

У пациентов с рецидивом ЛХ после лечения высокодозной ПХТ с последующей аутоТГСК эффективна общая десятилетняя выживаемость 78%, безрецидивная десятилетняя выживаемость 34%, что сравнимо с результатами других центров, проводящих лечение рецидивов ЛХ. Использование технологии аутоТГСК при лечении ЛХ оправдано и воспроизводимо на уровне регионального гематологического центра.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Волкова С.А., Боровков Н.Н. Основы клинической гематологии: учебное пособие. - Нижний Новгород: НижГМА, 2013. – С. 324-330.
2. Демина Е.А. и др. Общие принципы диагностики лимфом. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. - 2018. - Р. 9 – С. 27.
3. Демина Е.А. и др. Лимфома Ходжкина. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. - 2018. – С. 28 - 42.
4. Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Дорохина Е.И. Протокол диагностики и лечения классической лимфомы Ходжкина // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. НМИЦ Гематологии. Под ред. В.Г. Савченко. - 2018. – С. 39 - 56.
5. Singer S. et al. BEAM versus BUCYVP16 Conditioning before Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Hodgkin Lymphoma//Biol. Blood Marrow Transplant. Elsevier Inc. - 2019. 25 (6) :1107 - 1115.

Сведения об авторах

М.И. Перегинец – студент

А.В. Севастьянова – студент

Б.Б. Тураев - студент

Ю.С. Китаева – ассистент кафедры

Information about the authors

M.I. Pereginets – student

A.V. Sevastyanova – student

B.B. Turaev - student

Yu.S. Kitaeva – assistant of the Department

УДК 615.038

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОДОВОГО КУРСА ТЕРАПИИ АЛИРОКУМАБОМ В АЛЬТЕРНАТИВНОЙ ДОЗЕ

Елена Сергеевна Приезжева¹, Антон Михайлович Шимкевич²

^{1,2}ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Екатеринбург, Россия

¹elena_priezjeva@mail.ru

Аннотация

Введение. Несмотря на исследования, подтверждающие эффективность и безопасность алирокумаба, опыт его использования в России остается ограниченным. **Цель исследования** - описание клинического случая пациентки очень высокого сердечно-сосудистого риска, длительно принимающей алирокумаб в альтернативной дозе. **Материалы и методы.** Данные амбулаторной карты пациентки. **Результаты.** Терапия гиперхолестеринемии статинами не позволяла достичь целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. Комбинированная терапия статина с эзетемибом показала большую эффективность, однако плохо переносилась пациенткой. Было принято решение назначить алирокумаб в альтернативном режиме дозирования. **Обсуждение.** За год терапии алирокумабом в сочетании с аторвастатином прослеживалась положительная динамика со стороны липидного спектра. Оценка биохимического анализа крови подтвердила отсутствие гепато- и нефротоксичности алирокумаба. Результаты ультразвуковых методов исследования в динамике показали, что на фоне приёма алирокумаба удалось добиться регрессирования незрелых атеросклеротических бляшек и сдержать прогрессирование зрелых. **Выводы.** На фоне комбинированной терапии с алирокумабом возможно: (1) достижение быстрого снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности до 55% от уровня на монотерапии статином, (2) удержание прогрессирования атеросклероза в условиях сохраняющихся факторов риска.

Ключевые слова: алирокумаб, липидснижающая терапия, гиперлипидемия, атеросклероз, ингибиторы PCSK9.

EVALUATION OF INDICATORS OF THE ANNUAL COURSE OF THERAPY WITH ALIROCUMAB IN AN ALTERNATIVE DOSE

Elena S. Priezzheva¹, Anton M. Shimkevich²

^{1,2}Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

¹elena_priezjeva@mail.ru

Abstract

Introduction. Despite studies confirming the efficacy and safety of alirocumab, experience with its use in Russia remains limited. **The aim of the study** - description of a clinical evaluation of patients at very high cardio-vascular risk receiving long-term alirocumab at an alternative dose. **Materials and methods.** Patient's outpatient records. **Results.** Therapy of hypercholesterolemia with statins does not rise to achieve the target level of LDL. Combination therapy with statins and ezetemibe showed greater efficacy, but was difficult to tolerate by the patient. The decision was made to administer alirocumab in an alternative dosing regimen. **Discussion.** During the year of therapy with alirocumab in arterial hypertension with atorvastatin, there was a positive trend in lipids. Evaluation of a biochemical blood test confirmed the absence of hepato- and nephrotoxicity of alirocumab. The results of ultrasonic research methods in dynamics show that against the background of taking alirocumab, it was possible to achieve success in the regression of immature atherosclerotic plaques and to restrain the progression of mature ones. **Conclusions.**

Against the background of combination therapy with alirocumab, it is possible to: (1) achieve a rapid decrease in LDL to 55% of the level of statin monotherapy, (2) curb the progression of atherosclerosis in the presence of persistent risk factors.

Key words: alirocumab, lipid lowering therapy, hyperlipidemia, atherosclerosis, PCSK9 inhibitors.

ВВЕДЕНИЕ

Алирокумаб является человеческим моноклональным антителом, мишенью которого является фермент протеиновая конвертаза субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). PCSK-9 идентифицирует рецепторы холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и приводит к деградации рецепторов путём их лизирования. Алирокумаб ингибирует связывание циркулирующего в крови PCSK9 с ХС-ЛПНП на поверхности гепатоцитов, что приводит к увеличению количества рецепторов и активному выведению циркулирующих ХС-ЛПНП из системного кровотока. Препарат может также снижать уровень липопротеина (а) несмотря на то, что рецепторы ХС-ЛПНП обладают низким сродством к этому липопротеину [1]. Эра применения ингибиторов PCSK9, начавшаяся в 2015 г., свершила прорыв в лечении пациентов с различными вариантами дислипидемий. Опубликованы работы, в которых показано, что длительная терапия алирокумабом снижает смертность от острого коронарного синдрома при высоком исходном уровне ХС-ЛПНП [2]. Несмотря на эффективность, опыт клинического использования препарата в России остается ограниченным, что может быть связано как с недостаточной осведомленностью специалистов, так и с высокой стоимостью терапии.

Цель исследования — Описание клинического случая пациентки очень высокого сердечно-сосудистого риска, длительно принимающей алирокумаб в альтернативной дозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье представлены данные амбулаторной карты, включающие лабораторные и инструментальные методы исследования, проведенные в Европейском медицинском центре «УГМК-Здоровье» г. Екатеринбург.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентка 61 г., находилась на амбулаторном наблюдении в Европейском медицинском центре «УГМК-Здоровье» г. Екатеринбург с 09.2020, крайний визит в январе 2022 года, с диагнозом: «Ишемическая болезнь сердца: Коронарный атеросклероз. Ангиопластика со стентированием передней нисходящей артерии от 09.2020. Гипертоническая болезнь III степени, контролируемая артериальная гипертензия, риск 4. Атеросклероз брахиоцефальных артерий: гемодинамически не значимый стеноз правой внутренней сонной артерии (ВСА) 49%, левой ВСА 36%».

Из особенностей анамнеза жизни обращает на себя внимание курение со стажем 29 лет, количество ежедневно выкуриваемых сигарет порядка двадцати. Алкоголь пациентка употребляет умеренно. Наследственность отягощена по сердечно-сосудистой патологии и сахарному диабету - у матери сахарный

диабет 2 типа, артериальная гипертензия с дебютом последней у матери до 40 лет.

В течение 10 лет пациентка принимала небивалол по 5 мг утром для лечения артериальной гипертензии со склонностью к тахикардии, на фоне терапии удалось добиться целевых цифр артериального давления (АД).

Для терапии выявленных около 10 лет назад гиперхолестеринемии и атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА), подтверждённого с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) БЦА, пациентка с сентября 2011 г. принимала розувастатин 10 мг в сутки. В связи с неэффективностью монотерапии розувастатином (ХС-ЛПНП 2,44 ммоль/л) пациентка с сентября 2020 г. переведена на комбинированную терапию: розувастатин 10 мг/день вечером и эзетемиб 10 мг/день вечером. Комбинацией препаратов удалось снизить ХС-ЛПНП до 1,88 ммоль/л. Однако несмотря на хороший терапевтический эффект данной терапии её пришлось корректировать, так как у пациентки спустя 21 день после комбинированной терапии с эзетемибом была выявлена индивидуальная непереносимость к препарату, проявляющаяся в виде кожного зуда. В связи с развитием специфической реакции, было принято решение об отмене эзетемиба и о переводе с розувастатина на аналогичную дозу аторвастатина 20 мг/день. В ходе лечения аторвастатином ХС-ЛПНП не достигал целевого уровня и в середине декабря 2020 г. было принято решение назначить алирокумаб 150 мг в альтернативном режиме дозирования 1 раз в 4 недели подкожно на время подбора целевой дозы препарата, на основании проведенной врачебной комиссии по применению альтернативного режима дозирования для достижения эффективной и безопасной терапии, а также с целью предотвращения повышения уровня печеночных трансаминаз, так как аспартатаминотрансфераза (АСТ) во время комбинированной терапии увеличилась до 48 Ед/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

Терапия алирокумабом в сочетании с аторвастатином продолжалась в течение года. За год прослеживалась положительная динамика со стороны липидного спектра. По данным биохимического анализа крови уже через 4 недели от первой инъекции алирокумаба (28.01.2021 г.) уровень ХС-ЛПНП снизился на 43% от исходного уровня (2,55 ммоль/л) и минимально не достигал необходимого целевого значения 1,4 (1,55 ммоль/л). Через 6 недель терапии ХС-ЛПНП снизился на 54% от исходного и достиг целевого уровня (1,2 ммоль/л). Спустя 10 недель лечения ХС-ЛПНП снизился уже на 55% (1,16 ммоль/л), однако спустя время ХС-ЛПНП незначительно повысился на 23 неделе лечения (1,23 ммоль/л) но оставался в целевом диапазоне. На контрольном исследовании в сентябре 2021 г. повысился до 1,99 ммоль/л на 35 неделе, так как с 13.05.2021 по 08.09.2021 пациентка самостоятельно отменила аторвастатин. Благодаря эффективному действию алирокумаба, он удержал уровень ХС-ЛПНП показав свою максимальную эффективность даже в монотерапии. После перехода на прежнюю схему терапии с аторвастатином 20 мг/день и алирокумабом в альтернативном режиме дозирования 150 мг 1 раз в 4

недели ХС-ЛПНП достиг 1,37 ммоль/л, что является целевым значением (Рисунок 1).

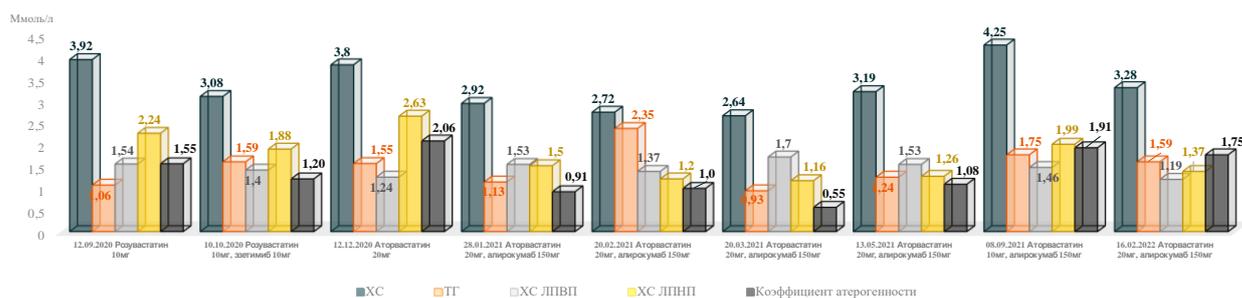


Рис. 1. Динамика показателей липидного спектра на фоне гиполипидемической терапии

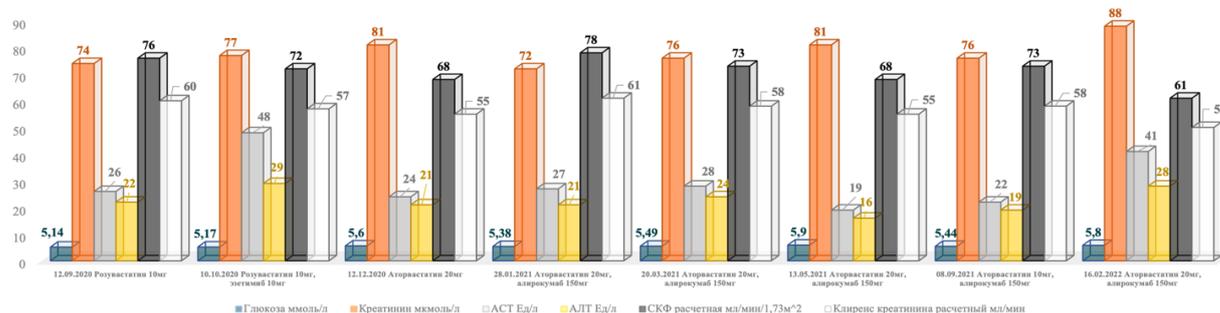


Рис. 2. Динамика показателей биохимического анализа крови на фоне гиполипидемической терапии

Также оценка биохимического анализа крови показала, что переход на алирокумаб с комбинации статина и эзетемиба, уже в начале терапии привел к снижению уровня АСТ и аланинаминотрансферазы (АЛТ). С течением лечения у пациентки не прослеживалось увеличение уровня печёночных трансаминаз и креатинина что говорит об отсутствии гепато- и нефротоксичности на фоне приёма алирокумаба, а в динамике с мая по сентябрь, на фоне отмены аторвастатина отмечалась тенденция к увеличению расчетного клиренса креатинина (РКК) по формуле Кокрофта-Голта и расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКD-EPI. После перехода к прежней схеме терапии с аторвастатином 20 мг/день и алирокумабом в альтернативном режиме дозирования 150 мг 1 раз в 4 недели расчетная СКФ снизилась на 17% и составила 61 мл/мин/1,73м², что соответствует незначительно сниженной СКФ по градации KDIGO 2013 года; снизился и РКК на 14% и составил 50 мл/мин. Также на фоне возвращения к абсолютно показанной пациентке комбинированной терапии с аторвастатином прослеживалось увеличение уровня АСТ на 86% (до 41 Ед/л) и АЛТ на 47% (до 28 Ед/л), что вероятнее всего может быть вызвано особенностями метаболизма аторвастатина после перерыва в его приёме системой цитохромов печени. Представляется интересным дальнейшее наблюдение за пациенткой в плане оценки возвращения уровня СКФ, клиренса креатинина и печёночных трансаминаз, на прежний уровень (Рисунок 2).

Пациентке было проведено УЗИ БЦА в динамике. В начале терапии согласно протоколу триплексного сканирования БЦА, проведённого на аппарате Canon Aplio 400 от 31.10.2020 у пациентки выявлены признаки атеросклеротических изменений сосудистой стенки БЦА: стеноз ВСА 45-50% (ECST), левой ВСА 37% (ECST). Прослеживалась умеренно выраженная волнообразная извитость обеих позвоночных артерий, высокий уровень вхождения в костный канал левой позвоночной артерии. Спустя 1 год и 4 месяца, после начала комбинированной терапии с алирокумабом, несмотря на отягощённый анамнез - курение, которое пациентка продолжает уже в течение 29 лет, гемодинамический стеноз правой ВСА составил 45-50% (по ECST) и остался без изменений, левой ВСА 30-35% (ECST), уменьшился на 5-19% с учётом погрешности, что вероятно связано с длительным приёмом алирокумаба в составе комбинированной терапии.

ВЫВОДЫ

На фоне комбинированной терапии алирокумабом в альтернативной дозировке с аторвастатином возможно достижение относительно быстрого снижения уровня ХС-ЛПНП до 55% от уровня на монотерапии розувастатином при возникшей необходимости его отмены, даже при переходе с розувастатина на аторвастатин в аналогичной дозе. Комбинированная терапия алирокумаба и статина с достижением целевого уровня ХС-ЛПНП в большую часть лечения эффективно смогла сдерживать прогрессирование атеросклероза, в условиях сохраняющихся факторов риска. Комбинацией статина с алирокумабом в альтернативном режиме дозирования получилось добиться регрессирования незрелых атеросклеротических бляшек (до 40%) с их уменьшением на 5-19% и сдерживать прогрессирование зрелых атеросклеротических бляшек (свыше 40%).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пралуэнт. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7aed3a34-1848-4e12-b507-a1e2d7a4e4bd&t= [Дата обращения: 1.02.2022].
2. Алирокумаб в практике многопрофильного дневного стационара: результаты открытого несравнительного проспективного исследования / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов, А.А. Кучеров и др. // Сеченовский вестник. – 2020. –Т.11, № 4. – С. 15-22.

Сведения об авторах

Е.С. Приезжева – студентка

А.М. Шимкевич – кандидат медицинских наук, доцент

Information about the authors

E.S. Priezzheva – student

A.M. Shimkevich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor