д. М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1. – С. 48–56.
7. Аронов, Д.М. Уроки первичной профилактики на примере использования розувастатина / Д.М. Аронов // Кардиосоматика. – 2011. – Т. 2, № 2. – С. 48–54.
8. Арутюнов, А.Г. Коррекция статинами сердечно–сосудистого риска. Проблемы и нерешенные вопросы на современном этапе / А.Г. Арутюнов, Г.П. Арутюнов // Сердце. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 193–212.
9. Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска развития сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста / А.И. Ершова, А.Н. Мешков, А.Д. Деев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 34–39.
10. Ахмедов, В.А. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза / В.А. Ахмедов, А.С. Шевченко, А.С.

- Исаева // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 1-2. – С. 57–62.
11. Балахонова, Т.В. Ультразвуковые методы оценки толщины комплекса интима-медиа артериальной стенки / Т.В. Балахонова, М.И. Трипотень, О.А. Погорелова // SonoAce-Ultrasound. – 2010. – № 21. – С. 57–63.
12. Бубнова, М.Г. Высокоинтенсивная гиполипидемическая терапия и низкий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности: оправдан ли такой подход в клинической практике? Взгляд на проблему / М.Г. Бубнова // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 191–200.
13. Бубнова, М.Г. Лечение атерогенных гипер- и дислипидемий при сердечнососудистых заболеваниях / М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов // Медицинский совет. – 2010. – № 1–2. – С. 13–17.
14. Бубнова, М.Г. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий (2016 г.): основные положения / М.Г. Бубнова, В.В. Кухарчук // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 3. – С. 85–89.
15. Взаимосвязь сахарного диабета 2-го типа и сердечнососудистой патологии: значение контроля гликемии на пути решения проблемы / Г.Н. Гороховская, В.Л. Юн, А.И. Мартынов [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – № 4. – С. 22–28.
16. Визир, В.А. Кардиоренальный синдром / В.А. Визир, А.Е. Березин // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 16, № 2. – С. 100–109.
17. Влияние дефицита эстрогенов на липидный профиль у женщин в разные возрастные периоды / И.В. Нейфельд, И.Е. Рогожина, В.Ф. Киричук В.Ф. [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 396–400.
18. Возможности применения различных режимов введения эволокумаба в реальной клинической практике по опыту областного липидного центра ГКД и РЦ ГKB №5 Нижнего Новгорода / А. А. Некрасов, Е. С. Тимощенко, Т. А.

- Некрасова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2021. – № 3 (44). – С. 45–52.
19. Возрастные и гендерные особенности липидного спектра крови городских жителей (по результатам кросс-секционного исследования) / С.А. Уразгильдеева, М.Ю. Нижегородцев, П.В. Садовников [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 637–644.
20. Гордиенко, А.В. Особенности нарушений липидно-холестеринового обмена у мужчин молодого и среднего возраста с первичным и повторным инфарктом миокарда / А.В. Гордиенко, А.Э. Никитин, В.В. Яковлев // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2009. – Т. 27, № 3. – С. 7–10.
21. Грацианский, Н.А. Заместительная терапия эстрогенами в менопаузе: реальный метод первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний или только интересная тема для обсуждения? / Н.А. Грацианский // Клиническая фармакология и терапия. – 1994. – № 3. – С. 30–39.
22. Демография // Федеральная служба государственной статистики : [сайт]. – URL: <https://www.gks.ru/folder/12781> (дата обращения: 03.09.2022).
23. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр / В. В. Кухарчук, М. В. Ежов, И. В. Сергиенко [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 1 (38). – С. 7–40.
24. Диастолическая дисфункция правого сердца и легочная гипертензия при перекрестном фенотипе – сочетании бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких по данным регистра бронхиальной астмы Курской области / С.А. Прибылов, Л.В. Самосудова, Н.Н. Прибылова [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 51–57.

25. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе / С.А. Бойцов, А.Е. Демкина, Е.В. Ощепкова [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 3. – С. 53–59.
26. Закроева, А.Г. Распространенность некоторых основных хронических неинфекционных заболеваний в сельской и городской популяциях Урала и информированность граждан о своем заболевании / А.Г. Закроева, О.В. Андриянова, О.М. Лесняк // Современная медицина: актуальные вопросы : сборник статей по материалам XXVIII международной научно-практической конференции. – 2014. – № 2 (28). – С. 15–30.
27. Здравоохранение в России 2013 : статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики (Росстат). – Москва : Росстат, 2013. – 380 с.
28. Земченков, А.Ю. О новом разделе Рекомендаций K/DOQI по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек / А.Ю. Земченков, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 204–220.
29. Ингибиторы PCSK9 в клинической практике: опыт работы специализированного липидного центра. / А.В. Блохина, А.И. Ершова, А.С. Лимонова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 6. – С. 808–815.
30. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY / С. А. Шальнова, Р. Г. Оганов, Ф. Г. Стэг [и др.] // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 8. – С. 28–33.
31. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 7–122.
32. Кардиология : руководство для врачей : в 2 т. / под ред. Н.Б. Перепеча, С.И. Рябова. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2008. – Т. 1. – 607 с.
33. Кононов, С.И. Влияние розувастатина на толщину комплекса интима-медиа сонных артерий у пациентов с ИБС различного пола и профиля сердечно-

- сосудистого риска / С.И. Кононов, Г.С. Маль // Фармакология и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 182–196.
34. Кузнецов, А.А. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца и ингибиторы PCSK9 / А.А. Кузнецов, Г.С. Маль // Терапия. – 2021. – № 2. – С. 105–111.
35. Латфуллин, И.А. Ишемическая болезнь сердца: основные факторы риска, лечение / И.А. Латфуллин. – 2-е изд., доп. и перераб. – Казань : Казанский федеральный университет (КФУ), 2017. – 426 с.
36. Липовецкий, Б.М. Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга / Б.М. Липовецкий ; Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой. – Санкт-Петербург : Эко-вектор, 2012. – 130 с.
37. Лыков, А.В. Инфаркт миокарда при неизмененных коронарных артериях / А.В. Лыков, Ю.В. Пархоменко, П.А. Иванов // Всероссийский журнал научных публикаций. – 2013. – № 4 (19). – С. 6–8.
38. Маль, Г.С. Ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек: возможности ингибиторов PCSK9 в достижении целевых значений атерогенных липопротеинов. / Г.С. Маль, А.А. Кузнецов // Инновационная медицина Кубани. – 2022. – № 2. – С. 14–21
39. Момот, А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике / А. П. Момот // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – № 2 (1). – С. 36–48.
40. Нейфельд, И.В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний женщин. / И.В. Нейфельд, А.И. Жирняков, И.Н. Скупова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2012. – № 2 (12). – С. 994–996.
41. Оганов, Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 4–8.
42. Оганов, Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний – основа улучшения демографической ситуации в России / Р.Г.

- Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 4, № 3 (1). – С. 4–9.
43. Оганов, Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в России во второй половине XX столетия: тенденции, возможности профилактики, перспективы / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 6. – С. 4–8.
44. Опыт применения алирокумаба для достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов, нуждающихся во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / А.Э. Никитин, Е.Е. Аверин, Д.Е. Рожков [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 33–39.
45. Основные факторы риска, приводящие к инвалидности в престарелом возрасте и меры ее профилактики : [доклад] / Всемирная организация здравоохранения. – Женева : ВОЗ, 2003. – 22 с. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/363771>.
46. Польшин, В.В. Сравнительная оценка действия некоторых женских половых гормонов на морфофункциональное состояние сердца самок белых крыс / В.В. Польшин, Л.В. Каладзе // Материалы V научной конференции «Центральная регуляция вегетативных функций». – Тбилиси, 1982. – С. 96.
47. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. / А.Н. Мешков, А.И. Ершова, А.Д. Деев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 62–67.
48. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
49. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 5. – С. 7–77.
50. Руководство по кардиологии / под ред. В. Н. Коваленко. – Киев : МОРИОН, 2008. – 1424 с.

51. Сердечно-сосудистые заболевания // Всемирная организация здравоохранения : [сайт]. – URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (дата обращения: 03.09.2022).
52. Сметник, В.П. Сердечно-сосудистая система в климактерии / В.П. Сметник // Медицина климактерия / под ред. В.П. Сметник. – Ярославль : Литера, 2006. – С. 438–569.
53. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности монография / под ред. А.П. Момота. – Барнаул : Изд-во Алтайского ун-та, 2011. – 136 с.
54. Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек / А.В. Смирнов, А.М. Есаян, И.Г. Каюков [и др.] // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 3. – С. 89–99.
55. Современные тенденции развития коронарной хирургии в НЦССХ им. А.Н. Бакулева / И.Ю. Сигаев, М.М. Алшибая, О.Л. Бокерия [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2016. – Т. 17, № 3. – С. 66–76.
56. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS) / Р.Г. Оганов, В.В. Кухарчук, Г.П. Арутюнов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 70–78.
57. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США / С. А. Бойцов, О. В. Зайратьянц, Е. М. Андреев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 6. – С. 100–107.
58. Сравнительная характеристика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Украине и Европе по данным euroaspire IV: госпитальная линия / В.Н. Коваленко, М.Н. Долженко, Е.Г. Несукай [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 1. – С. 29–34.

59. Сравнительное исследование скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной функции у здоровых и пациентов с сердечно-сосудистой патологией / Ю.И. Гурфинкель, Н.В. Каце, Л.И. Парфенова Л.И. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2009. – Т. 14, № 2. – С. 38–43.
60. Сусеков, А.Н. Программа клинических исследований розувастатина GALAXY / А.Н. Сусеков // Сердце. – 2005. – № 4. – С. 214–219.
61. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний / под ред. В.П. Куликова. – Москва : Стром, 2007. – 512 с.
62. Хорошее здоровье прибавляет жизни к годам: Глобальное резюме для Всемирного дня здоровья 2012 г. / Всемирная организация здравоохранения. – Женева : ВОЗ, 2012. – 26 с. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/91726>.
63. Чазов, Е.И. История создания и формирования кардиологического общества в нашей стране / Е.И. Чазов // Кардиологический вестник. – 2013. – Т. 8, № 1 (20). – С. 5–7
64. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным Федерального регистра острого коронарного синдрома) / М. В. Ежов, Н. В. Лазарева, О. В. Сагайдак [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2018. – № 1 (30). – С. 47–57.
65. Шляхто, Е.В. Сердечно-сосудистые заболевания в XXI веке: новые вызовы и новые решения / Е.В. Шляхто // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67, № 5. – С. 13.
66. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European society of cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // European heart journal. – 2013. – Vol. 34, Iss. 38. – P. 2949–3003.
67. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias / A.L. Catapano, I. Graham, G. De Backer [et al.] // European heart journal. – 2016. – Vol. 37, Iss. 39. – P. 2999–3058.

- 68.2016 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) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall [et al.] // *European heart journal*. – 2016. – Vol. 37, Iss. 29. – P. 2315–2381.
- 69.2019 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) / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano [et al.] // *European heart journal*. – 2020. – Vol. 41, Iss. 1 – P. 111–188.
- 70.A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia / D.J. Blom, T. Hala, M. Bolognese [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2014. – Vol. 370, Iss. 19. – P. 1809–1819.
- 71.A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates / J.C. Chan, D.E. Piper, Q. Cao [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2009. – Vol. 106, Iss. 24. – P. 9820–9825.
- 72.Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome / G.G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek [et al.] ; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators // *The New England journal of medicine*. – 2018. – Vol. 379, Iss. 22. – P. 2097–2107.
- 73.Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab / E. Stroes, D. Colquhoun, D. Sullivan [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63, Iss. 23. – P. 2541–2548.
- 74.Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab / M.J. Koren, P. Lundqvist, M.

- Bolognese [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014 – Vol. 63, Iss. 23. – P. 2531–2540.
75. Aronow, W.S. Prognosis of congestive heart failure after prior myocardial infarction in older persons with atrial fibrillation versus sinus rhythm / W.S. Aronow, C. Ahn, I. Kronzon // *The American journal of cardiology*. – 2001. – Vol. 87, Iss. 2. – P. 224–225.
76. Association of chronic kidney disease and coronary artery disease in 1,010 consecutive patients undergoing coronary angiography / H. Liu, L. Yan, G.S. Ma [et al.] // *Journal of nephrology*. – 2012. – Vol. 25, Iss. 2. – P. 219–224.
77. Association of Level of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 with Intima-Media Thickness in Patients with Familial Hypercholesterolemia / K.S. Benimetskaya, Y.I. Ragino, E.V. Shakhtshneider [et al.] // *Bulletin of experimental biology and medicine*. – 2017. – Vol. 163, Iss. 2. – P. 199–202.
78. Associations between different types of hypoglycemic agents and the clinical outcome of percutaneous coronary intervention in diabetic patients—From the FUREgistry / A. Ike, K. Shirai, H. Nishikawa [et al.] // *Journal of cardiology*. – 2015. – Vol. 65, Iss. 5. – P. 390–396.
79. Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention / G. Patti, V. Pasceri, G. Colonna [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 49, Iss. 12. – P. 1272–1278.
80. Berne, C. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study / C. Berne, A. Siewert–Delle // *Cardiovascular diabetology*. – 2005. – Vol. 4. – Art. 7.
81. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data / The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384, Iss. 9943. – P. 591–598.
82. Brown, M.S. Cholesterol feedback: from Schoenheimer's bottle to Scap's MELADL / M.S. Brown, J.L. Goldstein // *Journal of lipid research*. – 2009. – Vol. 50, (Suppl). – P. S15–S27.

83. Browning, J.D. Fasting reduces plasma proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 and cholesterol biosynthesis in humans / J.D. Browning, J.D. Horton // *Journal of lipid research*. – 2010. – Vol. 51, Iss. 11. – P. 3359–3363.
84. Byrne, P. Statins for primary prevention of cardiovascular disease / P. Byrne, J. Cullinan, S.M. Smith // *BMJ*. – 2019. – Vol. 367. – Art. 15674.
85. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II) / D. Grady, D. Herrington, V. Bittner [et al.] ; HERS Research Group // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288, Iss. 1. – P. 49–57.
86. Causal relevance of blood lipid fractions in the development of carotid atherosclerosis: Mendelian randomization analysis / S. Shah, J.P. Casas, F. Drenos [et al.] // *Circulation. Cardiovascular genetics*. – 2013. – Vol. 6, Iss. 1. – P. 63–72.
87. Chow, M.S. Benefit/risk of estrogen therapy in cardiovascular disease: current knowledge and future challenges / M.S. Chow // *Journal of clinical pharmacology*. – 1995. – Vol. 35, Iss. 9S. – P. 11S–17S.
88. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A. Go, G.M. Chertow, D. Fan [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2004. – Vol. 351, Iss. 13. – P. 1296–1305.
89. Circulating proprotein convertase subtilisin kexin type 9 has a diurnal rhythm synchronous with cholesterol synthesis and is reduced by fasting in humans / L. Persson, G. Cao, L. Stahle [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2010. – Vol. 30, Iss. 12. – P. 2666–2672.
90. Clarkson, T.B. Controversies about HRT – lessons from monkey models / T.B. Clarkson, S. E. Appt // *Maturitas*. – 2005. – Vol. 51, Iss. 1. – P. 64–74.
91. Comparative Effects of Diet-Induced Lipid Lowering Versus Lipid Lowering Along With Apo A-I Milano Gene Therapy on Regression of Atherosclerosis / L. Wang, F. Tian, A. Arias [et al.] // *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. – 2016. – Vol. 21, Iss. 3. – P. 320–328.

92. Comparison of Cardiovascular Risk Factors for Peripheral Artery Disease and Coronary Artery Disease in the Korean Population / S.Y. Jang, E.Y. Ju, S.I. Cho [et al.] // *Korean circulation journal*. – 2013. – Vol. 43, Iss. 5. – P. 316–328.
93. Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial / S. Stender, H. Schuster, P. Barter [et al.] // *Diabetes, obesity & metabolism*. – 2005. – Vol. 7, Iss. 4. – P. 430–438.
94. De Carvalho, L.S. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (pcsk9) inhibitors and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis with over 96,000 patient-years / L.S. De Carvalho, A.M. Campos, A.C. Sposito // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41, Iss. 2. – P. 364–367.
95. Determinants of the effect of estrogen on the progression of subclinical atherosclerosis: Estrogen in the prevention of atherosclerosis trial / R. Karim, W.J. Mack, R.A. Lobo [et al.] // *Menopause*. – 2005. – Vol. 12, Iss. 4. – P. 366–373.
96. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies / N. Sarwar, P. Gao, S.R. Kondapally Seshasai [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375, Iss. 9733. – P. 2215–2222.
97. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union / J. Leal, R. Luengo-Fernandez, A. Gray [et al.] // *European heart journal*. – 2006. – Vol. 27, Iss. 13. – P. 1610–1619.
98. Effect of an SNP in SCAP gene on lipid-lowering response to rosuvastatin in Indian patients with metabolic syndrome / M.M. Rafeeq, F. Ahmad, S. Z. Rahman [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2016. – Vol. 17, Iss. 18. – P. 2015–2024.
99. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial / J.G. Robinson, B.S. Nedergaard, W.J. Rogers [et al.] // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311, Iss. 18. – P. 1870–1882.

100. Effect of intensive compared with moderate lipidlowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial / S.E. Nissen, E.M. Tuzcu, P. Schoenhagen [et al.] ; REVERSAL Investigators // JAMA. – 2004. – Vol. 291, Iss. 9. – P. 1071–1080.
101. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case–control study / S. Yusuf, S. Hawken S, S. Ounpuu [et al.] // Lancet. – 2004. – Vol. 364, Iss. 9438. – P. 937–952.
102. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima–Media Thickness in Low–Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis The METEOR Trial / J.R. III Crouse 3rd, J.S. Raichlen, W.A. Riley [et al.] // JAMA. – 2007. – Vol. 297, Iss. 12. – P. 1344–1353.
103. Effect of very highintensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial / S.E. Nissen, S.J. Nicholls, I. Sipahy [et al.] // JAMA. – 2006. – Vol. 295, Iss. 13. – P. 1556–1565.
104. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes: The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial / G.G. Schwartz, A.G. Olsson, M.D. Ezekowitz [et al.] // JAMA. – 2001. – Vol. 285, Iss. 13 – P. 1711–1718.
105. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial / V.T. Miller, J. LaRosa, V. Barnabei [et al.] ; Writing Group for the PEPI Trial // JAMA. – 1995. – Vol. 273, Iss. 3. – P. 199–208.
106. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins / B. Walsh, I. Schiff, B. Rosner [et al.] // The New England journal of medicine. – 1991. – Vol. 325, Iss. 17. – P. 1196–1204.
107. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study / H. Schuster, P.J. Barter, S. Stender [et al.] // American heart journal. – 2004. – Vol. 147, Iss. 4. – P. 705–713.

108. Efficacy and safety of alirocumab in people with prediabetes vs those with normoglycaemia at baseline: a pooled analysis of 10 phase III ODYSSEY clinical trials / L.A. Leiter, D. Muller-Wieland, M.T. Baccara-Dinet [et al.] // *Diabetic medicine*. – 2018. – Vol. 35, Iss. 1. – P. 121–130.
109. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins / Cholesterol treatment trialists (CTT) Collaboration / C. Baigent, A. Keech, P.M. Kearney [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366, Iss. 9493. – P. 1267–1278.
110. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease / P.P. Toth, J.P. Dwyer, C.P. Cannon [et al.] // *Kidney international*. – 2018. – Vol. 93, Iss. 6. – P. 1397–1408.
111. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial / M.J. Koren, R.P. Giugliano, F.J. Raal [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129, Iss. 2. – P. 234–243.
112. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials / C. Baigent, L. Blackwell, J. Emberson [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376, Iss. 9753. – P. 1670– 1681.
113. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials / J. Costa, M. Borges, C. David, A. Vaz Carneiro // *BMJ*. – 2006. – Vol. 332, Iss. 7550. – P. 1115–1124.
114. Elevated PCSK9 levels in untreated patients with heterozygous or homozygous familial hypercholesterolemia and the response to high-dose statin therapy / F. Raal, V. Panz, A. Immelman, G. Pilcher // *Journal of the American Heart Association*. – 2013. – Vol. 2, Iss. 2. – Art. e000028. – URL: <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.000028>.
115. Endogenous estrogens lower plasma PCSK9 and LDL cholesterol but not Lp(a) or bile acid synthesis in women / L. Persson, P. Henriksson, E. Westerlund

- [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2012. – Vol. 32, Iss. 3. – P. 810–814.
116. Estrogen and progesterone therapy reduces low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgus monkeys / J. Wagner, T. Clarkson, R. St Clair [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 1991. – Vol. 88, Iss. 6. – P. 1995–2002.
117. Estrogen monotherapy and combined estrogen–progesterone replacement therapy attenuate aortic accumulation of cholesterol in ovariectomized cholesterol–fed rabbits / J. Haarbo, P. Leth–Espensen, S. Stender, C. Christiansen // *The Journal of clinical investigation*. – 1991. – Vol. 87, Iss. 4. – P. 1274– 1279.
118. Estrogen therapy and coronary–artery calcification / J.E. Manson, M.A. Allison, J.E. Rossouw [et al.] ; WHI and WHI–CACS Investigators // *The New England journal of medicine*. – 2007. – Vol. 356, Iss. 25. – P. 2591–2602.
119. Ettinger, B. Hormone replacement therapy and coronary heart disease / B. Ettinger // *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. – 1990. – Vol. 17, Iss. 4. – P. 741–757.
120. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries / K. Kotseva, D. Wood, D. De Bacquer [et al.] // *European journal of preventive cardiology*. – 2016. – Vol. 23, Iss. 6. – P. 636–648.
121. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019 / A. Timmis, N. Townsend, C.P. Gale [et al.] // *European heart journal*. – 2020. – Vol. 41, Iss. 1. – P. 12–85.
122. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease / M.S. Sabatine, R.P. Giugliano, A.C. Keech [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2017. – Vol. 376, Iss. 18. – P. 1713–1722.
123. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000 / S.F. Earl, A.A. Umed, B.C. Janet [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2007. – Vol. 356, Iss. 23. – P. 2388–2398.

124. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes / C.P. Cannon, M.A. Blazing, R.P. Giugliano [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2015. – Vol. 372, Iss. 25. – P. 2387–2397.
125. Factors of risk in the development of coronary heart disease— six year follow-up experience. The Framingham Study / W.B. Kannel, T.R. Dawber, A. Kagan [et al.] // *Annals of internal medicine*. – 1961. – Vol. 55. – P. 33–50
126. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association / P.A. Heidenreich, J.G. Trogon, O.A. Khavjou [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123, Iss. 8. – P. 933–944.
127. GBD 2017 Causes of Death Collaborator. Global, regional, and national agesex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392, Iss. 10159. – P. 1736–1788.
128. Gene inactivation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces atherosclerosis in mice / M. Denis, J. Marcinkiewicz, A. Zaid [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, Iss. 7. – P. 894–901.
129. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels / S.G. Lakoski, T.A. Lagace, J.C. Cohen [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2009. – Vol. 94, Iss. 7. – P. 2537–2543.
130. Global burden of cardiovascular diseases writing group. global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study / G.A. Roth, G.A. Mensah, C.O. Johnson [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76, Iss. 25. – P. 2982–3021.
131. Global consensus statement on menopausal hormone therapy / T. J. de Villiers, M.K. Gass, C.J. Haines [et al.] // *Climacteric*. – 2013. – Vol. 16, Iss. 2. – P. 203–204.
132. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015 / G. A. Roth, C. Johnson, A. Abajobir [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70, Iss. 1. – P. 1–25.

133. Gu, K. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971–1993 / K. Gu, C.C. Cowie, M.I. Harris // *Diabetes Care*. – 1998. – Vol. 21, Iss. 7. – P. 1138–1145.
134. Haffner, S.M. Dyslipidemia management in adults with diabetes / S.M. Haffner // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, Suppl. 1. – P. S68–S71.
135. Heart Disease and Stroke Statistics – 2013 Update: A Report From the American Heart Association / A. Go, D. Mazaffarian, V. L. Roger [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127, Iss. 1. – P. e6–e245.
136. Heart failure and kidney Crucial & Common pathophysiological pathways / M. Rosas-Peralta, G. Borrayo-Sánchez, E. Ramírez Árias [et al.] // *Journal of Cardiology and Cardiovascular Sciences*. – 2017. – Vol. 1, Iss. 1. – P. 11–20.
137. Hemoglobin A1: an indicator of the metabolic control of diabetic patients / B.A. Gones, A.H. Rubinstein, H. Rothman [et al.] // *Lancet*. – 1977. – Vol. 310, Iss. 8041. – P. 734–737.
138. Hemoglobin A1c and Cardiovascular Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention: Insights From a Large Single-Center Registry / U. Baber, L. Azzalini, R. Masoomi [et al.] // *JACC. Cardiovascular interventions*. – 2021. – Vol. 14, Iss. 4. – P. 388–397.
139. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack / P. Amarenco, J. Bogousslavsky, A. Callahan [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2006. – Vol. 355, Iss. 6. – P. 549–559.
140. Hlatky, M.A. Expanding the Orbit of Primary Prevention – Moving beyond JUPITER / M.A. Hlatky // *The New England journal of medicine*. – 2008. – Vol. 359, Iss. 21. – P. 2280–2282
141. Hough, J. Effect of 17-beta estradiol on aortic cholesterol content and metabolism in cholesterol-fed rabbits / J. Hough, D. Zilversmit // *Arteriosclerosis*. – 1986. – Vol. 6, Iss. 1. – P. 57–63.
142. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death outcomes at 4 Years From the Reduction of

- Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry / M.A. Cavender, P.G. Steg, S.C. Smith [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132, Iss. 10. – P. 923–931.
143. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study / P. Jungers, Z.A. Massy, T. Nguyen Khoa [et al.] // *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association*. – European Renal Association. – 1997. – Vol. 12, Iss. 12. – P. 2597–2602.
144. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / F.J. Raal, N. Honarpour, D.J. Blom [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385, Iss. 9965. – P. 341–350.
145. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study / J. Shepherd, J.J. Kastelein, V. Bittner [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 51, Iss. 15. – P. 1448–1454.
146. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / C.P. Cannon, E. Braunwald, C.H. McCabe [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2004. – Vol. 350, Iss. 15. – P. 1495–1504.
147. Jansen, H. Mendelian randomization studies in coronary artery disease / H. Jansen, N.J. Samani, H. Schunkert // *European heart journal*. – 2014. – Vol. 35, Iss. 29. – P. 1917–1924.
148. Kannel, W.B. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study / W.B. Kannel, D.L. McGee // *JAMA*. – 1979. – Vol. 241, Iss. 19. – P. 2035–2038.
149. Kim, E.S. Status of women in cardiovascular clinical trials / E.S. Kim, V. Menon // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2009. – Vol. 29, Iss. 3. – P. 279–283.
150. LDL cholesterol estimation in patients with the metabolic syndrome / I. Gazi, V. Tsimihodimos, T.D. Filippatos [et al.] // *Lipids in health and disease*. – 2006. – Iss. 5. – Art. 8.

151. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – findings from the EUROASPIRE IV survey / Ž. Reiner, G. De Backer, Z. Fras [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 246. – P. 243–50.
152. Lipoprotein(a) in an adult sample from the russian population: distribution and association with atherosclerotic cardiovascular diseases / M.V. Ezhov, S.A. Shalnova, E.B. Yarovaya [et al.] // *Archives of Medical Science*. – 2021. – URL: <https://doi.org/10.5114/aoms/131089>.
153. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia: Results up to 4 years from the OpenLabel OSLER-1 extension study / M.J. Koren, M.S. Sabatine, R.P. Giugliano [et al.] // *JAMA cardiology*. – 2017. – Vol. 2, Iss. 6. – P. 598–607.
154. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel / J. Borén, M. J. Chapman, R. M. Krauss [et al.] // *European heart journal*. – 2020. – Vol. 41, Iss. 24. – P. 2313–2330.
155. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel / B.A. Ference, H.N. Ginsberg, I. Graham [et al.] // *European heart journal*. – 2017. – Vol. 38, Iss. 32. – P. 2459–2472.
156. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men / A.W. Van den Beld, F.H. de Jong, D.E. Grobbee [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2000. – Vol. 85, Iss. 9 – P. 3276–3282.
157. Mendelsohn, M.E. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system / M.E. Mendelsohn, R.H. Karas // *The New England journal of medicine*. – 1999. – Vol. 340, Iss. 23. – P.1801–1811.

158. Mooradian, A.D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus / A. D. Mooradian // Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism. – 2009. – Vol. 5, Iss. 3. – P. 150–159.
159. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes / N.J. Morrish, S.L. Wang, L.K. Stevens [et al.] // Diabetologia. – 2001. – Vol. 44, Suppl. 2. – P. S14–S21.
160. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease / S. Ebrahim, F. Taylor, K. Ward [et al.] // The Cochrane database of systematic reviews. – 2011 – Iss. 1. – Art. CD001561.
161. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia / M. Abifadel, M. Varret, J.P. Rabes [et al.] // Nature genetics. – 2003. – Vol. 34, Iss. 2. – P. 154–156.
162. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // Circulation. – 2002. – Vol. 106, Iss. 25. – P. 3143–3421.
163. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors / L. Fernández-Friera, V. Fuster, B. López-Melgar [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Vol. 70, Iss. 24. – P. 2979–2991.
164. Norris, K. The role of renin–angiotensin–aldosterone system in chronic kidney disease / K. Norris, C. Vaughn // Expert review of cardiovascular therapy. – 2003. – Vol. 1, Iss. 1. – P. 51–63.
165. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease / S.P. Sedlis, C.T. Jurkowitz, P.M. Hartigan [et al.] // The American journal of cardiology. – 2009. – Vol. 104, Iss. 12. – P. 1647–1653.

166. Patient Characteristics and Real-World Treatment Patterns Among Early Users of PCSK9 Inhibitors / P.B. Rane, J. Patel, D.J. Harrison [et al.] // *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*. – 2018. – Vol. 18, Iss. 2. – P. 103–108.
167. PCSK9 in diabetic kidney disease / U. Elewa, B. Fernandez-Fernandez, I. Mahillo-Fernandez [et al.] // *European journal of clinical investigation*. – 2016. – Vol. 46, Iss. 9. – P. 779–786.
168. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / F. Raal, E.A. Stein, R. Dufour [et al.] // *Lancet*. 2015. – Vol. 385, Iss. 9965. – P. 331–340.
169. PCSK9 inhibitors in clinical practice: Delivering on the promise? / R.M. Stoekenbroek, M.L. Hartgers, R. Rutte [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2018. – Vol. 270. – P. 205–210.
170. PCSK9 plasma concentrations are independent of GFR and do not predict cardiovascular events in patients with decreased GFR / K.S. Rogacev, G.H. Heine, G. Silbernagel [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, Iss. 1. – Art. e0146920. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146920>.
171. PCSK9 R46L, lowdensity lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses / M. Benn, B.G. Nordestgaard, P. Grande [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55, Iss. 25. – P. 2833–2842.
172. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population-based sample of children and adolescents / A. Baass, G. Dubuc, M. Tremblay [et al.] // *Clinical chemistry*. – 2009. – Vol. 55, Iss. 9. – P. 1637–1645.
173. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause / J.E. Rossouw, R.L. Prentice, J.E. Manson [et al.] // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297, Iss. 13. – P. 1465–1477.

174. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial / P.S. Sever, B. Dahlöf, N.R. Poulter [et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 36, Iss. 9364 – P. 1149–1158.
175. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study 58 (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial / H.M. Colhoun, D.J. Betteridge, P.N. Durrington [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364, Iss. 9435. – P. 685–696.
176. Protection from myocardial reperfusion injury by acute administration of 17 β -estradiol / J. Delyani, T. Murohara, T. Nossuli, A. M. Lefer // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 1996. – Vol. 28, Iss. 5. – P. 1001–1008.
177. Real-World Efficacy of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors (PCSK9i) in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Patients Referred for Lipoprotein Apheresis / A. Matta, V. Bongard, F. Bouisset [et al.] // *Medical science monitor*. – 2021. – Vol. 27. – Art. e928784. – URL: <https://doi.org/10.12659/MSM.928784>.
178. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors / P. Joseph, D. Leong, M. McKee [et al.] // *Circulation research*. – 2017. – Vol. 121, Iss. 6. – P. 677–694.
179. Ridker, P.M. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial / P.M. Ridker // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, Iss. 19. – P. 2292–2297.
180. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study / M. Tonelli, P. Muntner, A. Lloyd [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380, Iss. 9844. – P. 807–814.
181. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure / J. Kjekshus, E. Apetrei, V. Barrios [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2007. – Vol. 357, Iss. 22. – P. 2248–2261.

182. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients / C.B. Newman, G. Palmer, H. Silbershatz [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2003. – Vol. 92, Iss. 6. – P. 670–676.
183. Samsioe, G. The menopause revisited / G. Samsioe // *International journal of gynaecology and obstetrics*. – 1995. – Vol. 51, Iss. 1. – P. 1–13.
184. SEC24A deficiency lowers plasma cholesterol through reduced PCSK9 secretion / X.W. Chen, H. Wang, K. Bajaj [et al.] // *Elife*. – 2013. – Vol. 2. – Art. e00444.
185. Serum angiotensin 1–converting enzyme (ACE) activity in women with cardiometabolic syndrome X: relation with blood pressure, and lipid and carbohydrate metabolic risk markers for coronary heart disease / A. J. Proudler, D. Crook, I.F. Godsland [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 1995. – Vol. 80, Iss. 2. – P. 696–699.
186. Standards of Medical Care in Diabetes—2011 / American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34 (Suppl. 1). – P. S11–S61.
187. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): Randomized trial to assess the effects of lowering low–density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease / Sharp Collaborative Group // *American heart journal*. – 2010. – Vol. 160, Iss. 5. – P. 785–794.
188. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study / R.K. Stellato, H.A. Feldman, O. Hamdy [et al.] // *Diabetes Care* – 2000. – Vol. 23, Iss. 4 – P. 490–494.
189. The association between atherosclerosis risk factors and renal function in the general population / J.C. Verhave, H.Z. Hillege, J. G.M. Burgerhof [et al.] // *Kidney international*. – 2005. – Vol. 67, Iss. 5. – P. 1967–1973.
190. The cardioprotective effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril in patients with stable coronary artery disease are not modified by mild to moderate renal insufficiency: insights from the EUROPA trial / J.J. Brugts, E.

- Boersma, M. Chonchol [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 50, Iss. 22. – P. 2148–2155.
191. The crystal structure of PCSK9: a regulator of plasma LDL-cholesterol / D.E. Piper, S. Jackson, Q. Liu [et al.] // *Structure*. – 2007. – Vol. 15, Iss. 5. – P. 545–552.
192. The endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary artery disease: a meta-analysis / J. Li, X. Wu, X. Li [et al.] // *Cardiology*. – 2010. – Vol. 116, Iss. 4. – P. 271–278.
193. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective / S.S. Mahmood, D. Levy, R.S. Vasan [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383, Iss. 9921. – P. 999–1008.
194. The Lancet Commission on women and cardiovascular disease: time for a shift in women's health / R. Mehran, B. Vogel, R. Ortega [et al.] // *Lancet*. – 2019. – Vol. 393, Iss. 10175. – P. 967–968.
195. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation / N.G. Seidah, S. Benjannet, L. Wickham [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2003. – Vol. 100, Iss. 3. – P. 928–933.
196. The top 10 causes of death. 24 May 2018 / WHO. – URL: <https://health21-bd.org/the-top-10-causes-of-death/> (date of request: 03.09.2022).
197. Timing and duration of menopausal hormone treatment may affect cardiovascular outcomes / S.M. Harman, E. Vittinghoff, E.A. Brinton [et al.] // *The American journal of medicine*. – 2011. – Vol. 124, Iss. 3. – P. 199–205.
198. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREEk Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study / V.G. Athyros, A.A. Papageorgiou, B.R. Mercouris [et al.] // *Current medical research and opinion*. – 2002. – Vol. 18, Iss. 4. – P. 220–228.
199. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Chapter 4: Cardiovascular Disease in Patients With

CKD // American Journal of Kidney Diseases. – 2016. – Vol. 67, Iss. 3 – P. S49–S56.

200. Zafrir, B. Lipid-lowering therapy with PCSK 9-inhibitors in the real-world setting: Two-year experience of a regional lipid clinic / B. Zafrir, A. Jubran // Cardiovascular Therapeutics. – 2018. – Vol. 36, Iss. 5. – Art. e12439. – URL: <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12439>.