

Первые результаты применения инклизирана в клинической практике у пациентов с дислипидемией

Профессор Е.А. Полякова¹, к.м.н. С.В. Лапин¹, к.м.н. А.В. Мазинг¹, А.В. Лискер¹, профессор М.Ю. Ситникова², к.м.н. П.А. Федотов², М.А. Симоненко², к.м.н. В.Д. Назаров¹, профессор Ю.Ш. Халимов¹

¹ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ применения инклизирана в условиях реальной клинической практики для первичной и вторичной профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у больных с дислипидемией.

Материал и методы: проведен ретроспективный анализ данных лечения первых 22 пациентов, получивших две дозы инклизирана в период с 1 февраля по 20 сентября 2023 г. в соответствии с инструкцией к препарату. Проанализированы анамнез, физикальные данные, сопутствующая гиполипидемическая терапия, данные липидного спектра, оцененного стандартным биохимическим методом и методом электрофореза, уровень липопротеина (а) (ЛП(а)), стандартные биохимические тесты исходно, через 2 и 4 мес. от начала терапии инклизираном, а также результаты генетического тестирования, направленного на исключение семейных форм гиперхолестеринемии. Также проводили учет нежелательных явлений.

Результаты исследования: после начала лечения инклизираном достигнуто снижение средних значений общего холестерина (ОХС): через 2 мес. на 41,0% с 5,1 (4,13; 6,47) до 3,01 (2,77; 4,27) ммоль/л, через 4 мес. на 44,7% от исходного — до 2,82 (2,46; 3,44) ммоль/л (для обеих точек измерения при сравнении с исходным уровнем $p < 0,001$). Также значительно снизился уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП): через 2 мес. на 47,1% с 3,08 (2,40; 4,73) до 1,63 (1,10; 2,60) ммоль/л, через 4 мес. на 54,5% от исходного — до 1,4 (0,87; 1,90) ммоль/л (для обеих точек измерения при сравнении с исходным уровнем $p < 0,001$). Среднее значение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) к 4-му месяцу от начала лечения инклизираном значительно не изменилось. Средний уровень триглицеридов к 4-му месяцу наблюдения снизился на 27,9% с 1,11 (0,97; 1,94) до 0,8 (0,61; 1,43) ммоль/л ($p < 0,001$). Ко 2-му месяцу наблюдения регистрировали и снижение среднего уровня ЛП(а) на 27,8% с 36,0 (16,0; 68,0) до 26,0 (11,0; 46,0) мг/дл ($p < 0,05$). Из нежелательных явлений, которые имели вероятную связь с применением инклизирана, была зарегистрирована местная реакция в месте инъекции у 1 пациента, что разрешилось самостоятельно в течение 2 ч.

Заключение: использование инклизирана в реальной клинической практике к 4-му месяцу от начала терапии сопровождается значимым снижением в сыворотке крови ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и ЛП(а) с хорошей переносимостью и высокой эффективностью, сравнимой с данными исследований группы ORION. Уникальный механизм действия, удобный режим дозирования и высокая клиническая эффективность инклизирана предоставляют широкие возможности для выбора средств терапии пациентов с дислипидемией, в том числе для пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, высоким, очень высоким и экстремальным сердечно-сосудистым риском, а также находящихся на гемодиализе и реципиентов трансплантата сердца.

Ключевые слова: инклизиран, гиполипидемическая терапия, первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, трансплантация сердца, гемодиализ, липопротеин (а), гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия.

Для цитирования: Полякова Е.А., Лапин С.В., Мазинг А.В., Лискер А.В., Ситникова М.Ю., Федотов П.А., Симоненко М.А., Назаров В.Д., Халимов Ю.Ш. Первые результаты применения инклизирана в клинической практике у пациентов с дислипидемией. РМЖ. 2023;9:18–29.

ABSTRACT

Inclisiran use in clinical practice in patients with dyslipidemia: first results

E.A. Polyakova¹, S.V. Lapin¹, A.V. Mazing¹, A.V. Lisker¹, M.Yu. Sitnikova², P.A. Fedotov², M.A. Simonenko², V.D. Nazarov¹, Yu.Sh. Khalimov¹

¹Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg

²V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg

Aim: to analyze the inclisiran use in real clinical practice for primary and secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in patients with dyslipidemia.

Patients and Methods: a retrospective analysis of the treatment data concerning the first 22 patients who received two doses of inclisiran in the period from February 1 to September 20, 2023, was conducted in accordance with the package leaflet. Physical data, history, concomitant lipid-lowering therapy, lipid profile data assessed by the standard methods of biochemical analysis and electrophoresis, lipoprotein (a) (LP(a)) count, and biochemical tests were analyzed initially, after 2 and 4 months from the initiating therapy with inclisiran, as well as the results of genetic testing aimed at excluding familial hypercholesterolemia. Adverse events were also assessed.

Results: after the therapy initiation with inclisiran, a decrease in the mean total cholesterol (TC) was achieved: after 2 months, by 41.0% from 5.1 (4.13; 6.47) to 3.01 (2.77; 4.27) mmol/L, after 4 months by 44.7% from the baseline — to 2.82 (2.46; 3.44) mmol/L (for both measurement points versus the baseline, $p < 0.001$). The low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) also significantly decreased: after 2 months by 47.1%:

from 3.08 (2.40; 4.73) to 1.63 (1.10; 2.60) mmol/L, after 4 months by 54.5% from the baseline — to 1.4 (0.87; 1.90) mmol/L (for both measurement points versus the baseline, $p < 0.001$). The mean high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) by the 4th month from the initiation therapy with inclisiran did not significantly change. The mean TG by the 4th month of follow-up decreased by 27.9%: from 1.11 (0.97; 1.94) to 0.8 (0.61; 1.43) mmol/L ($p < 0.001$). By the 2nd month of follow-up, a decrease in the mean LP(a) level by 27.8% was also recorded: from 36.0 (16.0; 68.0) to 26.0 (11.0; 46.0) mg/dl ($p < 0.05$). Of the adverse events that were probably related with inclisiran, a topical reaction was registered at the injection site in 1 patient, which resolved spontaneously within 2 hours.

Conclusion: inclisiran use in real clinical practice by the 4th month from the therapy initiation was accompanied by a significant decrease in serum TC, LDL-C, TG and LP(a) with good tolerability and high efficacy versus the data of ORION research group. The unique mechanism of action, convenient dosing regimen and high clinical efficacy of inclisiran provide wide opportunities for the treatment tactics for patients with dyslipidemia, opening up new possibilities for patients with heterozygous familial hypercholesterolemia, high, very high and extremely-high cardiovascular risk, including heart transplant recipients.

Keywords: inclisiran, lipid-lowering therapy, primary and secondary prevention of cardiovascular diseases, heart transplantation, hemodialysis, lipoprotein (a), heterozygous familial hypercholesterolemia.

For citation: Polyakova E.A., Lapin S.V., Mazing A.V., Lisker A.V., Sitnikova M.Yu., Fedotov P.A., Simonenko M.A., Nazarov V.D., Khalimov Yu.Sh. Inclisiran use in clinical practice in patients with dyslipidemia: first results. *RMJ*. 2023;9:18–29.

ВВЕДЕНИЕ

Основной причиной смертности в Российской Федерации и в мире являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротической этиологии [1–3]. Ключевым модифицируемым фактором риска этих заболеваний является повышение уровня холестерина (ХС) атерогенных фракций, в частности липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов невысокой плотности (неЛПВП), триглицеридов (ТГ), а также обсуждаемого в последние годы липопротеина (а) (ЛП(а))¹ [4]. Доказанной терапевтической мишенью первичной и вторичной профилактики атеросклеротических ССЗ является ХС ЛПНП, повышение уровня которого в крови корректируется путем назначения препаратов первой линии — ингибиторов гидроксиметилглутарилкоэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы), т. е. статинов, с доказанной эффективностью и достаточной безопасностью¹ [1]. За последние 20 лет целевой уровень ХС ЛПНП неоднократно пересматривали, устанавливая все более низкие значения с целью предупреждения сердечно-сосудистых осложнений [3, 4]. Наряду с этим появилась проблема достижения этих целей, поэтому как в отечественных, так и в зарубежных клинических рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена особое внимание уделено комбинированной гиполипидемической терапии¹ [1, 5]. Поиск стратегий по снижению концентрации ХС ЛПНП привел к разработке препарата инклисиран, первой в своем классе малой интерферирующей РНК, которая предотвращает трансляцию пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) в гепатоцитах [6]. Это повышает рециркуляцию и количество рецепторов ХС ЛПНП на мембране гепатоцитов, что усиливает захват ХС ЛПНП, снижая их концентрацию в крови [6]. Первые проведенные двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования инклисирана III фазы (ORION-9, ORION-10 и ORION-11) показали значительное снижение уровня ХС ЛПНП — примерно на 50% по сравнению с плацебо как после инициальной инъекции, так и после инъекции через 3 мес. и далее 1 раз в 6 мес. в течение 18 мес. [7–9]. Министерство здравоохранения Российской Федерации в 2022 г. одобрило использование инклисирана для лечения гиперхолестеринемии (гетерозиготной семейной (FeСГХС) и несемейной) или смешанной дислипидемии, что также нашло отражение в клинических рекомендациях «Нарушения липидного обмена»¹.

Так, в соответствии с данными рекомендациями, назначение инклисирана (с высоким классом и уровнем доказательности) рекомендовано:

- ♦ пациентам с очень высоким риском и недостижением целевого уровня ХС ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л на фоне максимально переносимых доз статина, в комбинации с эзетимибом с целью вторичной профилактики ССЗ;
- ♦ пациентам с экстремальным или очень высоким риском с уровнем ХС ЛПНП $> 5,0$ ммоль/л в качестве инициального назначения, в комбинации со статином в максимально переносимой дозе и эзетимибом;
- ♦ пациентам с очень высоким риском, без СГХС и с недостижением целевого уровня ХС ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л на фоне максимально переносимых доз статина, с/без эзетимиба с целью первичной профилактики ССЗ;
- ♦ пациентам с непереносимостью любой дозы статина, которые на фоне приема эзетимиба не достигли целевого уровня ХС ЛПНП;
- ♦ пациентам с сахарным диабетом (СД) 2 типа высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточным снижением уровня ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимых доз статинов и эзетимиба для достижения целевого уровня ХС ЛПНП и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений;
- ♦ пациентам с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой с целью достижения целевого значения ХС ЛПНП.

Назначение инклисирана нашло отражение в критериях оценки качества медицинской помощи пациентам с нарушениями липидного обмена, когда его применение необходимо в случаях отсутствия достижения целевого уровня ХС ЛПНП через 8 ± 4 нед. как на фоне максимально переносимых доз статина, так и на фоне максимально переносимых доз статина и эзетимиба¹. Однако опыт реального применения инклисирана в Российской Федерации невелик и представлен единичным исследованием [10]. Поэтому был предпринят анализ данных собственного клинического опыта применения этого препарата.

Цель исследования: анализ применения инклисирана в условиях реальной клинической практики для первичной и вторичной профилактики атеросклеротических ССЗ у больных с дислипидемией.

¹ Клинические рекомендации Минздрава России. Нарушения липидного обмена. 2023. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/752_1 (дата обращения: 10.10.2023).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное когортное исследование с анализом данных 22 пациентов, получивших первую (инициальную) и вторую (через 3 мес. от инициальной) дозы инклизирана по 284 мг подкожно в соответствии с инструкцией к препарату в период с 1 февраля по 20 сентября 2023 г. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 03/2023 от 19.01.2023), все пациенты подписали информированное согласие.

ПАРАМЕТРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен сбор данных пациентов: пол, возраст, анамнез ССЗ атеросклеротической этиологии и СГХС, текущий прием гиполипидемических препаратов, непереносимость статинов, факторы риска ССЗ, включая артериальную гипертензию, СД 1 и 2 типа, статус курения. СГХС определяли как подтверждение патогенного варианта после генетического тестирования или как совпадение с клиническими критериями С. Брума, либо как соответствие шкале Голландских липидных клиник¹. Среди пациентов, исходно принимавших статины, была дополнительно выделена группа, получающая высокоинтенсивную терапию (аторвастатин >40 мг или розувастатин >20 мг в сутки) в соответствии с действующими отечественными рекомендациями¹. Пациенты, принимавшие комбинированную гиполипидемическую терапию статином и эзетимибом, были также проанализированы отдельно, как и пациенты с непереносимостью статинов, которую определяли по наличию побочных эффектов, препятствующих либо их назначению, либо дальнейшему увеличению дозы. Исходно (перед началом лечения инклизираном) всем пациентам был проведен физикальный осмотр и забор крови натощак для оценки липидного спектра и уровня ТГ (как стандартным биохимическим методом, так и методом электрофореза), содержания ЛП(а), клинического анализа крови, уровня креатинина, мочевины и электролитов, функциональных проб печени и щитовидной железы.

Особенности фармакодинамики инклизирана обуславливают наибольшее ожидаемое снижение уровня ХС ЛПНП после первой инъекции примерно к 60-му дню и после второй инъекции — к 150-му дню [11], поэтому через 2 и 4 мес. от начала терапии инклизираном проводили контрольное исследование крови: липидный спектр, ТГ, ЛП(а), функциональные пробы печени, креатинин, мочевина, клинический анализ крови. У пациентов с гипертриглицеридемией для расчета концентрации ХС ЛПНП ориентировались на уровень ЛПНП, полученный методом электрофореза. Также протокол исследования подразумевал регистрацию побочных реакций и случаев прекращения лечения.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

В исследование включали всех пациентов в возрасте 18 лет, которым в центре диагностики и лечения нарушений липидного обмена ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России последовательно была инициирована терапия инклизираном в период с 1 февраля по 20 сентября 2023 г. в соответствии с рекомендациями Минздрава России «Нарушения липидного обмена» (2023 г.) в качестве дополнения к диете, в комбинации

со статинами в максимально переносимой дозе и другой гиполипидемической терапией, получаемой пациентом не менее 4 нед. до начала терапии инклизираном. В случае непереносимости или при наличии противопоказаний к назначению статинов инклизиран применялся с другой гиполипидемической терапией или в виде монотерапии.

КРИТЕРИИ НЕВКЛЮЧЕНИЯ

В исследование не включали пациентов со вторичными причинами гиперхолестеринемии, а также получающих инклизиран в рамках клинических исследований, пациентов с доказанной гомозиготной СГХС и тех, кто получал терапию гуманизированными моноклональными антителами к PCSK9. Не включали пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью класса С по шкале Чайлд — Пью [12].

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПИДОВ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ

Стандартные биохимические показатели и липидный состав крови (ОХ, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП) определяли в сыворотке с использованием наборов ThermoFisher Scientific на анализаторе Konelab фотометрическим методом.

Электрофорез липидов проводили на оборудовании для горизонтального электрофореза в агарозе Hydrasis II (Sebia, Франция) в соответствии с рекомендациями производителя. Для определения ХС в составе липидных фракций использовали реактивы HDL/LDL Cholesterol Direct (Sebia, Франция), основанные на ферментативном методе выявления ХС с последующей денситометрией продукта реакции. Для исследования ТГ и других липидов в составе ЛП использовали реактивы Hydragel Lipo+Lpa (Sebia, Франция), основанные на колориметрическом окрашивании липидов колорогенным красителем с последующей денситометрией. Для количественного измерения ТГ и ХС использовали автоматический биохимический анализатор и реактивы компании BioSystems (Испания). Расчет содержания ХС и ТГ в составе липидных фракций осуществляли с использованием программного обеспечения Phoresis (Sebia, Франция), тип дислипидемии интерпретировали в соответствии с классификацией Фридериксона D. Fredrickson (1965 г.) или классификацией ВОЗ (2000 г.) [13].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛП(а)

Для оценки содержания ЛП(а) использовали метод лазерной кинетической нефелометрии на автоматическом анализаторе белков (Siemens Healthineers, Германия), с набором реактивов в соответствии с инструкциями производителя.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

ЭКСТРАКЦИЯ ДНК

Выделение ДНК осуществляли методом высаливания из лейкоцитов венозной крови пациентов. Далее проводили оценку концентрации выделенной ДНК и наличия контаминации в элюате с помощью соотношения A260/A280 с использованием спектрофотометра BioDrop UV/VIS (SERVA, Германия). Образец считали высокоочищенным, если оптическое поглощение образца A260/280 находилось в диапазоне от 1,8 до 2,0. Оптимальной концентрацией образцов считали показатели от 50 нг/мкл. Образцы ДНК хранили при температуре -20 °С.

ПРЯМОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ ГЕНОВ *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* ПО МЕТОДУ *SANGER*

Для генотипирования СГХС использовали прямое секвенирование 2–6, 8–10, 13–14-го экзонов гена *LDLR*; 26-го экзона гена *APOB*; 1, 3, 4, 7, 8, 12-го экзонов гена *PCSK9* по методу Sanger. На первом этапе проводили полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с помощью ДНК-амплификатора T100 Thermal Cycler (Bio-Rad, США). ПЦР выполняли с использованием набора реактивов Encyclo Plus PCR kit («Евроген», Россия). Условия ПЦР подбирали самостоятельно. Для визуализации результатов амплификации и определения наличия ПЦР-продукта был использован метод горизонтального электрофореза в 1,5% агарозном геле. Очищенные продукты ПЦР секвенировали с помощью набора реактивов ABI PRISM BigDye Terminator v3.1 (Thermo Scientific, США). Далее продукт был очищен и идентифицирован с помощью капиллярного электрофореза с использованием генетического анализатора «Нанофор-5» («Синтол», Россия). Полученные данные проанализированы посредством программного обеспечения Mutation Surveyor (SoftGenetics, США).

ПОЛИГЕННЫЙ ИНДЕКС

Полигенный индекс риска СГХС основывается на оценке точечных полиморфизмов в генах *CELSR2*, *APOB*, *ABCG8*, *LDLR* и *APOE*. Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) rs629301 гена *CELSR2*, rs1367117 гена *APOB*, rs4299376 гена *ABCG8*, rs6511720 гена *LDLR*, rs429358 и rs7412 гена *APOE* осуществляли с помощью ПЦР в реальном времени с использованием коммерческих наборов «ТестГен» (Россия) согласно инструкции производителя. Реакционная смесь объемом 10 мкл включала деионизованную воду, смесь для ПЦР, Taq-полимеразу и ДНК исследуемого образца в разведении до 30 нг/мкл. Амплификацию и анализ результатов осуществляли с использованием анализатора LightCycler 96 (ROCHE, Швейцария/Германия). Далее полученные результаты были интерпретированы в виде суммы аллелей риска с помощью SNP-коэффициентов, разработанных в 2013 г. на основании наиболее распространенных вариантов, повышающих уровень ЛПНП [14].

ГЕН *APOE*

Для обнаружения аллелей E2, E3, E4 гена *APOE* было проведено генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов rs429358 и rs7412 с помощью ПЦР в реальном времени с использованием коммерческих наборов «ТестГен» (Россия) согласно инструкции производителя. Реакционная смесь объемом 10 мкл включала деионизованную воду, смесь для ПЦР, Taq-полимеразу и ДНК исследуемого образца в разведении до 30 нг/мкл. Амплификацию и анализ результатов осуществляли с использованием анализатора LightCycler 96 (ROCHE, Швейцария/Германия).

NGS

Для проведения NGS-секвенирования была разработана панель урацилсодержащих праймеров Prep&Seq™ U-target (ООО «ПАРСЕК ЛАБ», Россия). Панель праймеров включала кодирующие последовательности (CDSs), промоторы и близкие интронные области для 3 генов: *APOB* — 1 промотор, 29 экзонов (захват интронов ± 20 нуклеотидов), *LDLR* — 1 промотор, 18 экзонов (захват интронов ±

20 нуклеотидов) и *PCSK9* — 1 промотор, 12 экзонов (захват интронов ± 20 нуклеотидов).

Процесс создания библиотек включает следующие основные этапы: таргетное обогащение геномной ДНК с использованием урацилсодержащих панелей праймеров, отрезание праймеров с восстановлением концов, лигирование адаптерных последовательностей и амплификацию библиотек.

На первом этапе проводится таргетное обогащение ДНК методом мультиплексной ПЦР с использованием панелей, урацилсодержащих праймеров Prep&Seq™ U-panel. Амплификация проводилась с помощью ДНК-амплификатора T100 Thermal Cycler (Bio-Rad, США). Далее ампликоны, полученные в ходе мультиплексной ПЦР, подвергаются отрезанию праймеров с ферментативной модификацией концов. Завершающим шагом первого этапа является лигирование адаптерной последовательности к ампликонам. На втором этапе проводится очистка продуктов лигирования с помощью модуля очистки Prep&Seq™ Beads MultiClean (ООО «ПАРСЕК ЛАБ», Россия), в состав которого входят магнитные частицы. Далее осуществляются амплификация библиотек и итоговая очистка после обогащения на магнитных частицах.

Завершающим этапом подготовки образцов является количественная оценка амплифицированных библиотек с помощью флуориметра Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific) с использованием набора Qubit ssDNA Assay Kit для количественного определения ДНК. Оптимальной концентрацией образцов считали показатели в диапазоне от 1 до 5 нг/мкл. Приготовленные образцы ДНК секвенировали на платформе Illumina MiSeq (Illumina, США).

Анализ полученных данных каждого образца осуществляли индивидуально с использованием программного обеспечения, предоставляемого производителем реагентов (ООО «ПАРСЕК ЛАБ», Россия).

ОБНАРУЖЕНИЕ ДЕЛЕЦИЙ И ДУПЛИКАЦИЙ ГЕНА *LDLR* С ПОМОЩЬЮ МУЛЬТИПЛЕКСНОЙ АМПЛИФИКАЦИИ ЛИГАЗНО-СВЯЗАННЫХ ПРОБ (MLPA)

Для обнаружения протяженных делеций и дупликаций промотора и экзонов гена *LDLR* был проведен анализ методом MLPA с использованием коммерческого набора SALSA MLPA KIT P062 (MRCHolland, Нидерланды), содержащего 33 зонда: 20 зондов к гену *LDLR*, 1 фланкирующий зонд к гену *SMARCA4*, расположенному выше гена *LDLR*, и 12 эталонных зондов. Смесь зондов также содержит 9 контрольных фрагментов, которые образуют короткие продукты, отражающие качество реакции лигирования и количество ДНК. Амплификацию проводили с помощью ДНК-амплификатора T100 Thermal Cycler (Bio-Rad, США). Флуоресцентно меченные фрагменты были разделены и идентифицированы с помощью капиллярного электрофореза с использованием генетического анализатора «Нанофор-5» («Синтол», Россия). Полученные данные проанализированы с помощью программного обеспечения GeneMarker® (SoftGenetics, США). Для проведения анализа был использован один отрицательный контроль, который позволял сравнивать исследуемые образцы для оценки относительного количества амплифицированных зондов.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ данных проводили с использованием статистического пакета программ SPSS, версия 17.0 (SPSS Inc., США). Количественные показатели оценивали

на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера — Имана с поправкой Холма.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 22 пациента, которые за указанный период наблюдения получили первую и вторую дозы инклизирана. Возраст обследованных, большин-

ство из которых были мужчины — 13 (59%) человек, составил от 36 до 74 лет (средний возраст 61 (51; 62) год). Основные клинические диагнозы и исходные характеристики пациентов из группы первичной профилактики ССЗ представлены в таблице 1, из группы вторичной профилактики ССЗ — в таблице 2.

При анализе исходных характеристик установлено, что 3 (13,6%) пациента имели полную непереносимость статинов, которая у 2 пациентов проявлялась рабдомиолизом и у 1 — клинически значимым повышением уровня трансаминаз. Терапию статинами получали 19 (86,4%) человек, из которых у 11 (50%) отмечена непереносимость максимальных доз статина в виде значимого повышения уровня трансаминаз. Высокоинтенсивную терапию статинами чаще получали женщины, чем мужчины: 8 (73%) против 3 (27%) ($p < 0,001$). Терапию статинами в средних дозах в данном исследовании получали только мужчины по причине непереносимости высокоинтенсивных доз (8 (100%) человек).

Таблица 1. Основные характеристики пациентов без атеросклеротических ССЗ из группы первичной профилактики ССЗ (n=8)

Пол	Возраст, годы	Диагноз	ХС ЛПНП до начала терапии инклизираном, ммоль/л	Целевой уровень ХС ЛПНП, ммоль/л	Причина недостижения целевого уровня ХС ЛПНП	Терапия на момент включения (не менее 4 нед.)	Результат генотипирования СГХС	ХС ЛПНП через 4 мес. после начала терапии инклизираном, ммоль/л (изменение от исходного)
Ж	39	СД 1 типа, ХБП С3а	6,6	<1,4	Непереносимость макс. дозы статина	A40+Э	Мутации не выявлены	1,9 (↓71%)
Ж	66	Атеросклероз БЦА >50%, эндартерэктомия, СД 2 типа	2,62	<1,4	Недостаточная эффективность высокоинтенсивной комбинированной терапии	A80+Э	Мутации не выявлены	0,84 (↓68%)
Ж	72	Атеросклероз БЦА >50%, СД 2 типа, ХБП С3б, хронический миелелейкоз	6,38	<1,4	Непереносимость статинов	Э	Мутации не выявлены	2,9 (↓55%)
М	57	Атеросклероз БЦА >50%, гиперлиппротеинемия (а)	6,98	<1,4	Непереносимость статинов	Э	Мутации не выявлены	2,7 (↓55%)
М	69	Атеросклероз БЦА >50%, СД 2 типа, ХБП С3а	3,63	<1,4	Непереносимость макс. дозы статина	A20+Э	Мутации не выявлены	1,4 (↓61%)
Ж	68	Атеросклероз БЦА до 45%, СД 2 типа, ХБП С3б	4,92	<1,4	Недостаточная эффективность высокоинтенсивной комбинированной терапии	P40+Э	Мутации не выявлены	1,8 (↓63%)
М	36	ГеСГХС, атеросклероз БЦА 25%	3,08	<1,4	Непереносимость макс. дозы статина	A20+Э	Патогенный вариант в экзоне 9 гена <i>LDLR</i> : гетерозиготный вариант p.V429M (rs28942078)	1,9 (↓38%)
Ж	71	Атеросклероз БЦА >35%	4,54	<1,8	Непереносимость макс. дозы статина	P20+Э	Мутации не выявлены	2,41 (↓47%)

Примечание. Здесь и в таблице 2: БЦА — брахиоцефальная артерия, ХБП — хроническая болезнь почек, А — аторвастатин, Р — розувастатин, Э — эзетимиб.

Таблица 2. Основные характеристики пациентов с атеросклеротическими ССЗ из группы вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (n=14)

Пол	Возраст, годы	Диагноз	ХС ЛПНП до начала терапии инклисираном, ммоль/л	Целевой уровень ХС ЛПНП, ммоль/л	Причина недостижения целевого уровня ХС ЛПНП	Терапия на момент включения (не менее 4 нед.)	Результат генотипирования СГХС	ХС ЛПНП через 4 мес. после начала терапии инклисираном, ммоль/л (изменение от исходного)
Ж	54	ОНМК, мультифокальный атеросклероз, ХБП С3б. Гиперлипопротеинемия (а)	2,37	<1,4	Недостаточная эффективность высокоинтенсивной комбинированной терапии	P40+Э	Мутации не выявлены	0,77 (↓32%)
М	52	ИБС: ИМ, ОКС, ЧКВ + стентирование. Атеросклероз аорты и ее ветвей, острая диссекция аорты. За последние 2 года 2 острых события. ХБП С3б	1,9	<1,0	Недостаточная эффективность высокоинтенсивной комбинированной терапии	A80+Э	Мутации не выявлены	1,07 (↓44%)
М	59	ИБС: ИМ, ОКС. ЧКВ + стентирование. За последние 2 года 2 острых события	2,0	<1,0	Непереносимость макс. дозы статина	A20+Э	Мутации не выявлены	0,65 (↓67%)
М	65	Трансплантация сердца по поводу ИБС. ОНМК. ХБП С3б	2,52	<1,4	Непереносимость макс. дозы статина	A20+Э	Мутации не выявлены	0,97 (↓61%)
Ж	59	ИБС: стенокардия напряжения. ХБП С3б	2,4	<1,4	Недостаточная эффективность высокоинтенсивной комбинированной терапии	A80+Э	Мутации не выявлены	0,61 (↓75%)
Ж	74	ИБС: стенокардия напряжения. Мультифокальный атеросклероз	2,11	<1,4	Непереносимость макс. дозы статина	P20+Э	Мутации не выявлены	0,9 (↓56%)
Ж	62	ГеСГХС. ИБС: ИМ. Облитерирующий атеросклероз артерий верхних и нижних конечностей. Стенозирующий атеросклероз БЦА. ХБП С3б. За последние 2 года 2 острых события	5,04	<1,0	Недостаточная эффективность высокоинтенсивной комбинированной терапии	P40+Э	Патогенный вариант в гене <i>LDLR</i> : гетерозиготный вариант p.Glu228Ter (rs121908029)	1,2 (↓76%)
М	51	ГеСГХС. ИБС: ИМ, ОКС. ЧКВ + стентирование. СД 2 типа	6,4	<1,4	Недостаточная эффективность высокоинтенсивной комбинированной терапии	P40+Э	Патогенный вариант в 26-м экзоне гена <i>APOB100</i> : гетерозиготный вариант p.R3527Q (rs5742904)	2,05 (↓68%)
М	68	ИБС: ИМ, ОКС. ЧКВ + стентирование. Стенозирующий атеросклероз БЦА, эндартерэктомия. ОНМК. СД 2 типа. Гиперлипопротеинемия (а)	2,4	<1,0	Непереносимость макс. дозы статина	A40+Э	Мутации не выявлены	1,2 (↓50%)
М	52	Трансплантация сердца по поводу ИБС. Q-ИМ передней стенки ЛЖ трансплантированного сердца. Нефропатия смешанного генеза. ХБП С5. Программный гемодиализ	5,58	<1,0	Непереносимость макс. дозы статина и Э	A20	Мутации не выявлены	2,01 (↓64%)

Окончание таблицы 2

Пол	Возраст, годы	Диагноз	ХС ЛПНП до начала терапии инклисираном, ммоль/л	Целевой уровень ХС ЛПНП, ммоль/л	Причина недостижения целевого уровня ХС ЛПНП	Терапия на момент включения (не менее 4 нед.)	Результат генотипирования СГХС	ХС ЛПНП через 4 мес. после начала терапии инклисираном, ммоль/л (изменение от исходного)
М	66	ИБС: ОКС, ЧКВ + стентирование. Атеросклероз БЦА 45%	2,55	<1,4	Непереносимость статинов	э	Мутации не выявлены	1,9 (↓26%)
М	70	ИБС: безболевого ишемия. СД 2 типа, ХБП С3б	4,32	<1,4	Непереносимость макс. дозы статина	P10+э	Мутации не выявлены	1,61 (↓26%)
М	61	ИБС: стабильная стенокардия. ОНМК	2,95	<1,4	Недостаточная эффективность высокоинтенсивной комбинированной терапии	A80+э	Мутации не выявлены	2,06 (↓63%)
М	61	ОНМК. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	3,08	<1,4	Непереносимость макс. дозы статина	A20+э	Мутации не выявлены	1,27 (↓58%)

Примечание. ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Терапию эзетимибом в составе как комбинированной гиполипидемической терапии, так и монотерапии (3 пациента с непереносимостью статинов: 2 мужчины и 1 женщина) получал 21 (95,5%) пациент. У 1 (4,5%) человека в анамнезе была отмечена непереносимость эзетимиба в виде диареи и вздутия живота.

На протяжении всего периода наблюдения регулярной терапией статинами и/или эзетимибом придерживались все 22 пациента, что делает достоверными результаты оценки эффективности терапии инклисираном.

В группе первичной профилактики ССЗ наблюдали 8 пациентов, из которых 7 имели очень высокий сердечно-сосудистый риск (ССР) и 1 — умеренный ССР, обусловленные такими состояниями, как СД 1 типа, атеросклеротическое поражение БЦА, ГеСГХС (см. табл. 1).

В группе вторичной профилактики ССЗ наблюдали 14 пациентов, из которых 9 имели очень высокий ССР и 5 — экстремальный ССР, обусловленные такими состояниями, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), транзиторная ишемическая атака (ТИА), СД 2 типа, атеросклеротическое поражение БЦА и артерий нижних конечностей, ГеСГХС (см. табл. 2). По данным анамнеза в связи с тяжестью течения ИБС двум пациентам была проведена трансплантация сердца, у одного из пациентов имеется терминальная стадия ХБП, он дополнительно получает заместительную почечную терапию (программный гемодиализ).

Для оценки показателей липидного профиля и содержания ТГ сыворотки крови использовали стандартный фотометрический метод, сравнивая его показатели с данными, полученными методом электрофореза, значимых различий результатов между двумя этими методами оценки получено не было, вероятно, по причине отсутствия больных с выраженной гипертриглицеридемией. В таблицах указаны данные, полученные стандартным фотометрическим методом.

В обследованной группе пациентов исходные показатели липидного профиля не соответствовали целевым зна-

чениям для пациентов с высоким и очень высоким ССР. Через 2 и 4 мес. после начала терапии инклисираном наблюдали значимое и стойкое снижение показателей липидного профиля (рис. 1, табл. 3), что подтверждает известный факт снижения инклисираном концентрации ЛПНП не менее чем на 50% по данным исследований группы ORION [9].

На фоне терапии инклисираном значимого снижения достигли в отношении не только ХС ЛПНП, но и ХС неЛПВП и ТГ (рис. 2, 3).

Индивидуальные ответы на лечение инклисираном представлены в таблицах 1 и 2, демонстрируя широкий диапазон снижения уровня ХС ЛПНП в пределах от 26 до 76% от исходного уровня. Медиана ХС ЛПВП в ходе наблюдения значимо не изменилась (см. табл. 3), а медиана концентрации ТГ снизилась с 1,11 до 0,61 ммоль/л ($p < 0,001$).

Различия в степени снижения уровня ХС ЛПНП к 4-му месяцу лечения инклисираном были выявлены в обследованной когорте больных в зависимости от пола. Так, у женщин уровень ХС ЛПНП снизился на 60,3%, а у мужчин — на 52,4% ($p = 0,004$). Такая особенность может объясняться тем, что в данной выборке пациентов терапию высокоинтенсивными дозами статинов значимо чаще получали женщины, что было отмечено выше.

Снижение уровня ХС ЛПНП при добавлении к терапии инклисирана было значимым, но зависело от сопутствующей терапии статинами и эзетимибом. Так, к 4-му месяцу наблюдения наибольшего снижения уровня ХС ЛПНП достигли пациенты, получавшие высокоинтенсивные или максимальные дозы статинов в комбинации с эзетимибом 10 мг (60,3% снижения); несколько менее выражено, но также значимо снижался уровень ХС ЛПНП у тех пациентов, которые исходно получали средние дозы статинов в комбинации с эзетимибом (53,1% снижения); наименьшего эффекта достигли те, кто исходно получал только эзетимиб по причине непереносимости статинов (45,3% снижения). Различия между группами пациентов с тремя различными стратегиями гиполипидемической терапии исходно были значимы ($p < 0,05$), различия в снижении

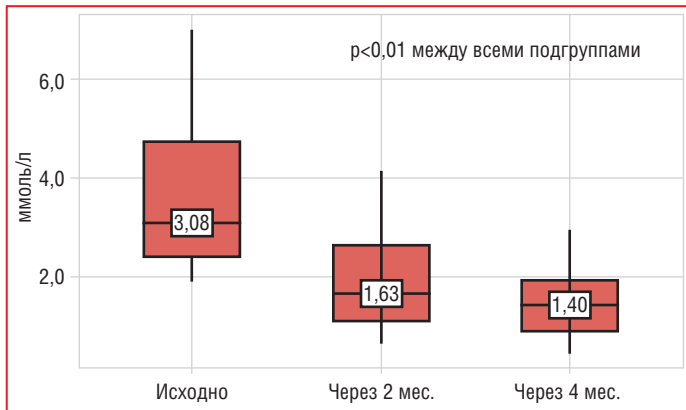


Рис. 1. Динамика концентрации ХС ЛПНП в сыворотке крови пациентов на фоне терапии инклисираном

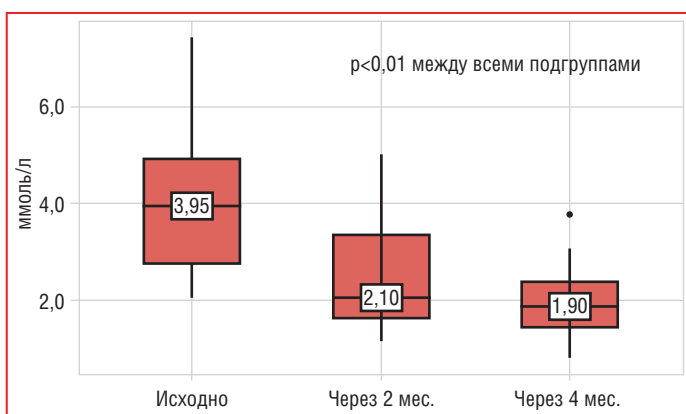


Рис. 2. Динамика концентрации ХС неЛПВП в сыворотке крови пациентов на фоне терапии инклисираном

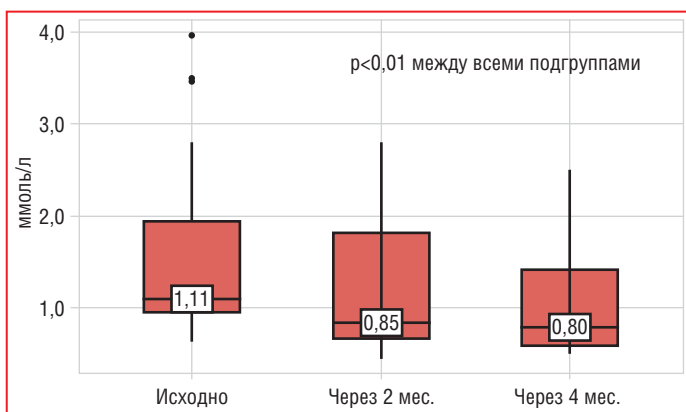


Рис. 3. Динамика концентрации ТГ в сыворотке крови пациентов на фоне терапии инклисираном

уровня ХС ЛПНП в каждой группе по сравнению с исходным уровнем было также статистически значимым ($p < 0,05$).

К 4-му месяцу лечения инклисираном 16 (72,7%) пациентов достигли снижения уровня ХС ЛПНП на 50% и более по сравнению с исходным уровнем, а 10 (45,5%) пациентов достигли уровня ХС ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л.

Анализ стандартных биохимических параметров оценки функции печени (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза) и почек (креатинин, мочевина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ)) и клинического анализа крови не показал существенных различий в течение периода наблюдения.

Таблица 3. Динамика показателей липидного спектра, ТГ и ЛП(а) сыворотки крови у больных с дислипидемией через 2 и 4 мес. интенсификации лечения инклисираном ($n=22$), Ме (Q1; Q3)

Показатель	Исходно (1)	Через 2 мес. (2)	Через 4 мес. (3)	p
ОХС, ммоль/л	5,10 (4,13; 6,47)	3,01 (2,77; 4,27)	2,82 (2,46; 3,44)	$< 0,001$ $p_{1-2}=0,003$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,020$
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,08 (2,40; 4,73)	1,63 (1,10; 2,60)	1,40 (0,87; 1,90)	$< 0,001$ $p_{1-2}=0,003$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,020$
ХС неЛПВП, ммоль/л	3,95 (2,7; 4,95)	2,10 (1,66; 3,36)	1,90 (1,47; 2,40)	$< 0,001$ $p_{1-2}=0,003$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,020$
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,99 (0,86; 1,27)	1,04 (0,99; 1,16)	1,00 (0,90; 1,01)	0,093
ТГ, ммоль/л	1,11 (0,97; 1,94)	0,85 (0,69; 1,81)	0,80 (0,61; 1,43)	$< 0,001$ $p_{1-2}=0,040$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-2}=0,040$
ЛП(а), мг/дл	36,0 (16,0; 68,0)	26,0 (11,0; 46,0)	31,0 (15,0; 53,0)	$< 0,001$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,038$ $p_{2-3}=0,007$

Нежелательное явление (НЯ) за весь период наблюдения было зарегистрировано у 1 (4,5%) из 22 пациентов. Это была умеренная реакция в виде гиперемии кожи в месте инъекции после первого введения препарата, при его повторном назначении на 3-й месяц у этого же пациента подобной реакции не наблюдали. Данное НЯ разрешилось самостоятельно в течение 2 ч.

ОСОБЫЕ ГРУППЫ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Среди особых клинических случаев наблюдения следует отметить результаты терапии инклисираном у пациентов с трансплантированным сердцем и у пациентов с ГеСГХС, а также его влияние на уровень ЛП(а) в сыворотке крови.

ПАЦИЕНТЫ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМ СЕРДЦЕМ

Особого внимания в проведенном анализе заслуживают 2 случая интенсификации гиполипидемической терапии посредством назначения инклисирана у пациентов в отдаленном периоде после трансплантации сердца. Эффективность данной стратегии была оправдана как с позиций эффективности, так и с позиций безопасности, обеспечив снижение уровня ХС ЛПНП к 4-му месяцу наблюдения более 50% от исходного уровня в обоих клинических наблюдениях (табл. 2).

Так, один из пациентов, мужчина 65 лет с трансплантацией сердца (2011 г.) по поводу ИБС, с указаниями на ОНМК по ишемическому типу (2008 г.), ХБП С3б ст. смешанной этиологии (атеросклероз и применение ингибиторов кальциневрина) и рядом тяжелых сопутствующих состояний, повышающих ССР до очень высокого уровня, исходно и более 10 лет получал терапию средней дозой аторвастатина —

20 мг (по причине непереносимости высокоинтенсивной дозы) в комбинации с эзетимибом 10 мг, при этом имея нецелевой для своей категории ССР (<1,4 ммоль/л) уровень ХС ЛПНП в крови, который на момент обращения составил 2,52 ммоль/л. При дообследовании данных в пользу СГХС получено не было. Необходимость назначения PCSK9 таргетной терапии не вызвала сомнения. К 4-му месяцу терапии инклисираном у этого пациента достигнуто снижение уровня ХС ЛПНП на 61%, которое составило в абсолютных значениях 0,97 ммоль/л. Клинических и лабораторных данных в пользу развития НЯ у этого пациента получено не было.

Второй пациент — мужчина 52 лет с трансплантацией сердца (октябрь 2022 г.) по поводу ИБС, с указаниями на перенесенный трансмуральный ИМ передней стенки левого желудочка трансплантированного сердца (октябрь 2022 г.), с нефропатией смешанного генеза и ХБП С5, получающий в связи с этим программный гемодиализ, а также страдающий рядом тяжелых сопутствующих состояний, повышающих его ССР до экстремального уровня. Данный пациент исходно и более 2 лет получал монотерапию средней дозой аторвастатина — 20 мг (по причине непереносимости высокоинтенсивной дозы статина и эзетимиба), при этом имея нецелевой для своей категории ССР (<1,0 ммоль/л) уровень ХС ЛПНП в крови, который на момент обращения составил 5,58 ммоль/л. При дообследовании данных в пользу СГХС получено не было. Необходимость назначения PCSK9 таргетной терапии не вызвала сомнения. На фоне терапии инклисираном у этого пациента достигнуто снижение уровня ХС ЛПНП на 64%, что составило в абсолютных значениях 2,01 ммоль/л и стало для него историческим минимумом. Клинических и лабораторных данных в пользу развития НЯ у этого пациента получено не было.

ПАЦИЕНТЫ С ГЕСГХС

Эффективность терапии инклисираном у пациентов с ГеСГХС по сравнению с обследованными без доказанных мутаций генов липидного обмена была сопоставимой и значимо не различалась, приводя к 4-му месяцу лечения к снижению уровня ХС ЛПНП на 60,6 и 58,8% соответственно ($p>0,05$).

Влияние инклисирана на уровень ЛП(а) в сыворотке крови

Содержание ЛП(а) было проанализировано у всех пациентов исходно и в динамике, у всех больных оно снизилось ко 2-му месяцу терапии инклисираном на 27,8% ($p<0,001$), а при исследовании его содержания через 1 мес. после второй инъекции (4-й месяц) было чуть менее существенным, но также статистически значимым — 13,9% ($p=0,038$) (рис. 4, 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Недостаточная клиническая эффективность и приверженность лечению, а также частые дозозависимые побочные эффекты статинов представляют собой основные ограничения при лечении больных с атерогенными дислипидемиями в реальной клинической практике [5]. Около 50% пациентов прекращают терапию статинами менее чем через 1 год от ее начала [15]. Другие гиполипидемические средства, разрешенные для использования в России, такие как эзе-

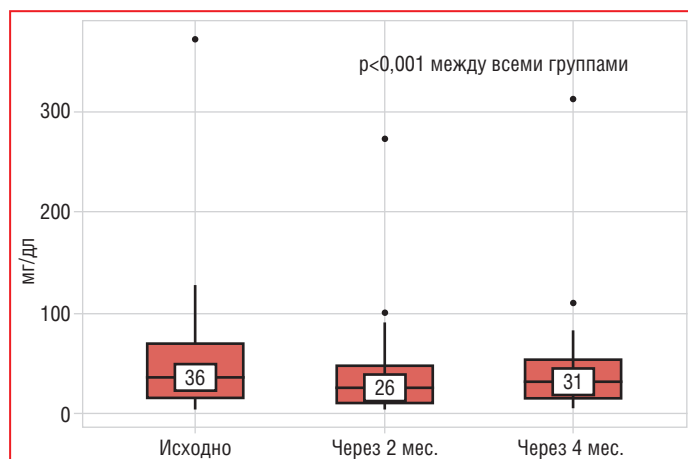


Рис. 4. Динамика концентрации ЛП(а) (мг/дл) в сыворотке крови больных на фоне терапии инклисираном

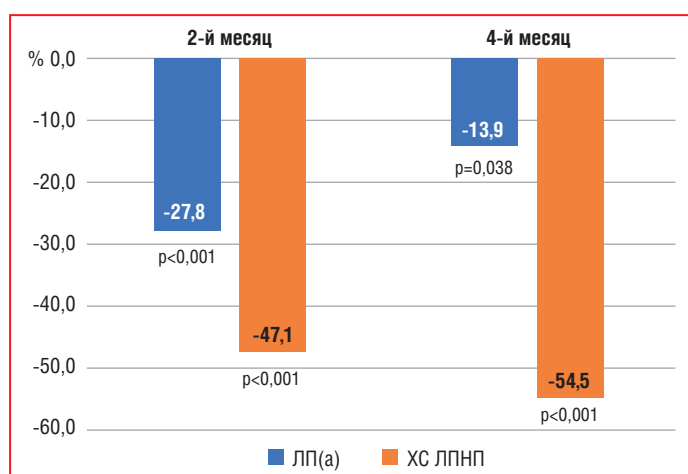


Рис. 5. Степень снижения уровней ЛП(а) и ХС ЛПНП в сыворотке крови больных на 2-й и 4-й месяц терапии инклисираном по сравнению с исходными уровнями

тимиб и омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, являются дополнением к основной терапии статинами, однако в ряде случаев применяются в качестве единственных средств¹. Такие препараты для лечения атерогенных дислипидемий, как бемпедоевая кислота, секвестранты желчных кислот, ингибиторы микросомального триглицерид-переносающего белка (ломитапид), антисмысловые олигонуклеотиды к протеину апоВ-100 (мипомерсен), в нашей стране не зарегистрированы [2, 4, 5]. Появление в России моноклональных антител к PCSK9 расширило возможности терапии таких пациентов. Несмотря на свою эффективность, препараты данной группы малодоступны вследствие высокой стоимости, особенностей хранения и транспортировки, строгих критериев приемлемости для их использования во многих странах [16]. Регистрация препарата инклисиран в России дает возможность более широкого выбора препаратов для управления дислипидемией — не только для тех пациентов, которые имели непереносимость или ограничения к использованию гуманизированных моноклональных антител к PCSK9, но и для первичного назначения в составе комбинированной терапии со статинами и/или эзетимибом, а также в случаях непереносимости статинов у пациентов с ССР. Кроме того, пациенты могут учитывать экономическую составляющую лечения этим классом препаратов¹.

Результаты проведенного нами исследования позволили оценить опыт применения препарата инклизиран у пациентов с дислипидемией с целью первичной и вторичной профилактики ССЗ в условиях реальной клинической практики, назначенного на основании отечественных клинических рекомендаций. Продолжительность периода наблюдения за когортой пациентов была ограничена применением первых двух доз инклизирана в соответствии с инструкцией к препарату, по которой пациенты будут продолжать лечение и далее в режиме 1 раз в 6 мес. Установлено, что двукратная подкожная инъекция инклизирана к 4-му месяцу лечения снижает уровень ХС ЛПНП на 54,5% [9, 11]. Снижение уровня ХС ЛПНП более 50% от исходного не зависело от пола, однако у женщин было более существенным, чем у мужчин, что в нашем наблюдении может объясняться лучшей переносимостью и более высокой частотой назначения высокоинтенсивной терапии статинами женщинам, чем мужчинам, из-за непереносимости ими высоких доз статинов. Общие результаты и закономерности, полученные в настоящем исследовании, согласуются с данными исследований ORION-10 и ORION-11, которые показали снижение среднего уровня ХС ЛПНП примерно на 50% [8, 9].

Кроме того, в нашей работе значимо выражено снижение уровня ХС ЛПНП было достигнуто пациентами при назначении инклизирана в дополнение к высокоинтенсивной терапии статинами, что подчеркивает патогенетическую важность сочетания двух стратегий для обеспечения биологического синергизма: снижение концентрации свободного PCSK9, повышающего концентрацию рецепторов ЛПНП, с терапией, повышающей транскрипцию рецептора ЛПНП и сопровождающейся ингибированием ферментативного синтеза эндогенного ХС в печени, при этом общий эффект заключается в увеличении клиренса циркулирующего ХС ЛПНП [5, 6]. Как показали ранее проведенные исследования, сочетание ингибиторов PCSK9 с высокоинтенсивной терапией статинами может привести к снижению уровня ХС ЛПНП до 75–80%¹ [9]. Поэтому необходимо подчеркнуть высокую клиническую значимость поддержания приверженности лечению и продолжения приема пациентами исходной гиполипидемической терапии. В нашем исследовании все пациенты сохранили высокую комплаентность на протяжении всего периода исследования, однако 36,4% обследованных имели непереносимость только высоких доз статинов, а 13,6% — абсолютную непереносимость, что согласуется с более ранними исследованиями [17]. Для многих пациентов инъекция инклизирана 2 раза в год является более удобным и менее обременительным вариантом лечения, который может способствовать соблюдению режима и в целом добиться большего снижения уровня ХС ЛПНП в будущем [6]. Одобрение инклизирана для применения в учреждениях амбулаторной медицинской помощи в совокупности может привести к увеличению числа пациентов, достигающих сложных терапевтических целей.

К 4-му месяцу лечения инклизираном достигнуто снижение уровня ОХС, ХС нЛПВП, ТГ и ЛП(а). Об этой тенденции на протяжении всего периода наблюдения сообщалось при анализе вторичных конечных точек в исследованиях ORION-10 и ORION-11 [8, 9]. Сходство этих результатов свидетельствует об их воспроизводимости в реальных клинических условиях.

Нежелательное явление — гиперемия в месте инъекции, вероятность развития которой была связана с назначением

инклизирана, возникла у 1 пациента, не соответствовала критериям серьезности и не требовала отмены препарата. В исследованиях ORION-3, -9, -10 и -11 частота возникновения реакций в месте инъекции варьировала от 3 до 17% [7–9, 18]. В исследовании U. Makhmudova et al. [19], объединившем результаты работы 14 липидных клиник Германии в рамках программы The German Inclisiran Network, умеренную реакцию в месте инъекции наблюдали в 3% случаев, серьезных НЯ зарегистрировано не было. Возможно, что невысокая частота подобного явления связана с тем, что пациенты сообщают не обо всех легких реакциях в месте инъекции. Ни один пациент в представленном исследовании не прекратил лечение после назначения 2 доз инклизирана, что способствует высокой эффективности лечения. В крупных рандомизированных клинических исследованиях и отдельных наблюдательных исследованиях [7, 8, 18] подтвержден благоприятный профиль безопасности инклизирана.

Следует отметить высокую эффективность инклизирана у пациентов с ГеСГХС, что согласуется с результатами исследования ORION-9 [7].

Уникальными данными, полученными в ходе исследования, следует считать наблюдение за пациентами, получившими инклизиран в отдаленном периоде после трансплантации сердца, наблюдения за которыми ранее в литературе описаны не были. Согласно действующим рекомендациям Международного сообщества трансплантации сердца и легких (The International Society of Heart and Lung Transplantation, ISHLT) от 2010 г. всем пациентам после трансплантации сердца вне зависимости от их пола и возраста рекомендовано пожизненное добавление гиполипидемической терапии из-за высокого риска развития болезни коронарных сосудов пересаженного сердца, развития и/или прогрессии атеросклероза периферических сосудов [20]. Гиполипидемическая терапия также снижает риск развития криза отторжения сердечного трансплантата. Первой линией терапии являются статины в редуцированных дозах из-за высокого риска миопатии и миозита, а также почечной и/или печеночной дисфункции [20]. Ко второй линии гиполипидемической терапии у реципиентов сердца относятся следующие препараты: эзетимиб — для коррекции повышения уровня ХС ЛПНП, фенофибрат и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты — для коррекции гипертриглицеридемии [20].

В 2019 г. Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) совместно с Европейским обществом атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS) опубликовало клинические рекомендации по ведению дислипидемии, согласно которым статины являются первой линией терапии для всех пациентов с трансплантатами и должны быть иницированы в минимальных дозах (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [5]. Дальнейшая титрация препарата должна проводиться с осторожностью и с учетом лекарственных взаимодействий (в том числе под контролем концентрации в крови ингибиторов кальциневрина) [20]. В случае непереносимости статинов или их неэффективности при максимальной переносимой дозе в качестве альтернативы или второй линии терапии рекомендовано применение эзетимиба [5]. Согласно рекомендациям при развитии гипертриглицеридемии у таких пациентов показано применение фенофибрата в дополнение к терапии статинами (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B) [5]. Опубликованы

оригинальные статьи и клинические случаи в журналах Q1, показывающие эффективность ингибиторов PCSK9 в схеме гиполипидемической терапии у пациентов с трансплантатами [21, 22]. Однако необходимы контроль иммуносупрессивной терапии, оценка почечной и печеночной функций и маркеров воспаления в динамике на фоне проводимой терапии. Тяжелая почечная дисфункция со снижением СКФ <30 мл/мин/1,73 м² и наличие выраженной ангиоэдемы затрудняют применение ингибиторов PCSK9 в данном случае ввиду недостаточности данных [20].

Рекомендации по кардиоваскулярной профилактике (2023 г.), созданные совместно Российским кардиологическим обществом, Национальным обществом профилактической кардиологии и Российским обществом профилактики неинфекционных заболеваний, включили в группу высокого риска развития дислипидемии пациентов после трансплантации почек и сердца [3].

Согласно действующим Национальным клиническим рекомендациям «Трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отмирание и отторжение трансплантата сердца» от 2021 г.²:

- ♦ взрослым реципиентам сердца, независимо от уровня холестерина, рекомендовано назначение средств из группы ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) (уровень убедительности А, уровень достоверности доказательств 2).

- ♦ Рекомендовано назначать начальные дозы статинов ниже, чем рекомендуемые для профилактики нежелательных событий в общей популяции, в связи с учетом особенностей лекарственного взаимодействия (уровень убедительности А, уровень достоверности доказательств 2).

- ♦ Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы рекомендованы детям и подросткам с высоким риском развития болезни коронарных артерий сердечного трансплантата (БКАПС) (уровень убедительности В, уровень достоверности доказательств 3).

- ♦ Пациентам после трансплантации сердца рекомендован прием статинов в связи с тем, что он снижает риск развития БКАПС и улучшает выживаемость без нежелательных событий, включая снижение риска развития злокачественных новообразований и улучшение общей выживаемости (уровень убедительности А, уровень достоверности доказательств 2).

Инклизиран не является субстратом, ингибитором или индуктором ферментов цитохрома P450 (CYP450), поэтому не ожидается, что этот препарат будет иметь значимые клинические взаимодействия с другими лекарственными препаратами, в том числе с иммуносупрессорами [6, 7]. Ключевой причиной целесообразности использования инклизирана являются опубликованные данные исследований ORION-7 и ORION-1, в которых было продемонстрировано эффективное и безопасное в краткосрочном наблюдении применение препарата у пациентов с тяжелой ХБП со снижением СКФ <30 мл/мин/1,73 м² [18, 23].

Вместе с тем проведенное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, результаты представляют опыт липидной клиники только одного центра. Во-вторых, размер представленной выборки небольшой, поэтому и частота побочных эффектов может не соответствовать ранне известной. Также малый размер выборки не позволяет перенести полученные результаты на уровень популяции.

Кроме того, небольшой период наблюдения ограничивает оценку эффективности препарата и не позволяет дожидаться терапевтического пика эффекта инклизирана. Для оценки долгосрочной эффективности и устойчивости благоприятных эффектов инклизирана необходимы более длительные наблюдения и исследования.

Выводы

1. Двукратное назначение инклизирана в дополнение к стандартной комбинированной гиполипидемической терапии пациентам умеренного, высокого, очень высокого и экстремального ССР эффективно, безопасно и позволяет снизить уровень ХС ЛПНП более чем на 50% от исходных значений, с высокой частотой достижения целевых уровней в рамках как вторичной, так и первичной профилактики ССО.
2. Двукратное назначение инклизирана при доказанной абсолютной непереносимости статинов у пациентов, находящихся на монотерапии эзетимибом, показало высокую эффективность и безопасность — среднее снижение уровня ХС ЛПНП отмечали на уровне 45,3%.
3. Инклизиран эффективен и безопасен для пациентов с ГеСГХС, что сопоставимо с пациентами без данного нарушения.
4. Инклизиран в стандартной дозе был эффективен и безопасен у пациента, получающего программный гемодиализ на фоне терминальной ХБП.
5. Инклизиран эффективен и безопасен для коррекции дислипидемии у пациентов в отдаленном периоде после трансплантации сердца.
6. Отмечены дополнительные клинически значимые эффекты инклизирана — снижение концентраций ЛП(а) и ТГ сыворотки крови.

Литература

1. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
2. Tsao C.W., Aday A.W., Almarazgoq Z.I. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2022;145(8):e153–e639. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001052.
3. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. [Boyctsov S.A., Pogosova N.V., Anshel's A.A. et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5452 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452.
4. Martin S.S., Sperling L.S., Blaha M.J. et al. Clinician-patient risk discussion for atherosclerotic cardiovascular disease prevention: importance to implementation of the 2013 ACC/AHA Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(13):1361–1368. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.01.043.
5. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
6. Frampton J.E. Inclisiran: A Review in Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2023;23(2):219–230. DOI: 10.1007/s40256-023-00568-7.
7. Raal F.J., Kallend D., Ray K.K. et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520–1530. DOI: 10.1056/NEJMoa1913805.
8. Ray K.K., Wright R.S., Kallend D. et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507–1519. DOI: 10.1056/NEJMoa1912387.
9. Wright R.S., Ray K.K., Raal F.J. et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(9):1182–1193. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.12.058.

² Клинические рекомендации Минздрава России. Трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отмирание и отторжение трансплантата сердца. 2023. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/762_1 (дата обращения: 12.10.2023).

10. Черепянский М.С., Пономарева Г.М., Скиба Я.Б. и др. Первый опыт применения препарата инклисиран у пациентов с острым ишемическим инсультом. Кардиология. 2023;63(10):39–46. [Cherepianskiy M.S., Ponomareva G.M., Skiba I.B. et al. Inclisiran in patients with acute ischemic stroke: first data. Kardiologiya. 2023;63(10):39–46 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2023.10.n2560.
11. Banerjee Y., Pantea Stoian A., Cicero A.F.G. et al. Inclisiran: a small interfering RNA strategy targeting PCSK9 to treat hypercholesterolemia. Expert Opin Drug Saf. 2022;21(1):9–20. DOI: 10.1080/14740338.2022.1988568.
12. Интенсивная терапия: национальное руководство. В двух томах. Под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. [Intensive care: national guidelines: in 2 volumes. B.R. Gelfand, A.I. Saltanov, eds. M.: GEOTAR-Media; 2011 (in Russ.)].
13. Fredrickson D.S., Lees R.S. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. Circulation. 1965;31:321–327. DOI: 10.1161/01.cir.31.3.321.
14. Futema M., Bourbon M., Williams M., Humphries S.E. Clinical utility of the polygenic LDL-C SNP score in familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2018;277:457–463. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.006.
15. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Васильева Л.В. и др. Приверженность терапии статинами у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском в условиях реальной клинической практики. Сеченовский вестник. 2020;11(1):38–48. [Podzolokov V.I., Bragina A.E., Vasil'eva L.V. et al. Adherence to statin therapy in patients with high and very high cardiovascular risk in real clinical practice. Sechenov Medical Journal. 2020;11(1):38–48 (in Russ.)]. DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.1.38-48.
16. Schmidt A.F., Carter J.L., Pearce L.S. et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020;10(10):CD011748. DOI: 10.1002/14651858.CD011748.
17. Бубнова М.Г. Нежелательные эффекты терапии статинами: реальные доказательства. CardioСоматика. 2019;10(1):51–61. [Bubnova M.G. Adverse effects of statin therapy: real evidence. Cardiosomatics. 2019;10(1):51–61 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/2217185.2019.1.190264.
18. Ray K.K., Troquay R.P.T., Visseren F.L.J. et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023;11(2):109–119. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00353-9.
19. Makhmudova U., Schatz U., Perakakis N. et al. High interindividual variability in LDL-cholesterol reductions after inclisiran administration in a real-world multicenter setting in Germany. Clin Res Cardiol. 2023;112(11):1639–1649. DOI: 10.1007/s00392-023-02247-8.
20. Costanzo M.R., Dipchand A., Starling R. et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010;29(8):914–956. DOI: 10.1016/j.healun.2010.05.034.
21. Chapa J.J., McCollum J.C., Bisoia J.Q. et al. PCSK9 Inhibition in Patients After Heart Transplantation: a Retrospective Review and Literature Analysis. Curr Heart Fail Rep. 2023;20(3):168–178. DOI: 10.1007/s11897-023-00604-2.
22. Jennings D.L., Sultan L., Mingov J. et al. PCSK9 inhibitors safely and effectively lower LDL after heart transplantation: a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev. 2023;28(1):149–156. DOI: 10.1007/s10741-022-10255-5.
23. Wright R.S., Collins M.G., Stoekenbroek R.M. et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. Mayo Clin Proc. 2020;95(1):77–89. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.08.021.



Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) остаются основной причиной смерти, инвалидизации и расходов на медицинскую помощь в мире^{1,2}



Повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и его долгосрочное воздействие имеют причинно-следственную связь с развитием АССЗ и сердечно-сосудистых событий (ССС)^{3,4,5}



Уровень ХС ЛНП является одним из модифицируемых факторов риска развития АССЗ и СССР^{3,4,5}



75% пациентов с АССЗ не достигают целевых уровней ХС ЛНП несмотря на доступность различных видов гиполипидемической терапии^{5,6}

АССЗ без клинических проявлений – бессимптомное образование атеросклеротических бляшек и скрытое повышение уровня ХС ЛНП

Повышенный уровень ХС ЛНП выявлен – увеличение риска развития АССЗ

Уровень ХС ЛНП выше целевого – коррекция липидснижающей терапии

Уровень ХС ЛНП остается выше целевого – АССЗ прогрессирует

Острое СССР

ЗНАЮ. ВИЖУ. СНИЖАЮ?



Достижение целевого уровня ХС ЛНП

1,4 ммоль/л – очень высокий СС риск
1,8 ммоль/л – высокий СС риск

Начало или интенсификация липидснижающей терапии – после развития СССР

Уровень ХС ЛНП выше целевого – коррекция липидснижающей терапии

ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, ишемия нижних конечностей), СССР – сердечно-сосудистое событие.

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. JACC. 2019;74(10):1376-1414. 2. Packard C, Chapman MJ, Sibartie M et al. Intensive low-density lipoprotein cholesterol lowering in cardiovascular disease prevention: opportunities and challenges. Heart 2021;107:1–7. doi:10.1136/heartjnl-2020-318760. 3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham N et al. Impact of Lipids on Cardiovascular Health. J Am Coll Cardiol. 2018;72(10):1141-1156. 4. Kotseva K, De Backer G, De Backer G et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. European Journal of Preventive Cardiology. 2019;26(8):824-835. 5. Vrablik et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. Atherosclerosis. 2021;334:66-75. 6. Ray K et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. European Journal of Preventive Cardiology. 2021;28:1279-1289.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70.
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

699889/GENMED/DIG/0823/0