

3. Хайн Т. Все об упаковке. - М.: Арт-Родник, 2014. - 245 с.

УДК 615.038

**Шакирова В.И., Бакуринских А.А., Коломиец О.В.**  
**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА**  
**УРОВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНА ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ**  
**ЗАБОЛЕВАНИЯХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Shakirova V.I., Bakurinskikh A.A., Kolomiets O.V.**  
**ASSESSMENT OF HYPOLIPIDEMIC MEDICATION IMPACT ON**  
**CHOLESTEROL LEVEL IN CARDIOVASCULAR DISEASES OF**  
**ATHEROSCLEROTIC ORIGIN**

Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology  
Ural State Medical University  
Yekaterinburg, the Russian Federation

E-mail: [shakirova.vi@mail.ru](mailto:shakirova.vi@mail.ru)

**Аннотация.** В статье рассмотрены данные литературы, касающиеся эффективности использования алирокумаба и эволокумаба у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза.

**Annotation.** The article reviews literature discussing the efficacy of alirocumab and evolocumab use in patients with cardiovascular diseases of atherosclerotic origin.

**Ключевые слова:** алирокумаб, эволокумаб, PCSK9, гиполипидемическая терапия.

**Key words:** alirocumab, evolocumab, PCSK9, lipid-lowering therapy.

**Введение**

Снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности является главной целью при лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза не удаётся добиться достаточного снижения уровня холестерина (ХС) в липопротеинах низкой плотности (ЛПНП), даже несмотря на достаточно раннее и длительное лечение высокими дозами ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Эволокумаб и алирокумаб представляют собой человеческие моноклональные антитела, направленные на снижение уровня свободной пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Применение ингибиторов PCSK9 позволяет увеличить количество

ЛПНП-рецепторов и, соответственно, снизить содержание ХС-ЛПНП в плазме крови.

**Цель исследования** – проведение анализа литературных данных по оценке эффективности действия алирокумаба и эволокумаба у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза.

#### **Материалы и методы исследования**

Произведен поиск, анализ и систематизация данных литературы, включающих статьи в зарубежных изданиях, с использованием библиографических баз данных научных публикаций: PubMed, eLIBRARY.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Косвенное сравнение препаратов в отношении их эффективности по снижению атерогенных частиц крови проведено на основе исследований FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES. В исследовании FOURIER протестирован эволокумаб в дозе 140 мг каждые 2 недели или 420 мг каждые 4 недели в виде подкожных инъекций [4]. В исследовании ODYSSEY OUTCOMES тестировалось другое полностью человеческое моноклональное антитело, алирокумаб, в начальной дозе 75 мг 1 раз в 2 недели (с повышающим титрованием по протоколу до 150 мг, когда ХС ЛПНП был 50 мг /дл), также путем подкожной инъекции [1]. Оба препарата хорошо переносились в исследованиях фазы 2 и привели к устойчивому результату: 50% снижение уровня ХС-ЛПНП, уменьшение аполипопротеина В. Достигнутые уровни ХС-ЛПНП в исследовании FOURIER ниже, чем в исследовании ODYSSEY OUTCOMES. В исследовании клинической эффективности эволокумаба от FOURIER средние различия в уровнях ХС-ЛПНП через 12 и 24 месяца составили 56 мг/дл и 54 мг/дл соответственно; в исследовании клинической эффективности алирокумаба от ODYSSEY OUTCOMES средние различия через 12 и 24 месяца составили 48 мг/дл и 44 мг/дл соответственно. Прекращение приема исследуемых препаратов, слепой переход на плацебо, снижение дозы фоновой терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы способствовало увеличению ХС-ЛПНП с течением времени и, даже если оно чаще встречалось в группе алирокумаба, это повлияло на снижение разницы между двумя рандомизированными группами в исследовании ODYSSEY OUTCOMES [1]. В международном метаанализе высших образовательных учреждений исследовательской группы ACTION (Университет Сорбонны (Институт Кардиологии) и другие) охвачена совокупность данных рандомизированных контролируемых исследований, посвящённых изучению эффективности эволокумаба и алирокумаба [2]. По результатам метаанализа, ингибирование PCSK9 к максимально переносимой терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими гиполипидемическими препаратами было связано со средним абсолютным снижением уровней ХС-ЛПНП примерно на 75,0 мг/дл от исходного уровня по сравнению с контрольной группой.

Что касается нежелательных явлений, связанных с применением данных препаратов, исследовательская группа ACTION не обнаружила существенной

разницы между алирокумабом и эволокумабом в отношении риска побочных эффектов, ведущих к прекращению лечения (RR: 0.98; 95% CI: 0.79-1.22, p=0.89) [3]. Точно так же никаких различий не наблюдалось в отношении риска развития системной аллергической реакции (RR: 0.96; 95% CI: 0.82-1.13, p=0.65), нейрокогнитивных нарушений (RR: 0.82; 95% CI: 0.62-1.08, p=0.16), офтальмологических нарушений (RR: 0.94; 95% CI: 0.71-1.22, p=0.62) возникновения сахарного диабета (СД) или обострения уже существующего СД (RR: 0.85; 95% CI: 0.28-2.60, p=0.78). Выявлено, что алирокумаб связан с более высоким относительным риском развития реакции в месте инъекции (RR: 1.27; 95% CI: 1.04-1.55, p=0.02). В исследованиях FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES оба препарата хорошо переносились. Единственным побочным эффектом в обоих исследованиях, который был значительно выше у пациентов, получавших терапию исследуемыми препаратами (эволокумаб в исследовании FOURIER, алирокумаб в исследовании ODYSSEY OUTCOMES), чем у пациентов, получавших плацебо, была также местная реакция в месте инъекции (2,1% против 1,6% в FOURIER и 3,8% против 2,1% в ODYSSEY OUTCOMES). Нежелательные явления, связанные с когнитивной дисфункцией, были сходными в группах исследуемого препарата и плацебо в обоих исследованиях (1,6% против 1,5% в FOURIER и 1,5% против 1,8% в ODYSSEY OUTCOMES, соответственно) [1, 4].

В случае оценки изменения риска смертности от всех причин, исследование ACTION показало, что алирокумаб, по сравнению с эволокумабом, связан с более низким относительным риском общей смертности (RR: 0.80; 95% CI: 0.66-0.97, p=0.02) [3]. Однако, не было обнаружено значительных различий между двумя препаратами с точки зрения риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (RR: 0.83; 95% CI: 0.65-1.05, p=0.12), ИМ (RR: 1.15; 95% CI: 0.99-1.34, p=0.07), инсульта (RR: 0.96; 95% CI: 0.71-1.28, p=0.77) или коронарной реваскуляризации, вызванной ишемией (RR: 1.13; 95% CI: 0.99-1.29, p=0.06). В исследовании FOURIER также не было признаков снижения частоты сердечно-сосудистых заболеваний или общей смертности в группе эволокумаба. Исследование ODYSSEY OUTCOMES подтвердило данные о том, что смертность от всех причин была ниже в группе алирокумаба (HR 0.85, 95% CI 0.73–0.98), разница между группами лечения не считалась статистически значимой после поправки на множественные сравнения. Вторичный анализ причин смерти в исследовании ODYSSEY OUTCOMES выявил численно большее снижение риска не сердечно-сосудистых смертей (HR 0.77, 95% CI 0.59–1.01), чем смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (HR 0.88, 95% CI 0.74–1.05) при лечении алирокумабом [1].

#### **Выводы:**

1. Существенных различий между препаратами в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза не выявлено.

2. Учитывая анализ литературных данных, не обнаружено существенных различий эффективности препаратов эволокумаб и алирокумаб.

**Список литературы:**

1. Furtado, R.H.M., Giugliano, R.P. What Lessons Have We Learned and What Remains to be Clarified for PCSK9 Inhibitors? A Review of FOURIER and ODYSSEY Outcomes Trials. *Cardiol Ther* 9 – 2020. – P. 59 – 73.

2. Guedeney, P., Giustino, G., Sorrentino, S., Claessen, B. E., Camaj, A., Kalkman, D.N., ... Mehran, R. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal* 0 – 2019. – P. 1 – 9.

3. Guedeney, P., Sorrentino, S., Giustino, G., Chapelle, C., Laporte, S., Claessen, B.E., ... Montalescot, G. Indirect Comparison of the Efficacy and Safety of Alirocumab and Evolocumab: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy* – 2020. – P. 1 – 25.

4. Wasserman, S.M., Sabatine, M.S., Koren, M.J., Giugliano, R.P., Legg, J.C., Emery, M.G., ... Gibbs, J.P. Comparison of LDL-C reduction using different evolocumab doses and intervals: biological insights and treatment implications. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 23 – 2018. – P. 423 – 32.

УДК 615.017

**Шорикова А.И., Филиппова Е.В.**

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В  
ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО АЛКОГОЛИЗМА**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Shorikova A.I., Filippova E.V.**

**THE USING VARIOUS DRUGS IN THE TRATMENT OF CHRONIC  
ALCOHOLISM**

Department of pharmacology and clinical pharmacology  
Ural State Medical University of the Health Ministry of Russia  
Yekaterinburg, Russian Federation

Email: [shorikova1705@yandex.ru](mailto:shorikova1705@yandex.ru)

**Аннотация.** В статье представлен литературный обзор ряда исследований, проводимых для определения эффективности использования различных лекарственных препаратов при хроническом алкоголизме. Приводятся данные о хронофармакологическом действии данных препаратов.