



Корнева В.А.\* , Кузнецова Т.Ю., Везикова Н.Н.

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРАПИИ ЭВОЛОКУМАБОМ У ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ (В КАРЕЛИИ)

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ», г. ПЕТРОЗАВОДСК, РОССИЯ;  
185000, Россия, г. ПЕТРОЗАВОДСК, пр. ЛЕНИНА 33

### Сведения об авторах:

\*Автор, ответственный за связь с редакцией: Корнева Виктория Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ПетрГУ, [vikkorneva@mail.ru](mailto:vikkorneva@mail.ru), 185000, Россия, г. Петрозаводск, ул. Северная, 4-26, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2231-4695>

Кузнецова Татьяна Юрьевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ПетрГУ, [eme@karelia.ru](mailto:eme@karelia.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6654-1382>

Везикова Наталья Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПетрГУ, [vezikov23@mail.ru](mailto:vezikov23@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8901-3363>

### РЕЗЮМЕ

**Цель:** оценить эффективность и безопасность применения эволокумаба у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС).

**Материал и методы обследования.** Наблюдали 15 пациентов с определенной СГХС, получавших терапию ингибиторами PCSK9, у 11-ти в анамнезе ИБС. 8 пациентов (53,3%) получали эволокумаб (Репата) подкожно 140 мг 1 раз в 2 нед., средний возраст 51,4±2,3 лет, 6 мужчин. Оценивали липидный спектр, АЛТ, АСТ, креатинин, глюкозу, Лп(а) через 3, 6, 12 и 18 мес., контролировали ЭКГ, клиническую картину. Эволокумаб назначали в связи с недостижением целевого ХС ЛНП. До начала терапии 7 пациентов получали статины, 5 – статины с эзетемибом, 1 пациентка в связи с непереносимостью гиполипидемическую терапию не получала. Целевыми уровнями ХС ЛНП считали: для пациентов очень высокого риска менее 1,4 ммоль/л, высокого риска – менее 1,8 ммоль/л. Статистическая обработка материала выполнена с помощью STATISTICA10.0.

**Результаты.** На фоне терапии эволокумабом средний уровень ХС ЛНП через 3 месяца терапии снижался на 56,4% (от 3,9±0,3 до 1,71±0,2 ммоль/л), эффект сохранялся через год. Ни один пациент терапию не прекратил, побочных эффектов, в том числе и местных, не было. Целевой ХС ЛНП достигнут у 62,5% пациентов, у пациентов от исходного, включая случай монотерапии эволокумабом. Уровень Лп(а) на фоне терапии снизился на 30%.

**Выводы.** Эволокумаб позволяет на 40% увеличить достижение целевых показателей ХС ЛНП у пациентов с определенной СГХС; целевой ХС ЛНП достигнут в 62,5%. ХС ЛНП через 3 месяца снизился на 56,4%, оставаясь стабильным при длительной терапии. Снижение Лп(а) достигало 30%. Для терапии эволокумабом характерна высокая приверженность и отсутствие побочных эффектов.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, гиполипидемическая терапия, эволокумаб.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### ВКЛАД АВТОРОВ

**Корнева В.А.:** разработка концепции, методология, формальный анализ, проведение исследования; ресурсы; работа с данными/Data Curation; подготовка текста – оценка и редактирование; визуализация, управление проектом

**Кузнецова Т.Ю.:** разработка концепции; методология; проверка; работа с данными/Data Curation; подготовка текста – оценка и редактирование; консультации; управление проектом.

**Везикова Н.Н.:** разработка концепции, методология, проверка, подготовка текста – оценка и редактирование, консультации, управление проектом

✉ [VIKKORNEVA@MAIL.RU](mailto:VIKKORNEVA@MAIL.RU)

**Для цитирования:** Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Везикова Н.Н. Опыт применения терапии эволокумабом у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (в Карелии). Евразийский кардиологический журнал. 2020;(2):42-47 <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-42-47>

Рукопись получена: 09.04.2020 | Рецензия получена: 10.05.2020 | Принята к публикации: 12.05.2020

© Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Везикова Н.Н.



Korneva V.A.\*, Kuznetsova T.Yu., Vezikova N.N.

## EXPERIENCE WITH THE USE OF EVOLOCUMAB THERAPY IN PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA (IN KARELIA REPUBLIC)

PETROZAVODSK STATE UNIVERSITY, PETROZAVODSK, RUSSIA;  
LENIN AVE., 33, PETROZAVODSK, RUSSIA, 185000

### Information about authors:

**\*Author responsible for communication with the editors: Viktoriya A. Korneva**, MD, PhD associated professor of the department of Faculty Therapy, Phthisiology, Infectious Diseases and Epidemiology, Petrosavodsk State University, 185000, Russia, Petrozavodsk, st. North, 4-26, vikkorneva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2231-4695>

**Tatiana Yu. Kuznetsova**, MD, PhD, associated professor, the head of the department of Faculty Therapy, Phthisiology, Infectious Diseases and Epidemiology, Petrosavodsk State University, eme@karelia.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6654-1382>

**Natal'ya N. Vezikova**, MD, PhD, professor, the head of the department of Hospital Therapy, Petrosavodsk State University, vezikov23@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8901-3363>

### SUMMARY

**Aim:** to evaluate the efficacy and safety of the use of evolocumab in patients with familial hypercholesterolemia (FH).

**Materials and methods:** Fifteen patients with a definite FH were treated with PCSK9 inhibitors, in 11 patients with a history of CAD. Eight patients (53.3%) received evolocumab (Repata) subcutaneously 140 mg once every 2 weeks, their average age was 51.4±2.3 years, 6 men. Lipid spectrum, ALT, AST, creatinine, glucose, Lp (a) were evaluated after 3, 6, 12 and 18 months, the ECG and the clinical picture were monitored. Evolocumab was prescribed in connection with the failure to achieve the target LDL. Before the start of therapy, 7 patients received statins, 5 statins with ezetemib, 1 patient did not receive lipid-lowering therapy due to intolerance. The target LDL levels were considered: for very high risk patients less than 1.4 mmol/L, high risk – less than 1.8 mmol/L. Statistical processing of the material was performed using STATISTICA10.0.

**Results:** On the background of evolocumab therapy, the average level of LDL after 3 months of therapy decreased by 56.4% (from 3.9±0.3 to 1.71±0.2 mmol/L), the effect persisted after a year. All patients did not stop the therapy; there were no side effects, including local ones. Target LDL was achieved in 62.5% of patients, the average LDL level after 3 months of therapy decreased by 56.4% in patients from the initial, including the case of monotherapy with evolocumab. The Lp (a) level during therapy decreased by 30%.

**Conclusions:** Evolocumab allows to increase the achievement of the target LDL level on 40% in FH patients; target LDL level was achieved in 62.5%. LDL decreased after 3 months by 56.4%, remaining stable with prolonged therapy. The decrease in Lp(a) reached 30%. Evolocumab therapy was characterized by high adherence and the absence of side effects.

**Key words:** familial hypercholesterolemia, lipid-lowering therapy, evolocumab.

**Relations and activities:** no.

**Conflict of Interest:** All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Korneva V.A.:** concept development, methodology, formal analysis, research; resources; work with data / Data Curation; text preparation – evaluateon and editing; visualization, project management

**Kuznetsova T.Yu.:** concept development; methodology; inspection; work with data / Data Curation; text preparation – evaluation and editing; consultation; project management.

**Vezikova N.N.:** concept development, methodology, verification, text preparation - evaluation and editing, consultations, project management

✉ [VIKKORNEVA@MAIL.RU](mailto:VIKKORNEVA@MAIL.RU)

**For quotation:** Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu., Vezikova N.N. Experience with the use of evolocumab therapy in patients with familial hypercholesterolemia (in Karelia Republic). Eurasian heart journal. 2020;(2):42-47 (In Russ.)] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-42-47>

Received: 09.04.2020 | Revision Received: 10.05.2020 | Accepted: 12.05.2020

© Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu., Vezikova N.N.

Для России характерна достаточно высокая встречаемость выраженной гиперхолестеринемии (в том числе, генетически обусловленной), особенно среди пациентов, перенесших ОКС в молодом возрасте. У лиц, находившихся на лечении с ОКС, выявление выраженной гиперхолестеринемии (ХС ЛНП  $\geq 5,0$  ммоль/л) достигает 10% [1]. Предположительная частота встречаемости семейной гиперхолестеринемии (СГХС) по данным метаанализа, включившего 2,5 млн. лиц, составляет 1: 250 [2]. Таким образом, количество пациентов с СГХС, проживающих на территории России, может составлять порядка 600000.

Эта категория пациентов высокого и очень высокого риска, которая нуждается в интенсивной гиполипидемической терапии. При этом только 2,3% пациентов с СГХС, получавших высокоинтенсивную терапию статинами, достигали целевой уровень (ЦУ) ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л [3].

Трудности проведения эффективной гиполипидемической терапии при СГХС обусловлены как исходно очень высокими показателями липидного спектра, так и побочными эффектами гиполипидемических препаратов, которые необходимо принимать в очень высоких дозах. Появление новой группы лекарственных средств – моноклональных антител к ферменту PCSK9 открывает новые возможности терапии больных СГХС.

Цель: оценить эффективность и безопасность применения эволокумаба у пациентов СГХС – на основании показателей липидного спектра, уровней Лп(а), глюкозы, креатинина, мочевины по результатам длительного наблюдения в течение 1,8 лет.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группу наблюдения составили 15 пациентов с определенной СГХС, диагностированной по критериям Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), получавших терапию ингибиторами PCSK9 (и PCSK9), у 11-ти (73,3%) из 15 пациентов в анамнезе ИБС, 9 перенесли инфаркт миокарда (ИМ) (60%). 8 пациентов (53,3%) получали терапию эволокумабом (Репата) подкожно в дозе 140 мг 1 раз в 2 недели, средний возраст 51,4 $\pm$ 2,3 лет, мужчин 6 человек.

Методы обследования: всем пациентам проводилась оценка показателей липидного спектра, уровней АЛТ, АСТ, креатинина, мочевины, глюкозы, Лп(а) через 3, 6, 12 и 18 мес. Проводился контроль ЭКГ и оценивалась клиническая картина (дестабилизация коронарной патологии). Время наблюдения до 1,8 лет.

До начала терапии эволокумабом 7 (87,5%) пациентов получали интенсивную терапию статинами, эквивалентную розувастатину в дозе 20–40 мг/сут, 5 пациентов получали комбинацию терапии статинами с эзетимибом, 1 пациентка в связи с

непереносимостью гиполипидемических препаратов (статинов и эзетимиба) получала монотерапию эволокумабом.

Безопасность оценивалась на основании клинических данных и лабораторных показателей, таких как уровни трансаминаз, общего билирубина, креатинина и глюкозы крови.

Целевыми уровнями показателей липидного спектра считали: для пациентов очень высокого риска ХС ЛНП менее 1,4 ммоль/л, высокого риска менее 1,8 ммоль/л [4]. Проведенное исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, местный комитет по этике одобрил протокол исследования. Все пациенты подписывали информированное согласие перед включением в исследование.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA, ver. 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены как  $M \pm SD$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средние лабораторные показатели у восьми пациентов и их динамика на фоне стандартной гиполипидемической терапии и после присоединения эволокумаба представлены в таблице 1.

На фоне терапии эволокумабом средний уровень ХС ЛНП через 3 месяца терапии снижался на 56,4% (составив при старте терапии на фоне другой гиполипидемической терапии 3,9 $\pm$ 0,3 ммоль/л, через 3 месяца – 1,71 $\pm$ 0,2 ммоль/л). Причем выраженность эффекта лишь незначительно колебалась спустя год терапии (достоверные отличия не выявлялись).

Ни один из пациентов терапию эволокумабом за время наблюдения не прекратил, побочных эффектов, в том числе и местного характера, отмечено не было.

Целевые уровни показателей ХС ЛНП при подключении к терапии эволокумаба были достигнуты у 5 пациентов (62,5%) пациентов с СГХС.

У трех (37,5%) пациентов с СГХС целевые уровни ХС ЛНП, соответствующие категории риска достигнуты не были, что было связано с объективными трудностями проведения гиполипидемической терапии. Во-первых, исходно высокие показатели липидного спектра и необходимость достигать целевой уровень ХС ЛНП менее 1,4 ммоль/л. Но в двух случаях из трех достигнут уровень ХС ЛНП 1,7 ммоль/л, что согласно предыдущей версии рекомендаций, являлось целевым показателем. Кроме того, у одной пациентки проводилась монотерапия эволокумабом без статинов в связи с непереносимостью последних. В то же время, у всех этих троих пациентов было отмечено снижение уровня ХС ЛНП на 50% от исходного. Клиническое наблюдение случая монотерапии эволокумабом представлено ниже.

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей на фоне стандартной гиполипидемической терапии и после присоединения эволокумаба

Tab. 1. Dynamics of laboratory parameters on the standard lipid-lowering therapy and after evolocumab

Сроки	ОХС, ммоль/л	ХС ЛНП, ммоль/л	ХС ЛВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	Лп(а), г/л	Креатинин, мкмоль/л	АЛТ, МЕ/л	АСТ, Ме/л	Глюкоза, мкмоль/л
Исходно	10,2 $\pm$ 0,23	7,34 $\pm$ 0,16	1,46 $\pm$ 0,1	1,82 $\pm$ 0,3	0,48 $\pm$ 0,06	79,8 $\pm$ 3,4	35 $\pm$ 1,2	36,1 $\pm$ 2,3	5,1 $\pm$ 0,7
Гиполипидотерапия (до Эволо)	5,9 $\pm$ 0,3	3,9 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,4	-	80,4 $\pm$ 4,1	34 $\pm$ 1,3	34,2 $\pm$ 1,5	5,2 $\pm$ 0,6
3 мес. Эволо	3,1 $\pm$ 0,02	1,71 $\pm$ 0,2	1,21 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,4	0,34 $\pm$ 0,04	78,5 $\pm$ 4,3	34,2 $\pm$ 0,8	35,4 $\pm$ 2,8	4,96 $\pm$ 0,8
6 мес. Эволо	3,91 $\pm$ 0,06	1,68 $\pm$ 0,5	1,3 $\pm$ 0,2	1,65 $\pm$ 0,2	0,33 $\pm$ 0,03	77,6 $\pm$ 3,3	35,4 $\pm$ 2,3	36,4 $\pm$ 3,2	5,0 $\pm$ 0,6
1 год Эволо	3,98 $\pm$ 0,08	1,75 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,4	1,7 $\pm$ 0,6	0,34 $\pm$ 0,02	79,1 $\pm$ 5,9	34,8 $\pm$ 1,3	35,7 $\pm$ 3,8	5,1 $\pm$ 0,3
1,5 года Эволо	4,0 $\pm$ 0,04	1,78 $\pm$ 0,1	1,32 $\pm$ 0,3	1,68 $\pm$ 0,5	0,33 $\pm$ 0,04	78,6 $\pm$ 6,7	35,3 $\pm$ 1,6	34,5 $\pm$ 5,7	4,9 $\pm$ 0,4

Примечание: ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, Лп(а) – липопротеин (а), Эволо – Эволокумаб

Note: TC – total cholesterol, LDL cholesterol – low-density lipoprotein cholesterol, HDL cholesterol – high-density lipoprotein cholesterol, Lp (a) – lipoprotein (a), Evolo – Evolocumab

Пациентка Н., 69 лет, клинический диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения 2 ФК. 28.06.18 КАГ (стеноз правой коронарной артерии (ПКА) 90% на границе проксимального и среднего сегментов. Субокклюзия устья диагональной ветви. РТСА со стентированием ПКА (1 BMS « ST brig») от 10.05.18. Гипертоническая болезнь 3 стадии. СГХС, определенная форма (DLCN), Избыточная масса тела (ИМТ=28) риск 4. Сахарный диабет 2 го типа, целевой уровень гликированного гемоглобина <6,5%. Проводится терапия эволокумабом (на момент описания в течение 6 месяцев) в качестве монотерапии с учетом непереносимости эзетимиба и статинов (розувастатин, аторвастатин, питавастатин), которые приводили к появлению мышечной слабости, миалгий и сопровождалась повышением уровня КФК. На прием эзетимиба также отмечала появление миалгий. Исходные показатели липидного спектра: ОХС 7,79-6,9 ммоль/л, ТГ 1,73 ммоль/л, ХС ЛНП 4,9-5,1 ммоль/л, ХС ЛВП 1,16 ммоль/л, АЛТ 11 ЕД, АСТ 20 ЕД, билирубин общий 8,2 мкмоль/л. Уровень ЛП(а) 0,26 г/л (в норме). На фоне терапии эволокумабом 140 мг 1 раз в 2 недели показатели липидного спектра следующие: ОХС 4,7 ммоль/л, ХС ЛНП 2,7 ммоль/л, ТГ 1,71 ммоль/л, ХС ЛВП 1,26 ммоль/л. При этом показатели КФК не возросли: 104 Ед/л, билирубин общий 8,1 мкмоль/л, глюкоза 5,36 ммоль/л. Таким образом, монотерапия эволокумабом позволила снизить уровень ОХС на 69,2%, показатели ХС ЛНП на 55,1%, при этом показатели ХС ЛВП несколько увеличились, не выявлено таких побочных эффектов как миалгии, повышение уровня КФК, гипергликемия, что представляется особенно важно с учетом сопутствующего сахарного диабета.

Повышенный уровень Лп (а) был отмечен у 4 пациентов, нормальной считалась концентрация Лп(а) менее 0,3 г/л. Выявлено снижение уровня Лп(а) на фоне терапии эволокумабом на 30%. В среднем уровень Лп(а) снизился с 0,48 до 0,34 г/л. Снижение Лп(а) было отмечено у всех пациентов, преимущественно начинаясь в период с 3-х до 6 месяцев терапии.

На фоне терапии эволокумабом не зарегистрировано дестабилизации течения ИБС (развития новых ИМ и нестабильной стенокардии), а также новых случаев острых нарушений мозгового кровообращения.

Следует отметить высокую приверженность пациентов к терапии эволокумабом и ее хорошую переносимость. Никаких побочных эффектов, в т. ч. по типу миалгий, повышения уровня КФК, глюкозы, билирубина и печеночных трансаминаз не зарегистрировано. Не было выявлено побочных реакций местного характера в местах инъекций.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно современным позициям, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) принят как основной предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний и катастроф [4,5]. Особо подчеркивается значение «кумулятивного бремени холестерина» – времени, когда уровень ХС повышен.

На сегодняшний день приняты достаточные «жесткие» целевые показатели ХС ЛНП для пациентов очень высокого риска (уровень менее 1,4 ммоль/л), для пациентов категории высокого риска – менее 1,8 ммоль/л. Помимо достижения целевого уровня, рекомендовано также снижение ХС ЛНП на 50% от исходного [4].

На фоне приема высоких доз статинов, признанных первой линией гиполипидемической терапии, только 70% пациентов достигают целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности <1,8 ммоль/л [6]. В реальной клинической практике доля пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП, еще ниже – 21%. [7]. По данным нашего исследования, опубликованного

ранее, достижение ЦУ у пациентов с определенной СГХС, представляющей наиболее опасную в плане сердечно-сосудистого риска категорию пациентов, на фоне высокоинтенсивной статинотерапии составляет 22,6% [8]. Приверженность пациентов к гиполипидемической терапии низкая. По нашим данным, приверженность пациентов с определенной СГХС к терапии 57% [9]. По данным общероссийского регистра Ренессанс, у больных с гетерозиготной СГХС целевого уровня ХС ЛНП <2,6 ммоль/л достигали 23% пациентов высокого риска, ХС ЛНП <1,8 ммоль/л – 6% больных очень высокого риска, из них 1 пациент достиг концентрации ХС ЛНП <1,5 ммоль/л [10].

Важным ограничивающим фактором является непереносимость статинов. Частота нежелательных явлений, самым частым из которых является миалгия, достигает 17% и выше, это сопровождается снижением дозы статинов или отменой препарата [11, 12]. По нашим данным, миалгии как причина отказа от терапии статинами, были выявлены у 12% пациентов с СГХС, повышение трансаминаз – у 35%, у 12% – появление кожных высыпаний, в 29% случаев пациенты приняли самостоятельное решение «о достаточном объеме выполненной терапии» [9].

В целом, непереносимость статинов была установлена у 1,65% пациентов и ассоциировалась с увеличением на 43% частоты коронарных событий [13].

В то же время, по результатам EUROASPIRE V, увеличение в 2 раза числа пациентов, получающих высокодозовую терапию статинами, увеличило достижение целевых показателей только на 7% для целевого уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л, достигая всего 32% [14]. Незначительное снижения уровня ХС ЛНП при удвоении дозы статинов связано с увеличением экспрессии фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9) [15].

В связи с этим крайне актуальной для ведения пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска является новая группа лекарственных средств – моноклональных антител к ферменту PCSK9, воздействующих на белок – PCSK9, функция которого заключается в регуляции экспрессии рецепторов к ЛНП. На сегодняшний день в России, Европе и США зарегистрированы два препарата этого класса – алирокумаб и эволокумаб.

Эволокумаб представляет собой моноклональные человеческие антитела к PCSK9. Тот факт, что PCSK9 является секреторным белком, находящимся на поверхности гепатоцитов и в крови, позволяет эволокумабу при системном введении эффективно инактивировать фермент, предотвращая его связывание с ЛНП, что удлиняет время полужизни ЛНП-рецепторов и способствует увеличению захвата ЛНП гепатоцитами [16]. Обладая длительным периодом полужизни, эволокумаб сохраняет терапевтический уровень в течение 2 недель после подкожного введения в дозе 140 мг и в течение 1 месяца – при дозе 420 мг. Эволокумаб снижает уровень ЛНП на 50–75% в сравнении с плацебо [17]. По нашим данным, добавление эволокумаба к терапии позволило снизить исходный уровень ХС ЛНП у пациентов СГХС на 56,4% и на 40% увеличить достижение целевых показателей ХС ЛНП, учитывая, что до начала терапии и PCSK9 только 22,6% пациентов с определенной СГХС достигали целевых показателей [8]. Целевые уровни ХС ЛНП при подключении к терапии эволокумаба были достигнуты у 62,5%. У всех пациентов с СГХС было достигнуто снижение уровня ХС ЛНП на 50% от исходного, включая случай монотерапии эволокумабом, полученные результаты сопоставимы с исследованием RUTHERFORD-2, включавшего пациентов с гетерозиготной СГХС. Как было продемонстрировано в этом

исследовании, добавление эволокумаба к подобранной гиполипидемической терапией (статины±эзетимиб) снижает уровень ХС ЛНП дополнительно на 60% по сравнению с плацебо. В результате 67% участников из группы эволокумаба достигли целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л по сравнению с 2% пациентов, получавших плацебо в добавление к базисной гиполипидемической терапии [18].

Важным свойством эволокумаба является способность снижать уровень липопротеида (а) (Лп(а)) до -36% [16, 19]. Это особенно важно с учетом того, что статины не влияют значительно на концентрацию Лп(а) в крови, в тоже время, повышенные показатели ЛП(а) были обнаружены у каждого пятого пациента с ИБС [20, 21]. По нашим данным, уровень Лп(а) у пациентов с определенной СГХС на фоне терапии эволокумабом снижался в среднем на 30%.

Необходимость поиска новых гиполипидемических средств обусловлена также сохраняющимся остаточным сердечно-сосудистым риском на фоне терапии статинами [22]. По результатам исследования OSLER, включившем 4465 больных с высоким сердечно-сосудистым риском, в том числе с СГХС и пациентов с непереносимостью статинов, ожидаемая частота сердечно-сосудистых событий за год была достоверно ниже в группе эволокумаба (0,95%) по сравнению с группой стандартной терапии (2,18%; отношение рисков 0,47;  $p=0,003$ ) [23]. Исследование Глагов показало преимущества в регрессе коронарного атеросклероза у тех, кто получал комбинированную терапию с применением эволокумаба по сравнению с теми, кто получал монотерапию статинами [24].

Таким образом, препарат является не только мощным гиполипидемическим средством, но и значительно снижает риск развития сердечно-сосудистых событий даже у лиц, получающих статинотерапию. По нашим данным, у пациентов, получавших терапию эволокумабом (срок наблюдения до 1,8 мес.), дестабилизации клинической картины ИБС, новых случаев ОИМ и ОНМК не зарегистрировано.

Стабильный равномерный гиполипидемический эффект эволокумаба был продемонстрирован в исследовании OSLER-1, так же были получены данные по безопасности применения препарата в течение 4 лет и более, продемонстрировано отсутствие эффекта рикошета при прекращении терапии эволокумабом [25, 26]. По нашим данным, на фоне терапии эволокумабом средний уровень ХС ЛНП через 3 месяца терапии снижался на 56,4% у пациентов с определенной СГХС, эффект сохранялся с незначительными колебаниями спустя год терапии. Продемонстрирована безопасность терапии и PCSK9 в плане развития миалгий, когнитивных расстройств и сахарного диабета.

В нашей работе продемонстрирована также безопасность применения эволокумаба в течение длительного периода и хорошая переносимость с отсутствием побочных реакций, в том числе и местного характера. Для терапии эволокумабом, по нашим данным, была характерна высокая приверженность

## ВЫВОДЫ

1. Целевые уровни ХС ЛНП при подключении к терапии эволокумаба были достигнуты у 62,5% пациентов с определенной СГХС.

2. Эволокумаб позволяет как минимум на 40% увеличить достижение целевых показателей ХС ЛНП у пациентов с определенной СГХС. У всех пациентов с СГХС было достигнуто снижение уровня ХС ЛНП на 50% от исходного, включая случай монотерапии эволокумабом.

3. На фоне терапии эволокумабом средний уровень ХС ЛНП

через 3 месяца терапии снижался на 56,4% у пациентов с определенной СГХС, эффект сохранялся с незначительными колебаниями спустя год терапии.

4. Для терапии эволокумабом в реальной клинической практике характерна высокая приверженность и хорошая переносимость с отсутствием побочных реакций, в том числе и местного характера.

5. Уровень Лп(а) у пациентов с определенной СГХС на фоне терапии эволокумабом снижался на 30%.

В целом, эволокумаб представляет собой эффективный и безопасный гиполипидемический препарат.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Nanchen D., Gencer B., Auer R. al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2015;36(36):2438-45. DOI:10.1093/eurheartj/ehv289.
2. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, Tu JV. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7:e016461. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016461>.
3. Ежов М.В., Лазарева Н.В., Сагайдак О. В. и др. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным Федерального Регистра острого коронарного синдрома). *Атеросклероз и Дислипидемии.* 2018;1:47-57 [Ezhov M.V., Lazareva N.V., Sagajdak O. V. et al. The frequency of lipid metabolism disorders and the use of statins in acute coronary syndrome (according to the Federal Register of Acute Coronary Syndrome). *Ateroskleroz i Dislipidemii.* 2018;1:47-57 (in Russ.)].
4. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2020; 41(1): 111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
5. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I. et al. Low density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-72. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
6. Ballantyne C.M., Abate N., Yuan Z. et al. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: The Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) Study. *Am. Heart J.* 2005. Vol. 149, N 3. P. 464-473. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.11.023.
7. Kotseva K., Wood D., De Bacquer D. et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016. Vol. 23, N 6. P. 636-648. DOI: 10.1177/2047487315569401
8. Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю. Терапия липидснижающими препаратами у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в реальной клинической практике. *Клин. фармакол. тер.* 2018, 27 (4): 24-28. [Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu. Lipid-lowering therapy in patients with familial hypercholesterolemia in the real-life clinical practice. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2018; 27 (4): 24-28. (in Russ.)]
9. Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю., Тихова Г. П. Гиполипидемическая терапия у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. *Кардиология.* 2019;59(3):30-38. [Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu., Tihova G.P. Lipid Lowering Therapy with Statins in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Kardiologiya.* 2019;59(3):27-35. (in Russ.)]. doi.org/10.18087/cardio.2019.3.10238
10. Близнюк С. А., Рожкова Т. А., Ежов М. В., Попова А. Б. Особенности гиполипидемической терапии и предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. *Атеросклероз и дислипидемии* 2019;4(37):36-45. [Bliznyuk S. A., Rozhkova T. A., Ezhov M. V. et al. Lipid-lowering Therapy and Predictors of Cardiovascular Outcomes in Patients with heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Ateroskleroz i dislipidemii* 2019;4(37):36-45 (in Russ.)]. DOI: 10.34687/2219-8202
11. Zhang H., Plutzky J., Skentzos S. et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013. Vol.158. P.526-34. doi:10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004

12. Ganga H.V., Slim H.B., Thompson P.D. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J.* 2014. Vol. 168. P.6-15. doi:10.1016/j.ahj.2014.03.019
13. Serban M.C., Colantonio L.D., Manthripragada A.D., Monda K.L., Bittner V.A., Banach M. et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. Vol. 69(11). P.1386-1395. DOI:10.1016/j.jacc.2016.12.036
14. Kotseva K. on behalf of EUROASPIRE investigators. Implementation of cardiovascular disease prevention in daily practice – Insights from EUROASPIRE V. Reaching lipid targets in coronary patients – Temporal trends and state of the art. Presented at ESC 2018, Munich. [cited by Nov 11, 2018]. <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congress-2018/Implementation-of-cardiovascular-disease-prevention-in-daily-practice-Insig/17>
15. Raal F.J., Panz V.R., Immelman A., Pilcher G.J. Elevated PCSK9 levels in untreated patients with heterozygous or homozygous familial hypercholesterolemia and the response to high-dose statin therapy. *J. Am. Heart Assoc.* 2013. V. 2. P. e000028. DOI: 10.1161/JAHA.112.000028
16. Карпов Ю.А., Талицкий К.А. Эволокумаб – представитель нового класса гиполипидемических препаратов. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2015; 4:21-28. [Karpov Y. A., Talitskaya, A. K. Evolocumab is the representative of a new class of lipid-lowering drugs. *Atmosfera. Novosti kardiologii* 2015;4:21-28 (in Russ.)]
17. Navarese E.P., Kolodziejczak M., Schulze V. et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2015. Vol. 163. P. 40–51. DOI: 10.7326/M14-2957.
18. Raal F.J., Stein E.A., Dufour R. et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015. Vol. 385, N 9965. P. 331–340. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61399-4/
19. Robinson J.G., Nedergaard B.S., Rogers W.J. et al. 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. *JAMA.* 2014. Vol. 18. P. 1870–1882. DOI: 10.1001/jama.2014.4030.
20. Boronat M., Saavedra P., Perez-Martinez N. et al. High levels of lipoprotein(a) are associated with a lower prevalence of diabetes with advancing age: results of a cross-sectional epidemiological survey in Gran Canaria, Spain. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012. Vol. 11. P. 81. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-81>
21. Коновалов Г. А., Бажан С. С. Эволокумаб: инновационные возможности снижения холестерина липопротеидов низкой плотности, липопротеида (а) и управления сердечно-сосудистым риском. *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2017; 2: 45–56. [Konovalov G. A., Bazhan S. S. Evolocumab: innovative opportunities for LDL-C and LP(a) lowering and cardiovascular risk management/*Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* 2017; 2: 45–56 (in Russ.)]
22. Vanuzzo D. The epidemiological concept of residual risk. *Intern. Emerg. Med.* 2011. Vol. 6, suppl. 1. P. 45–51. DOI: 10.1007/s11739-011-0669-5.
23. Sabatine S.M., Giugliano R.P., Wiviott S.D. et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 1500–1509. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858.
24. Nicholls S.J., Puri R., Anderson T. et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial // *JAMA.* 2016. Vol. 316, N 22. P. 2373–2384. DOI: 10.1001/jama.2016.16951.
25. Koren M.J., Giugliano R.P., Raal F.J. et al. 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. *Circulation.* 2014. Vol. 129 (2). P. 234–243. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007012
26. Koren M.J., Sabatine M.S., Giugliano R.P. et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years from the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol.* 2017. 2(6). P.598-607. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0747.