

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1485>

# ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Е.К. Курлянская

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

УДК [616.12-008.46-036.12:612.12-089.843-036.82]-085:615.272.4

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, статины, трансплантация сердца, ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизина/пероксина типа 9.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Е.К. Курлянская. Гиполипидемическая терапия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и после трансплантации сердца. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1485–1491.

Настоящий научный обзор посвящен оценке роли и эффектов терапии статинами в лечении пациентов с сердечной недостаточностью (СН). В статье рассмотрены возможности применения у пациентов с СН новых лекарственных препаратов с глубоким липидснижающим эффектом, относящиеся к классу ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизина/пероксина типа 9 (PCSK9). Представлены также результаты собственного исследования, целью которого являлось изучение связи статинотерапии с состоянием коронарных артерий (КА) в отдаленном периоде после трансплантации сердца (ТС).

**Материалы и методы.** Проанализированы данные 75 пациентов после ТС. Для оценки поражения коронарных артерий (КА) выполняли коронароангиографию и внутрисосудистое ультразвуковое исследование. Степень поражения КА определяли в соответствии со Стэнфордской классификацией. В динамике наблюдения определяли биохимические показатели крови.

**Результаты и обсуждение.** Через 7 лет (84 месяца) после ТС сформировались 3 группы пациентов: 1 – отсутствие значимого поражения коронарных артерий ( $n = 38$ ); 2 – значимое поражение КА ( $n = 20$ );

3 – ангиографически значимое стенозирование КА ( $n = 17$ ). В течение 12 месяцев после ТС группы были сопоставимы по принимаемой пациентами дозе аторвастатина (от 5 до 20 мг). Но к 12-му месяцу терапии в группе 3 медианное значение дозы препарата было достоверно ниже (5 (5;10) мг), чем в группах 1 (20 (10;40) мг,  $p = 0,046$ ) и 2 (20 (20;40),  $p = 0,008$ ). Уменьшение дозы гиполипидемического препарата было обусловлено снижением концентрации ХС ЛПНП. После 36 месяцев в группе 3 отмечено устойчивое увеличение уровня ХС ЛПНП в крови. В группах 1 и 2 не выявлено существенных колебаний концентрации ХС ЛПНП в период от 6 до 84 месяцев после ТС.

**Выводы.** С целью профилактики развития и прогрессирования поражения коронарных артерий в отдаленном периоде после ТС требуется более агрессивная статинотерапия (доза аторвастатина не менее 20 мг, в том числе и после достижения целевого уровня ХС ЛПНП). Для пациентов с высоким риском развития коронарной болезни сердца и непереносимостью более традиционных методов гиполипидемического лечения перспективными препаратами являются PCSK9.

## CHOLESTEROL-LOWERING TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AFTER HEART TRANSPLANTATION

А.К. Kurlianskaya

Republican Scientific and Practical Centre of Cardiology, Minsk, Belarus  
akurlianskaya@gmail.com

**Key words:** cardiovascular risk factors, acute cholecystitis, cholecystectomy, blood rheology, biomarkers.

**FOR REFERENCES.** A.K. Kurlianskaya. Cholesterol-lowering treatment of patients with chronic heart failure after heart transplantation. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1485–1491.

This scientific review is devoted to the assessment of the role and effects of statin therapy in the treatment of patients with heart failure (HF). The article overviews the possibilities of using new medications with a profound lipid-lowering effect in patients with HF, belonging to the class of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors (PCSK9). The results of our own research

are also presented, the purpose of which was to study the association of statin therapy with the state of the coronary arteries (CA) in the long-term period after heart transplantation (HT).

**Materials and methods.** The data of 75 patients after HT were analyzed. Coronary angiography and intravascular ultrasound were performed to assess

coronary artery (CA) damage. The degree of coronary artery disease was determined according to the Stanford classification. In the dynamics of observation, biochemical parameters of blood were assessed.

**Results and discussion.** 7 years (84 months) after HT, patients were divided in 3 groups: 1st with no significant damage to the coronary arteries ( $n = 38$ ); 2nd with significant damage to the CA ( $n = 20$ ); 3rd with angiographically significant stenosis of the coronary artery ( $n = 17$ ). Within 12 months after HT, the groups were comparable in terms of the dose of atorvastatin taken by patients (from 5 to 20 mg). By the 12th month of therapy, the median dose of the medication was significantly lower (5 (5; 10) mg) in group 3 than in groups 1 (20 (10; 40) mg,  $p = 0.046$ ) and 2 (20 (20; 40) mg,  $p = 0.008$ ). The dose re-

duction of the lipid-lowering drug was due to a decrease in the concentration of LDL-C. After 36 months there was a steady increase in the level of LDL-C cholesterol in the blood in group 3. In groups 1 and 2, there were no significant fluctuations in the concentration of LDL cholesterol within the period from 6 to 84 months after HT.

**Conclusions.** In order to prevent the development and progression of coronary artery disease in the long-term period after HT, more aggressive statin therapy is required (at least 20 mg of atorvastatin, even after reaching the target LDL-C level). For patients at high risk of developing coronary heart disease and intolerant to more traditional lipid-lowering treatments, PCSK9 should be considered as a promising alternative.

## Введение

Сердечная недостаточность (СН) является актуальной кардиологической проблемой, которая имеет высокую распространенность как в развитых, так и в развивающихся странах. Приблизительно у 15 миллионов человек в мире диагностирована СН [1].

Наиболее частой причиной СН является ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая развивается в основном после такого коронарного события, как инфаркт миокарда (ИМ). Структурные изменения, происходящие после ИМ, приводят к ремоделированию левого желудочка (ЛЖ), которое, если не прерывается нейрогормональной модуляцией, прогрессирует и приводит к увеличению размеров ЛЖ и изменению его геометрии. Очевидно, что терапия, направленная на предотвращение коронарного события, будет эффективна для предупреждения развития и прогрессирования СН у пациентов с ИБС.

Хорошо известна связь риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с дислипидемией. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали тесную корреляцию повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в сыворотке крови с развитием и прогрессированием атеросклеротических бляшек [2, 3]. Это привело к всплеску исследований, направленных на разработку и внедрение в клиническую практику препаратов с глубоким холестеринснижающим эффектом.

В середине 1980-х годов были разработаны ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы, а ловастатин стал первым статином, одобренным Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) в 1987 году. Несколько более мощных препаратов этого класса были разработаны совсем недавно и внедрены в клиническую практику, так как их рутинное использование было одобрено как Американским колледжем кардиологов/Американской ассоциацией сердца (ACC/AHA), так и европейскими рекомендациями [4, 5]. В течение последних нескольких десятилетий статины произвели революцию в сердечно-сосудистой профилактике [4]. Стати-

ны уменьшают синтез холестерина в печени путем ингибирования фермента ГМГ-КоА редуктазы [6]. Данный фермент участвует в синтезе холестерина и катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту, предшественницу синтеза холестерина.

Показано, что после приема статинов значения концентрации ХС ЛПНП и триглицеридов снижаются соответственно на 20–60% и 10–40%, а уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) увеличивается на 5–15% [9]. Все препараты семейства/группы статинов посредством реализации эффекта снижения уровня ЛПНП способствует уменьшению повреждения коронарных артерий и снижению риска развития ИБС [7].

Результаты клинических испытаний свидетельствуют о положительном влиянии статинотерапии на выживаемость пациентов с атеросклерозом: смертность от ССЗ снижалась в целом на 30% [8], а у лиц с исходно высоким уровнем ХС ЛПНП – на 42% [10]. Эффективность статинов у пациентов с гиперлипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями обусловлена не только снижением уровня холестерина, но и улучшением функции эндотелия, антиокислительной, противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. Также статины способствуют повышению стабильности атеросклеротических бляшек, нормализации симпатического оттока, оказывают антипролиферативное действие и снижают агрегацию тромбоцитов.

## Эффекты статинов при сердечной недостаточности

Статины хорошо зарекомендовали себя в лечении пациентов с СН. Однако до сегодняшнего дня активно обсуждается вопрос об эффектах статинотерапии у людей с тяжелой СН.

По данным Bielecka-Dabrowa A. у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, получавших лечение аторвастатином, через 2 и 6 месяцев после начала лечения наблюдалось не только уменьшение выраженности

СН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), но и снижение уровня IL-6 и NT-proBNP [11]. Применение статинов в выборке пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 30% и симптомами III-IV функционального класса (ФК) NYHA (n = 1153) привело к снижению частоты летальных исходов на 62% [12]. Однако влияние данных препаратов на уровень ХС ЛПНП не было доказано. В сравнительном проспективном исследовании с участием пациентов с ишемической (n = 532) и неишемической СН (n = 432), длительно принимавших статины, не выявлено влияния этиологического фактора СН на частоту летальных исходов [13]. При этом показана связь статинотерапии со снижением риска смерти от кардиальных причин в течение 9 лет.

Следует отметить, что каждый из препаратов класса статинов по-разному влияет на снижение уровня холестерина, клинико-функциональные и клинико-лабораторные показатели, сердечно-сосудистые события [7]. По итогам мета-анализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященного сравнению эффектов различных лекарственных препаратов из группы статинов, были рассмотрены десять исследований с участием 10192 пациентов, которые получали лечение симвастатином, аторвастатином или розувастатином [14]. Период наблюдения составил от 3 до 47 месяцев. Помимо показателей общей и кардиальной смертности учитывались также госпитализации в связи с обострением СН, побочные эффекты препаратов и изменения ФВ ЛЖ. Частота госпитализаций в связи с декомпенсацией СН на фоне статинотерапии значительно снизилась. Аторвастатин эффективно снижал общую смертность и частоту госпитализаций в связи с прогрессированием СН, при лечении аторвастатином и симвастатином наблюдалось улучшение показателей ФВ ЛЖ, но эти положительные эффекты не отмечены у пациентов, получавших розувастатин.

Розувастатин в дозе 10 мг способствовал значительному снижению уровня ХС ЛПНП и высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с сердечной недостаточностью II-IV ФК NYHA в возрасте не менее 60 лет (n = 5011) [15]. После наблюдения в течение 32,8 месяцев разницы в показателях сердечно-сосудистой смертности с группой плацебо не выявлено. Однако частота госпитализации по сердечно-сосудистым причинам среди лиц, принимавших розувастатин, была меньше.

Результаты исследования (n = 6214) по сравнению эффектов терапии липофильными и гидрофильными статинами при СН продемонстрировали преимущество липофильных статинов в положительном влиянии на функцию сердца и воспаление [16].

Факторами, изучаемыми в данном исследовании, были изменения ФВ ЛЖ, концентрации NT-proBNP, hsCRP и IL-6. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях (CORONA и GISSI-HF) прием розувастатина в умеренной дозе не был связан с улучшением смертности или снижением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СН любой причины, несмотря на значительное снижение уровня ЛПНП [17, 18].

Отсутствие у статинов побочных эффектов подтверждено не во всех исследованиях. Так, статины препятствуют выработке определенных полезных и защитных факторов, таких как CoQ10, одновременно подавляя выработку специфических белков, участвующих в патологических механизмах. Недавно была выдвинута гипотеза, что, несмотря на зарегистрированные положительные эффекты, высокие дозы статинов у пациентов с длительной сердечной недостаточностью приводят к прогрессированию сердечной недостаточности за счет подавления синтеза CoQ10 и усиления гипертрофии.

### Применение статинов у реципиентов сердечного трансплантата

Трансплантация сердца (ТС) является наиболее оптимальным вариантом лечения пациентов с конечной стадией СН. Достижения в области посттрансплантационного ухода привели к значительному снижению частоты отторжения трансплантата, инфекций, злокачественных новообразований, улучшение выживаемости пациентов. Основной причиной заболеваемости и смертности через несколько лет после ТС является развитие васкулопатии сердечного аллотрансплантата (CAV). Поскольку распространенность CAV возрастает до 47% в 10 лет, эффективная и ранняя профилактика является критически важной [24]. Главной гистологической особенностью CAV является прогрессирующее, диффузное утолщение интимы коронарных сосудов, затрагивающее все крупные эпикардальные сосуды, внутримозговые артерии, а также микрососудистое русло [25]. За начальным иммуноопосредованным артериитом следует диффузное отложение частиц холестерина в интиму. Факторы риска включают опосредованный иммунологический ответ хозяина на трансплантат, а также неиммунные факторы, такие как дислипидемия, гипертония, курение, инфекция CMV и ишемия-реперфузия [26]. Дислипидемия чрезвычайно распространена среди реципиентов сердечного трансплантата. У многих пациентов до трансплантации уже давно существовала гиперлипидемия, и она также является хорошо известным побочным эффектом иммуносупрессивных препаратов, включая кортикостероиды, рапамидин и ин-

гибиторы кальциневрина (например, такролимус, циклоспорин) [27]. В связи с этим терапия статинами является рекомендацией класса I для реципиентов сердечного трансплантата, причем независимо от уровня холестерина в сыворотке крови.

**Цель исследования** – изучить эффекты статинотерапии в длительном периоде после ТС.

### Материалы и методы

Исследование эффектов терапии статинами у пациентов после ТС было проведено в ГУ РНПЦ «Кардиология» Республики Беларусь. Проанализированы данные 75 пациентов, возраст которых на момент операции составлял от 18 до 64 лет (средний возраст  $45,3 \pm 11,9$  года). Все пациенты после ТС на амбулаторном этапе получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию – такролимус (програф или адваграф), микофенолатамофетил, преднизолон. Дозу иммуносупрессивных препаратов подбирали индивидуально на основании целевых уровней концентрации препарата в крови и подсчете количества лейкоцитов и тромбоцитов в общем анализе крови.

Для оценки поражения коронарных артерий (КА) после ТС выполняли коронароангиографию (КАГ) на цифровом ангиографическом аппарате Innova 3100 IQ (General Electric, США) и внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) на аппарате VULCANOIN-VISIONGOLD 3 с использованием программного пакета VIRTUALHISTOLOGY.

Степень поражения КА определяли в соответствии со Стэнфордской классификацией: класс I (минимальная) – толщина интимального слоя менее 0,3 мм, измеренная в менее чем  $180^\circ$  окружности сосуда; класс II (мягкая) – толщина интимы менее 0,3 мм, но измеренная более чем  $180^\circ$  окружности сосуда; класс III (умеренная) – слой интимы толщиной 0,3–0,5 мм, или интимальный слой более 0,5 мм толщиной с вовлечением менее  $180^\circ$  окружности сосуда; класс IV (тяжелая) – более 0,5 мм утолщение интимы с участием более чем  $180^\circ$  окружности сосуда, или толщина интимального слоя больше, чем 1,0 мм в любом одном участке окружности сосуда.

Таблица 1.  
Дозы аторвастатина у пациентов с различной степенью поражения КА в течение 72 месяцев после трансплантации сердца

Table 1.  
Doses of atorvastatin in patients with varying degrees of coronary artery disease within 72 months after heart transplantation

Доза аторвастатина Doses of atorvastatin	Группа / group		
	1	2	3
До 12 мес, мг Before 12-month, mg	20 (10;40)	20 (20;40)	20 (10;40)
12–72 мес, мг 12–72 month, mg	20 (20;40)*	20 (10;40)*	5 (5;10)
После 72 мес, мг After 12-month, mg	20 (10;40)	20 (20;40)	20 (20;40)

Примечания: \* – достоверны различия с группой 3 ( $p < 0,05$ )

Note: \* – significant differences with group 3 ( $p < 0.05$ )

Определение биохимических показателей крови проводили с помощью автоматического биохимического анализатора Architectc 4000 (Abbott, США).

### Результаты и обсуждение

Через 7 лет (84 месяца) после пересадки сердца пациенты были распределены в 3 группы в соответствии со Стэнфордской классификацией: группа 1 – отсутствие значимого поражения коронарных артерий (38 пациентов) по данным ВСУЗИ; группа 2 – значимое поражение КА (20 пациентов) по данным ВСУЗИ, но отсутствие клинически значимых изменений на КАГ; группа 3 – ангиографически значимое стенозирование КА (17 пациентов). Сформированные группы не различались по гендерному признаку и по возрасту пациентов.

В течение 12 месяцев после ТС группы исследования были сопоставимы по принимаемой пациентами дозе аторвастатина (от 5 до 20 мг). Но к 12-му месяцу терапии в группе 3 медианное значение принимаемой дозы препарата было достоверно ниже (5 (5;10) мг), чем в группах 1 (20 (10;40) мг,  $p = 0,046$ ) и 2 (20 (20;40),  $p = 0,008$ ) (таблица 1).

Уменьшение дозы гиполипидемического препарата в группе 3 было обусловлено снижением концентрации ХС ЛПНП к 12 месяцу приема аторвастатина (рисунок 1). В данный период наблюдения после ТС пациенты группы 3 характеризовались нормализацией не только уровня ХС ЛПНП, но и содержания ТГ и ХС ЛПВП в крови. Так, на этапе исследования через 12 месяцев в группе 3 медианы концентрации показателей липидного обмена составили: ХС ЛПНП – 1,7 (1,5; 1,8) ммоль/л ( $p = 0,041$  и  $p = 0,047$  по сравнению с группами 1 и 2 соответственно), ХС ЛПВП – 2,0 (1,6; 2,1) ммоль/л ( $p < 0,001$  по сравнению с группами 1 и 2), триглицериды – 0,9 (0,8; 1,2) ммоль/л ( $p = 0,044$  по сравнению с группой 1). После 36 месяцев в группе 3 отмечено устойчивое увеличение уровня ХС ЛПНП в крови с достижением к 84 месяцу наблюдения медианного значения 3,4 (2,2; 4,6) ммоль/л. В группах 1 и 2 не выявлено существенных колебаний концентрации ХС ЛПНП в период от 6 до 84 месяцев после ТС.

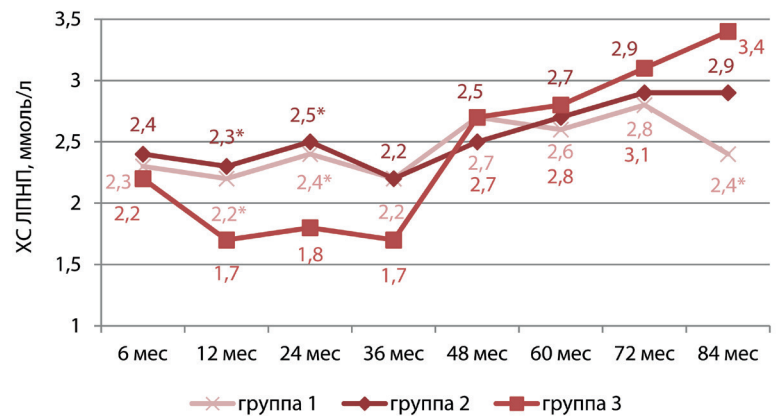
Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу более агрессивной статинотерапии (доза аторвастатина не менее 20 мг, в том числе и после достижения целевого уровня ХС ЛПНП) у пациентов с трансплантированным сердцем с целью профилактики развития и прогрессирования поражения коронарных артерий в отдаленном периоде после ТС.

Таким образом, статины являются стратегическими препаратами в лечении пациентов с ИБС и другими клиническими вариантами атеросклероза, осложненными СН. Эффективность статинов обусловлена не только снижением уровня липопротеинов низкой плотности, но и плеiotропными эффектами этого класса лекарственных средств. Статины имеют мощный патофизиологический потенциал. Это и антипролиферативное действие, и снижение жесткости артерий, и противовоспалительные свойства, и др.

Следует отметить, что со временем стало очевидно, что препараты класса статинов иногда обеспечивают лишь субоптимальный контроль показателей холестерина спектра, плохо переносятся некоторыми пациентами, а также имеют ряд противопоказаний. Несмотря на то, что статины являются стандартом лечения пациентов после ТС, многие из них имеют значительное взаимодействие с иммунодепрессантами, могут вызывать миозит, рабдомиолиз или миалгии [28]. В связи с этим были разработаны новые лекарственные препараты с глубоким липидоснижающим эффектом, относящиеся к классу ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизина/пероксида типа 9 (PCSK9).

### Ингибиторы PCSK9 у пациентов с сердечной недостаточностью

На сегодняшний день не опубликовано ни одного рандомизированного контролируемого исследования, оценивающего эффективность ингибиторов PCSK9 у пациентов с СН. Возможная польза от воздействия на путь PCSK9-LDL-R в этой популяции также остается неясной. В недавнем субисследовании BIOSTAT-CHF (Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure) замороженные образцы сыворотки, полученные от пациентов с ухудшением сердечной недостаточности, были проанализированы в зависимости от циркулирующих уровней PCSK9 и ЛПНП [19]. Авторы описали независимую и значимую ассоциацию между активностью этой оси и неблагоприятными клиническими исходами. Однако остается неясным, является ли повышенный уровень циркулирующего PCSK9 просто маркером или, возможно, способствует увеличению смертности. Новые данные свидетельствуют о возможной дополнительной пользе ингибиторов PCSK9, обусловленной их противовоспалительными свойствами [20]. Необходимы дальнейшие исследования эффектов ингибиторов PCSK9 в лечении пациентов с СН.



Примечания: \* – различия с группой 3 при  $p < 0,05$

Note: \* – significant differences with group 3 ( $p < 0.05$ )

### Применение ингибитора PCSK9 у пациентов с аппаратами длительной механической поддержки кровообращения

В последнее десятилетие неуклонно растет использование аппаратов длительной механической циркуляторной поддержки (LVAD) у пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью. Несмотря на технологический прогресс и значительное улучшение клинических результатов при использовании устройств нового поколения, неврологические осложнения у таких пациентов остаются относительно высокими [20]. При использовании LVAD последнего поколения Heart Mate 3 (Abbott Laboratories, Minneapolis, MN) суммарная частота инсульта остается на уровне около 10% в течение двух лет [22]. Многие из этих ишемических и геморрагических цереброваскулярных событий связаны с гипертензией, микроэмболизацией, инфекцией и изменениями церебральной ауторегуляции, обусловленными непрерывным профилем потока. Несмотря на то, что у многих пациентов с LVAD имеется ишемическая кардиомиопатия и диффузное атеросклеротическое заболевание сосудов, существует мало доказательств того, что терапия статинами улучшает выживаемость в этой популяции. В одном из исследований обнаружено, что применение статинов после имплантации LVAD связано с более низкой частотой ишемических, но не геморрагических инсультов [23]. При дальнейшей оценке была выдвинута гипотеза, что плеiotропные эффекты статинов, включая их противовоспалительное, иммунологическое и антитромботическое действие, в первую очередь ответственны за эти клинические преимущества [23]. В настоящее время нет специальных рекомендаций по применению статинов у пациентов, получающих LVAD, и врачи часто полагаются на калькуляторы риска и учитывают

Рисунок 1.  
Динамика ХС ЛПНП в течение 7 лет у пациентов с различной степенью поражения КА после трансплантации сердца

Figure 1.  
7-year dynamics of LDL-C in patients with various degrees of coronary artery disease after heart transplantation

другие показания при назначении статинов. Аналогично, нет опубликованных данных или рекомендаций по применению ингибиторов PCSK9 в этой популяции. Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы оценить, как эти новые препараты для снижения уровня липидов переносятся пациентами, поддерживаемыми LVAD, и как они могут повлиять на долгосрочные клинические исходы, включая инсульт.

### Ингибиторы PCSK9 у реципиентов сердечного трансплантата

В настоящее время проводятся исследования по проверке терапевтических альтернатив для контроля липидов в популяции пациентов, перенесших ТС. Препараты класса ингибиторов PCSK9 специфически связываются с внеклеточной мишенью и не взаимодействуют с системой цитохрома P450. Поэтому у них низкий риск значительного лекарственного взаимодействия, в том числе с иммунодепрессантами, а их свойства делают их хорошо переносимыми в целом [29]. Хотя крупные рандомизированные клинические исследования еще не завершены, в нескольких исследованиях сообщалось об опыте применения ингибиторов PCSK9 у реципиентов сердечного трансплантата с непереносимостью статинов. Снижение уровня ЛПНП в сыворотке крови в ответ на начало применения PCSK9 в среднем составляло от 40% до 70% [30]. Препараты этого класса продемонстрировали благоприятный профиль безопасности, а побочные реакции ограничивались эритемой места инъекции, ринореей, тошнотой и клинически незначимым трансаминамом [30]. В этих сериях случаев не сообщалось о повышении риска отторжения трансплантата, инфекций или колебаний уровня иммунодепрессантов в сыворотке крови [31]. Помимо прямого влияния на уровень циркулирующего ЛПНП, противовоспалительные свойства ингибиторов PCSK9 могут также уменьшить активацию врожденной иммунной системы, возникающую после трансплантации твердых органов [32]. Хотя результаты современных наблюдательных данных по применению ингибиторов PCSK9 у реципиентов сердечного трансплантата являются многообещающими, большинство отчетов ограничены количеством пациентов и краткосрочным наблюдением, что подчеркивает необходимость проведения дополнительных исследований в этой области.

Клиническая эффективность в снижении уровня ЛПНП в сыворотке крови, ограниченный профиль побочных эффектов и отсутствие взаимодействия с иммунодепрессантами открывают большие перспективы применения ингибиторов PCSK9 у реципиентов сердечного трансплантата, в частно-

сти, для профилактики САВ. В настоящее время открыты два клинических испытания, в которые активно набираются пациенты. EVOLVD – многоцентровое, рандомизированное, контролируемое, двойное слепое исследование, цель которого – определить, может ли добавление эволокумаба к фоновой терапии статинами улучшить САВ у пациентов de novo, перенесших трансплантацию сердца, через 12 месяцев, что оценивается с помощью коронарного внутрисосудистого ультразвука [33]. Ожидается, что первые результаты будут опубликованы в 2022 году. Исследование PCSK9 Inhibition After Heart Transplantation под руководством Fearon [34] из Стэнфордского университета (NCT03537742) направлено на определение безопасности, эффективности и влияния алирокумаба на САВ при применении в ранние сроки после трансплантации сердца. Ожидаемая дата завершения исследования – сентябрь 2023 года. Кроме того, для определения безопасности и эффективности ингибиторов PCSK9 у реципиентов сердечного трансплантата требуются долгосрочные исследования.

### Выводы

Терапевтическая роль статинов при СН, обусловленной гипертрофией миокарда, проявляется уменьшением потери кардиомиоцитов в процессе апоптоза, окислительного стресса, воспаления, а также возвращением нейрогормонального дисбаланса. Терапия статинами является рекомендацией класса I для реципиентов сердечного трансплантата, независимо от уровня холестерина в сыворотке крови. У пациентов с трансплантированным сердцем с целью профилактики развития и прогрессирования поражения коронарных артерий в отдаленном периоде после ТС доза аторвастатина должны быть не менее 20 мг, в том числе и после достижения целевого уровня ЛПНП. Однако широкий спектр противопоказаний, непереносимость некоторыми пациентами, риск миозита, рабдомиолиза, миалгии и других побочных эффектов порой накладывает ограничения в применении статинов в посттрансплантационном периоде. Еще одной из проблем статинотерапии после ТС является значительное взаимодействие некоторых препаратов класса статинов с иммунодепрессантами, назначаемыми после ТС.

С открытием ингибиторов PCSK9 кардиологи получили новый инструмент для лечения гиперлипидемии у пациентов с высоким риском развития коронарной болезни сердца и непереносимостью более традиционных методов лечения. В ходе нескольких крупных рандомизированных исследований были установлены их безопасность, эффективность и благоприятный профиль побоч-

ных эффектов. Однако в настоящее время отсутствуют доказательства для пациентов с СН в поздней стадии и пациентов с длительной механической поддержкой кровообращения. В настоящее время проводятся испытания ингибиторов PCSK9 в популя-

ции реципиентов сердечного трансплантата, когда они будут оценены и внедрены в клиническую практику, можно будет надеяться, что они снизят общее бремя расходов, тем самым обеспечивая более широкое применение.

## REFERENCES

- Huffman M.D., Berry J.D., Ning H., Dyer A.R., Garside D.B., Cai X., Daviglius M.L., Lloyd-Jones D.M. Lifetime risk for heart failure among white and black Americans: Cardiovascular lifetime risk pooling project. *J Am Coll Cardiol*, 2013, vol. 61(14), pp. 1510-1517.
- Rosenson R.S., Hegele R.A., Fazio S., Cannon C.P. The evolving future of PCSK9 inhibitors. *J Am Coll Cardiol*, 2018, vol. 72, pp. 314-329.
- Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., Bruckert E., Hegele R.A., Krauss R.M. [et al.] 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. *Eur Heart J*, 2017, vol. 38, pp. 2459-2472.
- Grundey S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S. [et al.] 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2019, vol. 73, pp. e285-350.
- Authors/Task Force Members, ESC committee for practice guidelines (CPG), ESC national cardiac societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 2019, vol. 290, pp. 140-205.
- Brown M.S., Goldstein J.L. Multivalent feedback regulation of HMG CoA reductase, a control mechanism coordinating isoprenoid synthesis and cell growth. *J Lipid Res*, 1980, vol. 21(5), pp. 505-517.
- Jiang S.Y., Li H., Tang J.J., Wang J., Luo J., Liu B., Wang J.-K., Shi X.-J., Cui H.-W., Tang J., Yang F., Qi W., Qiu W.-W., Song B.-L. Discovery of a potent HMG-CoA reductase degrader that eliminates statin-induced reductase accumulation and lowers cholesterol. *Nat Commun*, 2018, vol. 9(1), pp. 5138.
- Delahoy P.J., Magliano D.J., Webb K., Grobler M., Liew D. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: An updated meta-analysis. *Clin Ther*, 2009, vol. 31(2), pp. 236-244.
- Kazi D.S., Penko J.M., Bibbins-Domingo K. Statins for primary prevention of cardiovascular disease: Review of evidence and recommendations for clinical practice. *Med Clin North Am*, 2017, vol. 101(4), pp. 689-699.
- Logue J. Al-Ghibiwi H., Alamri A.A., Preiss D. Systematic review of studies exploring reasons for statin non-adherence and of randomized controlled trials of interventions to improve adherence. *Atherosclerosis*, 2015, vol. 241(1), pp. e52.
- Bielecka-Dabrowa A., Goch J.H., Mikhailidis D.P., Rysz J., Maciejewski M., Banach M. The influence of atorvastatin on parameters of inflammation and function of the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *Med Sci Monit*, 2009, vol. 5(12), pp. 12.
- Mozaffarian D., Nye R., Levy W.C. Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure. *Am J Cardiol*, 2004, vol. 93(9), pp. 1124-1129.
- Gastelurrutia P., Lupón J., de Antonio M., Urrutia A., Díez C., Coll R., Altimir S., Bayes-Genis A. Statins in heart failure: The paradox between large randomized clinical trials and real life. *Mayo Clin Proc*, 2012, vol. 87(6), pp. 555-560.
- Lipinski M.J., Cautheon C.A., Biondi-Zoccai G.G., Abbate A., Vrtovec B., Khan B.V., Vrtovec G.W. Meta-analysis of randomized controlled trials of statins versus placebo in patients with heart failure. *Am J Cardiol*, 2009, vol. 104(12), pp. 1708-1716.
- Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., Böhm M., Cleland J.G.F., Cornel J.H., Dunselman P. [et al.] Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2007, vol. 357(22), pp. 2248-2261.
- Bonsu K.O., Reidpath D.D., Kadirvelu A. effects of statin treatment on inflammation and cardiac function in heart failure: An adjusted indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *Cardiovasc Ther*, 2015, vol. 33(6), pp. 338-346.
- Florkowski C.M., Molyneux S.L., George P.M. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2008, vol. 358, pp. 1301.
- Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R., Barlera S., Franzosi M., Latini R., Lucci D., Nicolosi G.L., Porcu M., Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008, vol. 372, pp. 1231-1239.
- Bayes-Genis A., Núñez J., Zannad F., Ferreira J.P., Anker S.D., Cleland J.G., Dickstein K., Filippatos G., Lang C., Ng L.L., Ponikowski P., Samani N.J., van Veldhuisen D.J., Zwinderman A.H., Metra M., Lupón J., Voors A.A. The PCSK9-LDL receptor axis and outcomes in heart failure: BIoSTAT-CHF subanalysis. *J Am Coll Cardiol*, 2017, vol. 70, pp. 2128-2136.
- Tang Z., Jiang L., Peng J., Ren Z., Wei D., Wu C., Pan L., Jiang Z., Liu L. PCSK9 siRNA suppresses the inflammatory response induced by oxLDL through inhibition of NF- $\kappa$ B activation in THP-1-derived macrophages. *Int J Mol Med*, 2012, vol. 30, pp. 931-938.
- Stulak J.M., Davis M.E., Haglund N., Dunlay S., Cowger J., Shah P., Pagani F.D., Aaronson K.D., Maltais S. Adverse events in contemporary continuous-flow left ventricular assist devices: A multi-institutional comparison shows significant differences. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, vol. 151, pp. 177-189.
- Mehra M.R., Uriel N., Naka Y., Cleveland Jr J.C., Yuzefpolskaya M., Salerno C.T., Walsh M.N., Milano C.A. [et al.] A fully magnetically levitated left ventricular assist device-final report. *N Engl J Med*, 2019, vol. 380, pp. 1618-1627.
- Vieira J.L., Pfeffer M., Claggett B.L., Stewart G.C., Givertz M.M., Coakley L., Mallidi H.R., Mehra M.R. The impact of statin therapy on neurological events following left ventricular assist system implantation in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*, 2020, vol. 39, pp. 582-592.
- Costanzo M.R., Dipchand A., Starling R., Anderson A., Chan M., Desai S., Fedson S., Fisher P. [et al.] International society of heart and lung transplantation guidelines. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 2010, vol. 29, pp. 914-956.
- Lu W.H., Palatnik K., Fishbein G.A., Lai C., Levi D.S., Perens G., Alejos J., Kobashigawa J., Fishbein M.C. Diverse morphologic manifestations of cardiac allograft vasculopathy: a pathologic study of 64 allograft hearts. *J Heart Lung Transplant*, 2011, vol. 30, pp. 1044-1050.
- Lund L.H., Edwards L.B., Dipchand A.I., Goldfarb S., Kucheryavaya A.Y., Levvey B.J., Meiser B., Rossano J.W., Yusen R.D., Stehlik J. The registry of the International society for heart and lung transplantation. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-third adult heart transplantation report-2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant*, 2016, vol. 35, pp. 1158-1169.
- Kühl M., Binner C., Jozwiak J., Fischer J., Hahn J., Addas A., Dinov B., Garbade J., Hindricks G., Borger M. Treatment of hypercholesterolaemia with PCSK9 inhibitors in patients after cardiac transplantation. *PLoS One*, 2019, vol. 14, pp. e0210373.
- Moayedi Y., Kozusko S., Knowles J.W., Knowles J.W., Chih S., Oro G., Lee R., Fearon W.F., Ross H.J., Teuteberg J.J., Khush K.K. Safety and efficacy of PCSK9 inhibitors after heart transplantation. *Can J Cardiol*, 2019, vol. 35, pp. e1-104.
- Toth P.P., Descamps O., Genest J., Genest J., Sattar N., Preiss D., Dent R., Djedjic C., Wu Y., Geller M., Uhart M., Somaratne R., Wasserman S.M.; PROFICIO investigators. Pooled safety analysis of evolocumab in over 6000 patients from double-blind and open-label extension studies. *Circulation*, 2017, vol. 135, pp. 1819-1831.
- Warden B.A., Kaufman T., Minnier J., Duell P.B., Fazio S., Shapiro M.D. Use of PCSK9 inhibitors in solid organ transplantation recipients. *JACC Case Reports*, 2020, vol. 2, pp. 396-399.
- Del Val Groba-Marco M., Del Castillo-García S., Barge-Caballero G., Barge-Caballero E., Couto-Mallón D., Crespo-Leiro M.G. Treatment of Hypercholesterolemia With PCSK9 inhibitors in heart transplant recipients. First experience in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2019, vol. 72(12), pp. 1084-1086.
- Jennings D.L., Jackson R., Farr M. PCSK9 inhibitor use in heart transplant recipients: a case series and review of the literature. *Transplantation*, 2020, vol. 104, pp. e38-39.
- Broch K., Gude E., Karason K., Dellgren G., Rådegran G., Gjesdal G., Gustafsson F., Eiskjaer H., Lommi J., Pentikäinen M., Lemström K.B., Andreassen A.K., Gullestad L. Cholesterol lowering with EVOLocumab to prevent cardiac allograft Vasculopathy in De-novo heart transplant recipients: design of the randomized controlled EVOLVD trial. *Clin Transplant*, 2020, vol. 34(9), pp. e13984.
- Fearon W. National Institute of Health, US National Library of Medicine, clinicaltrials.gov. *PCSK9 Inhibition After Heart Transplantation* [electronic resource]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03537742>. [Last accessed on 9 Dec 2020].

Поступила 18.04.2022