

## РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ FOURIER. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Совет Экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)

**Президиум экспертного совета:** Бойцов С. А. (Москва), Карлов Ю. А. (Москва), Езов М. В. (Москва).

**Эксперты:** Алеян Б. Г. (Москва), Ахмеджанов Н. М. (Москва), Бажан С. С. (Новосибирск), Бубнова М. Г. (Москва), Воевода М. И. (Новосибирск), Гуревич В. С. (Санкт-Петербург), Ершова А. И. (Москва), Кашталап В. В. (Кемерово), Коновалов Г. А. (Москва), Константинов В. О. (Санкт-Петербург), Кухарчук В. В. (Москва), Мешков А. Н. (Москва), Сергиенко И. В. (Москва), Шальнова С. А. (Москва).

**Ключевые слова:** FOURIER, эволокумаб, гиполипидемическая терапия.

ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеин типа А, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, PoСГХС — регистр пациентов СГХС, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-нелПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности PCSK9 — пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9 типа, iPCSK9 — ингибитор PCSK9.

**Российский кардиологический журнал 2017, 5 (145): 85–90**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-85-90>

Рукопись получена: 16.05.2017

## RESULTS OF THE CLINICAL TRIAL FOURIER. NEW OPPORTUNITIES FOR TREATMENT OF VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK PATIENTS

Advisory Board of Russian Society of Cardiology (RSC), Russian National Atherosclerosis Society (RNAS), Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RSCRSP)

**Chairs of the Advisory Board:** Boytsov S. A. (Moscow), Karpov Yu. A. (Moscow), Ezhov M. V. (Moscow).

**Experts:** Alekian B. G. (Moscow), Akhmedzhanov N. M. (Moscow), Bazhan S. S. (Novosibirsk), Bubnova M. G. (Moscow), Voevoda M. I. (Novosibirsk), Gurevich V. S. (Saint-Petersburg), Ershova A. I. (Moscow), Kashtalap V. V. (Kemerovo), Konovalov G. A. (Moscow), Konstantinov V. O. (Saint-Petersburg), Kukharchuk V. V. (Moscow), Meshkov A. N. (Moscow), Sergienko I. V. (Moscow), Shalnova S. A. (Moscow).

**Russ J Cardiol 2017, 5 (145): 85–90**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-85-90>

**Key words:** FOURIER, evolocumab, hypolipidemic therapy.

### Нерешенные вопросы гиполипидемической терапии

Гиперлипидемия является основным фактором риска развития заболеваний, обусловленных атеросклерозом, к которым, прежде всего, относятся ишемическая болезнь сердца (ИБС), ишемический (атеротромботический) инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) и атеросклероз артерий нижних конечностей. Согласно европейским и российским рекомендациям по диагностике и лечению дислипидемий наличие каждого из этих состояний у пациента относит его к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска, что требует наряду с реализацией подходов по изменению образа жизни и характера питания, назначения эффективной липидснижающей терапии. Проведенные исследования свидетельствуют, что в Европе в реальной клинической практике лишь 21% пациентов, относящихся к очень высокому сердечно-сосудистому риску, достигает рекомендованного уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) <1,8 ммоль/л [1]. В России этот показатель еще ниже и составляет 12% [2]. Столь низкие показатели эффективности связаны, главным образом, с высокой распространенностью выражен-

ной гиперхолестеринемии, недостаточной эффективностью применяемой гиполипидемической терапии, в том числе из-за непереносимости и низкой приверженности к ней пациентов. Между тем, известно, что снижение ХС-ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к уменьшению относительного риска сердечно-сосудистых осложнений на 20% [3]. Поэтому поиск и внедрение в клиническую практику препаратов, позволяющих эффективно и безопасно снижать ХС-ЛПНП является, безусловно, актуальной задачей, поскольку это может привести к снижению показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

### Новые возможности гиполипидемической терапии

Ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) относятся к новому классу современных гиполипидемических средств. PCSK9 играет важную роль в гомеостазе и метаболизме холестерина, уменьшая количество рецепторов к ХС-ЛПНП на гепатоцитах, что приводит к снижению выведения ХС-ЛПНП из кровотока, и как результат повышению его содержания в плазме крови [4]. Ингибирование PCSK9 приводит к повышению количества рецепторов липопротеидов низкой плот-

ности (ЛПНП) на гепатоцитах и последующему снижению уровня ХС-ЛПНП в крови [5]. Наибольшее распространение получил подход, связанный с блокированием PCSK9 при помощи полностью человеческих моноклональных антител. В настоящий момент в США, Европе и РФ зарегистрировано два препарата этой группы: эволокумаб и алирокумаб. Эволокумаб стал первым ингибитором PCSK9 (iPCSK9) одобренным к клиническому применению, как в мире, так и в России. В программе клинических исследований эволокумаба приняло участие более 35 000 пациентов.

Высокая гиполипидемическая активность и безопасность препарата показана у широкого круга пациентов: умеренного, высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска; с непереносимостью статинов, а также у больных с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), включая ее гомозиготную форму. Продemonстрировано, что в комбинации со статинами эволокумаб дополнительно снижает ХС-ЛПНП на 75%, по сравнению с терапией только статинами. При этом до 94% пациентов достигает уровня ХС-ЛПНП <1,8 ммоль/л. Кроме влияния на ХС-ЛПНП, эволокумаб снижает уровни ХС-неЛПВП на 65%, apoB на 59%, триглицеридов на 30%, и что очень важно, Лп(а) на 36% [6].

Стабильность гиполипидемического эффекта эволокумаба была показана в открытом исследовании — продолжении OSLER-1, в котором были получены данные по самому длительному к настоящему моменту наблюдению (более 4 лет) за пациентами, получающими iPCSK9. Показано, что у лиц, продолжавших прием эволокумаба в течение 4 лет, уровень ХС-ЛПНП поддерживался на стабильно низком уровне (через 1 год снижение ХС-ЛПНП составило 61%, через 4 года — 57% от исходного уровня), то есть не было эффекта затухания на фоне длительного приема эволокумаба. Такой гиполипидемический эффект эволокумаба может быть объяснен стабильной фармакокинетикой препарата, из-за отсутствия у него иммуногенности. Действительно не было выявлено ни одного случая образования нейтрализующих антител к эволокумабу в ходе всего четырехлетнего периода наблюдения [7].

Еще одним важным свойством эволокумаба стало доказательство его положительного влияния на выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий. Так, по результатам исследования GLAGOV (GLObal Assessment of Plaque reGression With a PCSK9 antiBody as Measured by intraVascular Ultrasound (Комплексная оценка регрессии бляшки методом внутрисосудистого ультразвука при использовании антител к PCSK9)), включившего 970 пациентов, было продемонстрировано, что добавление эволокумаба к статинам в течение 78 недель приводит к достоверному снижению относительного объема

атеросклеротической бляшки (PAV) на 1% и ее общего объема (TAV) на 4,9 мм<sup>3</sup> [8].

Следующим важнейшим этапом доказательства эффективности эволокумаба стало исследование FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk (Дальнейшее изучение сердечно-сосудистых исходов при ингибировании PCSK9 у лиц с повышенным риском)), в котором было показано снижение риска развития сердечно-сосудистых событий при вторичной профилактике (см. ниже) [9].

Таким образом, на сегодняшний день, эволокумаб единственный препарат из класса iPCSK9, продемонстрировавший не только выраженный гиполипидемический эффект, но и положительное влияние на регрессию атеросклероза и риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

### Результаты клинического исследования FOURIER

Исследование FOURIER ставило целью изучить клиническую эффективность и безопасность эволокумаба при его добавлении к терапии статином у пациентов с клинически выраженным атеросклерозом. Это международное многоцентровое плацебо-контролируемое двойное слепое исследование в параллельных группах (n=27564; 49 стран; 1272 исследовательских центра). Основной гипотезой исследования было показать, что добавление эволокумаба к терапии статином снизит частоту основных нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов в возрасте 40-85 лет с клиническими проявлениями заболевания, обусловленного атеросклерозом. К таким заболеваниям относилось наличие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда, негеморрагического инсульта или гемодинамически значимого атеросклероза артерий нижних конечностей. Помимо этого, для включения в исследование пациент должен был иметь дополнительно ≥1 фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также уровень ХС-ЛПНП ≥1,8 ммоль/л (или ХС-неЛПВП ≥2,6 ммоль/л) на фоне терапии аторвастатином в дозе ≥20 мг (или другим статином в эквивалентной дозе) в сочетании с эзетимибом или без него. На рисунке 1 представлен дизайн исследования FOURIER.

Дизайном протокола была определена следующая комбинированная **первичная конечная точка**: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или коронарная реваскуляризация миокарда, а также **ключевая вторичная конечная точка**: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт.

Средний возраст включенных пациентов составил 62,5 года, из которых 75,4% были мужчины. Артериальная гипертензия, сахарный диабет и курение выявлялись у 80%, 34% и 28% участников, соответственно. Важно, что в исследование вошли пациенты

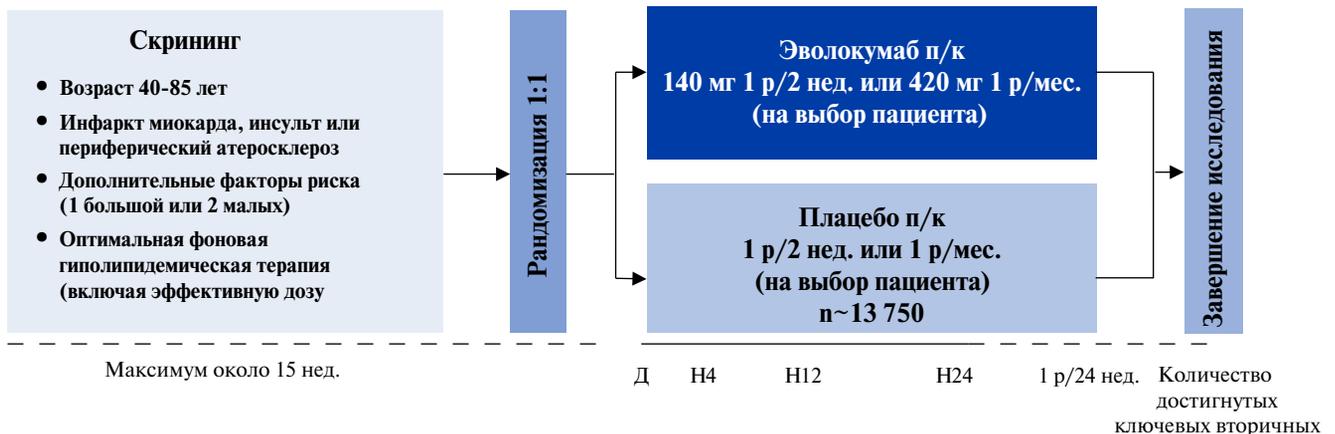


Рис. 1. Дизайн исследования FOURIER.

с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов. Так у 22040 участников (81,1%) в анамнезе был инфаркт миокарда, у 5330 (19,3%) — негеморрагический инсульт и у 3640 (13,2%) — периферический атеросклероз. Пациенты находились на адекватной гиполипидемической терапии: 69,2% получали интенсивную и 30,4% — умеренно интенсивную терапию статинами. У 5,1% пациентов дополнительно к статинам назначался эзетимиб.

Участники, рандомизированные в группу активного лечения, получали эволюкумаб п/к в дозе 140 мг 1 раз в 2 недели или 420 мг 1 раз в месяц (на выбор пациента), в группу контроля — плацебо 1 раз в 2 недели или 1 раз в месяц (на выбор пациента).

Медиана наблюдения в исследовании составила 2,2 года. Была подтверждена высокая гиполипидемическая эффективность эволюкумаба: уровень ХС-ЛПНП снизился на 59% от исходных значений с 2,4 ммоль/л до 0,78 ммоль/л. Впервые было продемонстрировано положительное влияние терапии эволюкумабом на сердечно-сосудистые исходы: снижение относительного риска развития комбинированной первичной конечной точки в группе эволюкумаба составило 15%, а ключевой вторичной точки 20% по сравнению с группой плацебо. Стоит отметить, что эффективность препарата возростала в ходе всего периода наблюдения.

Важно подчеркнуть, что эффективность эволюкумаба по предотвращению сердечно-сосудистых событий не зависела от исходных клинико-демографических характеристик пациентов, включая те из них, которые на момент начала терапии относились к нижней квартили по уровню ХС-ЛПНП с медианой 1,9 ммоль/л.

В ходе исследования была подтверждена высокая безопасность эволюкумаба. Профиль нежелательных явлений был сбалансирован между группами эволюкумаба и плацебо, за исключением реакций в месте инъекции, которые были редки, но все же возникали чаще на эволюкумабе (2,1% в сравнении с 1,6% на пла-

цебо). При этом, только 1,6% и 1,5% пациентов в группе эволюкумаба и плацебо, соответственно, прекратили прием препарата, из-за нежелательных явлений [9].

Важной особенностью исследования FOURIER явилось то, что в его рамках было проведено специально запланированное подисследование по оценке влияния эволюкумаба на нейрокогнитивную функцию EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence on coGnitive HeAlth in high cardiovascular risk Subjects), куда вошло 1972 человека из участников FOURIER, у которых был проведен анализ нейрокогнитивной функции с помощью валидированного планшетного метода CANTAB. Срок наблюдения составил 20 месяцев. Показано, что терапия эволюкумабом не приводила к ухудшению нейрокогнитивной функции во всем диапазоне достигнутых уровней ХС-ЛПНП, включая <0,65 ммоль/л [10].

#### **Национальные рекомендации и их обновление с учетом данных новых клинических исследований Место iPCSK9 в современных европейских рекомендациях**

В 2016г вышли обновленные рекомендации EAS/ESC по лечению дислипидемий, в которые впервые вошли iPCSK9, назначение которых может быть рассмотрено у пациентов очень высокого риска, не достигших цели на максимально переносимой терапии статинами в комбинации с эзетимибом или у пациентов с непереносимостью статинов (класс Пв, уровень С) [11].

В этом же году вышел консенсус EAS/ESC по применению iPCSK9 у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, в котором прописывались возможные показания к назначению этого класса препаратов, учитывающие фармакоэкономические расчеты эффективности такой терапии [12]. В этом документе эксперты указывали на некоторые вопросы, ограничивающие более широкие показания к применению iPCSK9 (табл. 1).

Таблица 1

**Вопросы, ограничивающие рекомендации по более широкому применению ингибиторов iPCSK9 и ответы на них по результатам последних исследований с эволокумабом**

Вопросы, ограничивающие более широкое применения ингибиторов PCSK9 (по состоянию на октябрь 2016г)	Ответы, по данным новых исследований с эволокумабом (по состоянию на март 2017г)	Исследование
Отсутствие данных по влиянию на атеросклеротическую бляшку	Эволокумаб способствует уменьшению степени атеросклеротического поражения коронарных артерий	GLAGOV
Отсутствие данных по влиянию на сердечно-сосудистые исходы	Эволокумаб снижает риск возникновения основных сердечно-сосудистых исходов у пациентов очень высокого риска	FOURIER
Необходимо длительное наблюдение для оценки влияния на нейрокогнитивную функцию и образования нейтрализующих антител к препарату	Эволокумаб при длительном применении не вызывает ухудшения нейрокогнитивной функции. Также при длительном назначении не выявлено ни одного случая образования нейтрализующих антител к эволокумабу, то есть у препарата отсутствует иммуногенность	EBBINGHAUS GLAGOV FOURIER
Необходимо определить верхние и нижние лимиты по возрасту для начала терапии	Эффективность эволокумаба была одинаковой у лиц как старше, так и младше 65 лет	FOURIER
Необходимо уточнение фармакоэкономической эффективности для пациентов с разным сердечно-сосудистым риском	Данные по фармакоэкономической эффективности у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска должны появиться в ближайшее время с учетом данных FOURIER	Нет данных

Таблица 2

**Возможные показания для назначения эволокумаба**

Показание	Класс	Уровень
Пациентам очень высокого риска, у которых на фоне приема максимально переносимой терапии статинами <sup>1</sup> в сочетании с эзетимибом или без него сохраняется уровень ХС-ЛПНП >1,8 ммоль	IIa	B
Пациентам очень высокого риска, у которых на фоне приема максимально переносимой терапии статинами <sup>1</sup> в сочетании с эзетимибом или без него имеет место быстрое прогрессирование заболевания, обусловленного атеросклерозом <sup>2</sup> , вне зависимости от уровня ХС-ЛПН	IIb	C
Пациентам с гетерозиготной СГХС без клинических проявлений заболеваний, обусловленных атеросклерозом, у которых на фоне приема максимально переносимой терапии статинами <sup>1</sup> в сочетании с эзетимибом или без него сохраняется уровень ХС-ЛПНП >2,5 ммоль/л	IIb	C
Всем пациентам с гомозиготной СГХС	IIb	C

**Примечание:** <sup>1</sup> — максимально переносимая терапия статинами определяется как достижение дозы, соответствующей интенсивной для данного статина или невозможность назначения статина или титрации его дозы, из-за симптомов непереносимости статинов, определяемой в соответствии с консенсусом EAS/ESC 2015 [13], <sup>2</sup> — под быстрым прогрессированием заболевания, обусловленным атеросклерозом, следуют понимать развитие в течение ≤5 лет после первичного ишемического события повторного инфаркта миокарда, экстренной или повторной коронарной реваскуляризации или повторного ишемического инсульта.

**Данные новых клинических исследований**

С момента выхода упомянутых выше документов были опубликованы результаты трех исследований с одним из представителей класса iPCSK9 — эволокумабом: GLAGOV, FOURIER и EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence on Cognitive Health in High cardiovascular Risk Subjects), которые дали ответы на большинство из приведенных вопросов (табл. 1).

Таким образом, учитывая данные последних исследований, возможно усиление позиции эволокумаба в рекомендациях по лечению дислипидемий с класса IIb, уровня C, до класса IIa, уровня B.

**Обновление основных российских клинических рекомендаций, рассматривающих вопросы нарушения липидного обмена и вторичной профилактики**

В настоящий момент эволокумаб обладает наибольшим спектром клинически доказанных эффек-

тов среди всех iPCSK9. Результаты проведенных исследований с эволокумабом свидетельствуют о его высокой эффективности не только в снижении уровня атерогенных липидов крови, но и стабилизации коронарного атеросклероза и, что наиболее важно, в снижении риска сердечно-сосудистых событий при вторичной профилактике. Кроме того, необходимо отметить, что положительное влияние на прогноз при назначении эволокумаба выявлено не только у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, но и у лиц, имеющих клинически значимые атеросклеротические заболевания, цереброваскулярных артерий и артерий нижних конечностей.

Учитывая полученные данные по эффективности и безопасности эволокумаба, Совет экспертов предлагает профильным обществам рассмотреть возможность включения показаний к назначению эволокумаба (табл. 2) в готовящиеся к пересмотру россий-

Таблица 3

**Место эволокумаба в лечении дислипидемий  
в основных российских клинических рекомендациях и клинических руководствах**

Название рекомендаций	Общество
Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации	НОА/РКО/РосОКР
Клинические рекомендации "Стабильная ишемическая болезнь сердца"	РКО/НОА/НОАТ
Реабилитация и вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	РосОКР/РКО/ССР
Коронарное шунтирование больных ИБС: реабилитация и вторичная профилактика	РосОКР/АССХ/РКО/ССР
Кардиоваскулярная профилактика	РКО

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, НОА — Национальное общество по изучению атеросклероза, РКО — Российское кардиологическое общество, НОАТ — Национальное общество по атеротромбозу, РосОКР — Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, АССХ — Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, ССР — Союз реабилитологов России.

ские клинические рекомендации и клинические руководства, посвященные вопросам нарушения липидного обмена и вторичной профилактики (табл. 3).

Совет экспертов предлагает провести, после получения данных исследования по вторичной профилактике ODYSSEY OUTCOMES с алирокумабом, совещание для уточнения рекомендаций к его назначению.

При обсуждении показаний к назначению эволокумаба ряд экспертов высказали мнение, что с учетом результатов исследований IMPROVE-IT [14] и FOURIER [9] целевой уровень ХС-ЛПНП у пациентов очень высокого риска, должен быть <1,5 ммоль/л.

**Национальные регистры как инструмент оптимизации подходов по ведению пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском**

Во всем мире регистры являются важным инструментом выявления, регистрации и наблюдения за пациентами с тяжелыми заболеваниями, позволяющим оптимизировать подходы к их ведению и доступ к современным методам лечения.

С 2014г под эгидой Национального общества по изучению атеросклероза работает регистр пациентов СГХС (РосСГХС). За два года активной работы к регистру присоединилось 19 центров по всей России. Было выявлено 1014 пациентов с выраженной гиперлипидемией и диагностировано 385 случаев СГХС.

В настоящий момент создана новая платформа, которая позволит значительно расширить возможности регистра. Обновленный регистр будет называться: Регистр пациентов с СГХС и пациентов очень высокого Сердечно-Сосудистого риска с неопределенной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). Как видно из названия в данный регистр помимо больных с СГХС будут вноситься лица с очень высоким сердечно-сосудистым риском, у которых на фоне подобранной максимальной гиполипидемической терапии не удается достичь целевого уровня ХС-ЛПНП. Таким образом, создан-

ный регистр позволит выявлять пациентов с наиболее сложными нарушениями липидного обмена, которые требуют динамического наблюдения и лечения с использованием всего арсенала современных гиполипидемических средств.

Учитывая важность созданного регистра, необходимо вовлечение в него наибольшего числа центров по всей стране и получение им федерального статуса на уровне Минздрава России.

Кроме того, следует проработать организационно-методические подходы взаимодействия с другими регистрами, занимающимися выявлением пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском с целью маршрутизации пациентов с рефрактерной гиперхолестеринемией в центры, осуществляющие ведение регистра РЕНЕССАНС.

**Атеросклероз — междисциплинарная проблема: альянс “кардиолог (липидолог) — кардиохирург”.**

**Роль липидных центров**

Известно, что одними из основных прогностических факторов риска ишемических событий в будущем являются наличие атеросклеротического поражения нескольких сосудистых бассейнов, а также уже перенесенных в анамнезе сердечно-сосудистых событий. Так, по данным регистра REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) среди пациентов, имеющих многососудистое поражение и перенесенное событие в прошлом, практически у половины (47%) в течение 4 лет отмечалось развитие комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт и госпитализацию по сердечно-сосудистым причинам. В то время как пациентов с однососудистым поражением без перенесенных ранее событий со стабильным течением атеросклеротического заболевания этот показатель составлял 31% [15]. Другим мощным неблагоприятным фактором повторных событий является срок, прошедший после первичного ишемического события. Так, риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта был в 1,7 раза выше

у больных, имевших события в течение предшествующего года, по сравнению с теми, кто таких событий не имел. Необходимо подчеркнуть, что в данном регистре 77,1% получало более одного липидснижающего препарата, в том числе 72,6% находились на терапии статинами в течение всего периода наблюдения [16].

Таким образом, можно говорить, что даже среди пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска существуют больные, у которых этот риск еще выше, и, соответственно, больше остаточный риск повторных ишемических событий, даже несмотря на прием гиполипидемической терапии. В связи с этим, считаем целесообразным создание липидных центров (кабинетов), в которые направлялись бы больные с некорректируемой гиперлипидемией и прогрессирующим течением атеросклероза. Такие липидные центры уже существуют в некоторых регионах, но могут быть дополнительно созданы при федеральных кардиохирургических клиниках или региональных сосудистых центрах. Необходимо разработать критерии направления пациентов из сердечно-сосудистых клиник в липидные центры и дополнить ими существующие методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах РФ [17].

### Заключение

1) Сегодня в России появился принципиально новый класс гиполипидемических средств — iPCSK9,

способных эффективно снижать уровень атерогенных липидов крови до целевых значений у подавляющего большинства пациентов, в т.ч. очень высокого сердечно-сосудистого риска.

2) В настоящий момент среди всех iPCSK9 только эволокумаб доказанно уменьшает выраженность коронарного атеросклероза и снижает риск возникновения основных сердечно-сосудистых событий.

3) Данные характеристики эволокумаба должны найти свое отражение в готовящихся к пересмотру российских клинических рекомендациях, посвященных нарушениям липидного обмена и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

4) Учитывая появление новых возможностей контроля гиперлипидемии и управления сердечно-сосудистым риском у пациентов с рефрактерной к стандартной терапии гиперхолестеринемией и прогрессирующим течением атеросклероза, необходимо создание федерального регистра для идентификации данных пациентов, их динамического наблюдения и лечения.

5) Необходима разработка подходов и критериев маршрутизации пациентов с прогрессирующим течением атеросклероза, подвергающихся повторным реваскуляризациям, от кардиохирургов к кардиологам в липидные центры (кабинеты).

6) Ведение регистра и наблюдение за пациентами с рефрактерными дислипидемиями и прогрессирующим течением атеросклероза следует выполнять на базе липидных центров (кабинетов).

### Литература

- 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; 23 (6): 636-48.
- Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Persistent violations of lipid spectrum in patients with dyslipidemia receiving statins in clinical practice in the Russian Federation (the Russian part of the study DYSIS). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012; 11 (4): 70-8. Russian (Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в российской федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11 (4): 70-8).
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.
- Brown MS, Goldstein JL. Cholesterol feedback: from Schoenheimer's bottle to Scap's MELADL. *J Lipid Res.* 2009; 50 (suppl): S15-S27.
- Chan JC, Piper DE, Cao Q, et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106: 9820-5.
- Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, 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; 311(18): 1870-82.
- Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, 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. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0747. [Epub ahead of print].
- Nicholls SJ, 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; 316 (22): 2373-84.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. [Epub ahead of print].
- Giugliano RP, Mach F, Zavitz Kv, et al. EBBINGHAUS: A Cognitive Study of Patients Enrolled in the FOURIER Trial. Presented at the American College of Cardiology, Washington, 2017.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37 (39): 2999-3058.
- Landmesser U, John Chapman M, Farnier M, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2016. pii: ehw480. [Epub ahead of print].
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015 May 1; 36 (17): 1012-22.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-97.
- Suárez C, Zeymer U, Limbourg T, et al. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. *Vasc Med.* 2010 Aug; 15 (4): 259-65.
- Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA.* 2010; 304 (12): 1350-7.
- Sokolov AA, Aleksandrova OYu, Kashtalov VV, et al. Methodical recommendations on organization of medical aid to patients with hereditary atherogenic disorders of the lipid metabolism in subjects of the Russian Federation. *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2016; 4, 25: 14-20. Russian (Соколов А.А., Александрова О.Ю., Кашталов В.В. и др. Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах РФ. Атеросклероз и дислипидемия 2016; 4, 25: 14-20).