Российский кардиологический журнал 2023;28(4):5417
doi:10.15829/1560-4071-2023-5417
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Инновационная гиполипидемическая терапия: опыт применения инклисирана в Республике Беларусь

Медведева Е. А.[1], Григоренко Е. А.[1,2], Митьковская Н. П.[1,2]

В статье отражены современные аспекты гиполипидемической терапии, основанные на оценке сердечно-сосудистого риска и возможностях трехкомпонентной терапии, включающей статины, эзетимиб и инклисиран.
Представлены собственные данные по применению препарата инклисиран у пациентов с нарушениями липидного обмена в рамках вторичной и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Описана динамика уровня липопротеидов низкой плотности в разные сроки после инъекции. Обсуждаются возможности для использования инновационной гиполипидемической терапии у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде.
Дополнительное назначение инклисирана к терапии статинами и эзетимибом является безопасным и приводит к уменьшению уровня липопротеидов низкой плотности более, чем на 50% от исходных значений в общей популяции.

Ключевые слова: инклисиран, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, комплаентность, сердечно-сосудистый риск, липидснижающая терапия, трансплантация печени.

Отношения и деятельность: нет.

[1]Республиканский научно-практический центр "Кардиология", Минск; [2]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь.

Медведева Е. А.* — к.м.н., доцент, зав. отделом консультативной работы и профилактической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7572-8264, Григоренко Е. А. — к.м.н., доцент, зам. директора по международному сотрудничеству и аналитической работе, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8120-6267, Митьковская Н. П. — д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9088-721X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
elena-samonina@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, ОВ — огибающая ветвь, ОШ — отношение шансов, ПКА — правая коронарная артерия, РНК — рибонуклеиновая кислота, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭБД — эндоваскулярная баллонная дилатация, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

Рукопись получена 30.03.2023
Рецензия получена 07.04.2023
Принята к публикации 12.04.2023

CC BY 4.0

Для цитирования: Медведева Е. А., Григоренко Е. А., Митьковская Н. П. Инновационная гиполипидемическая терапия: опыт применения инклисирана в Республике Беларусь. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4):5417. doi:10.15829/1560-4071-2023-5417. EDN WBLZLY

Innovative lipid-lowering therapy: experience of inclisiran use in the Republic of Belarus

Medvedeva E. A.[1], Grigorenko E. A.[1,2], Mitkovskaya N. P.[1,2]

The article reflects modern aspects of lipid-lowering therapy, based on the assessment of cardiovascular risk, and the possibilities of triple therapy, including statins, ezetimibe, and inclisiran.
We present our own data on the use of the drug inclisiran in patients with lipid metabolism disorders in the framework of secondary and primary cardiovascular prevention. Low-density lipoprotein levels at different times after the injection is described. The potential of innovative lipid-lowering therapy in liver transplant recipients in the long-term postoperative period are discussed.
The addition of inclisiran to statin and ezetimibe therapy is safe and leads to a decrease in low-density lipoprotein levels by more than 50% of baseline values in the general population.

Keywords: inclisiran, cardiovascular prevention, compliance, cardiovascular risk, lipid-lowering therapy, liver transplantation.

Relationships and Activities: none.

[1]Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk; [2]Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus.

Medvedeva E. A.* ORCID: 0000-0001-7572-8264, Grigorenko E. A. ORCID: 0000-0002-8120-6267, Mitkovskaya N. P. ORCID: 0000-0002-9088-721X.

*Corresponding author:
elena-samonina@yandex.ru

Received: 30.03.2023 **Revision Received:** 07.04.2023 **Accepted:** 12.04.2023

For citation: Medvedeva E. A., Grigorenko E. A., Mitkovskaya N. P. Innovative lipid-lowering therapy: experience of inclisiran use in the Republic of Belarus. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5417. doi:10.15829/1560-4071-2023-5417. EDN WBLZLY

Болезни системы кровообращения занимают первое место в структуре общей заболеваемости в мире. Основными модифицируемыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза являются дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), курение, сахарный диабет (СД) и ожирение.

Все современные рекомендации по профилактике ССЗ атеросклеротического генеза в клинической практике подчеркивают необходимость оценки об-

щего сердечно-сосудистого риска (ССР), т.к. установлено, что чем выше риск, тем требуется более интенсивное воздействие на модифицируемые факторы риска [1].

На протяжении последних десятилетий основное место в липидснижающей терапии прочно заняли статины, эффективность которых доказана во многих клинических исследованиях. Статины достоверно снижают заболеваемость и смертность от ССЗ при первичной и вторичной профилактике во всех возрастных группах. Крупнейший метаанализ 19 исследований с различными статинами показал снижение смертности от всех причин на 14%, частоты сердечно-сосудистых событий на 27%, нефатальных и фатальных коронарных осложнений на 27%, инсульта на 22% при снижении уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) на 1,0 ммоль/л [2-4]. Относительное снижение ССР при первичной профилактике сопоставимо с таковым при вторичной профилактике. Статины являются безопасным классом препаратов, вместе с тем в ходе наблюдательных исследований периодически регистрируются статин-ассоциированные мышечные симптомы в виде миопатии у ~9,4% пациентов или увеличение уровня печеночных трансаминаз в 2% случаев [3, 5]. Развитие нежелательных явлений ограничивает применение статинов в высоких дозах, что приводит к недостижению целевых значений ЛНП и к проблеме остаточного ССР, что требует назначения комбинированного лечения.

Вторым компонентом липидснижающей терапии является эзетимиб — ингибитор абсорбции холестерина в тонком кишечнике. В крупных рандомизированных клинических исследованиях было показано, что комбинированная терапия статином и эзетимибом снижает уровень ЛНП значительно эффективнее, чем монотерапия статинами. Эзетимиб ингибирует всасывание холестерина, содержащегося в пище и желчи, на уровне ворсинчатой каймы кишечника, не оказывая влияния на абсорбцию жирорастворимых питательных веществ. Подавляя всасывание, эзетимиб уменьшает количество холестерина, поступающего в печень. В ответ на снижение поступления холестерина печень активирует на своей поверхности рецепторы ЛНП, что, в свою очередь, ведет к увеличению клиренса ЛНП из крови. В клинических исследованиях монотерапия эзетимибом сопровождалась снижением уровня ЛНП на 15-22% [2, 6]. Таким образом, эзетимиб может быть использован в качестве средства второй линии в комбинации со статинами, когда монотерапия статинами не позволяет достичь целевого уровня даже при их назначении в максимально переносимой дозе, а также при непереносимости статинов или наличии противопоказаний к их применению.

К гиполипидемическим препаратам относится новый класс — ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), действие их направлено на белок (PCSK9), вовлеченный в контроль экспрессии рецепторов ЛНП. Открытие механизма действия PCSK9 определило разработку стратегий для ее ингибирования. Наиболее перспективным и успешным оказалось создание моноклональных антител к данному ферменту. В настоящее время доступны данные по трем препаратам группы: алирокумаб, эволокумаб и бокоцизумаб. В Республике Беларусь отсутствуют лекарственные средства данного класса.

Наиболее современным подходом к подавлению PCSK9 является РНК-интерференция. Механизм РНК-интерференции связан со способностью выключать синтез PCSK9 в гепатоцитах на этапе подготовки к сборке данного белка, что обеспечивает непосредственное устранение основной причины развития гиперхолестеринемии. После проникновения в гепатоцит инклисиран поступает внутрь эндосом, где формируется депо препарата, из эндосом он медленно высвобождается обратно в цитоплазму, где его направляющая цепь связывается с РНК-индуцируемым комплексом выключения гена (RISC — рибонуклеопротеиновый комплекс, служащий матрицей для распознавания комплементарной мРНК-мишени, активации РНКазы и расщепления мРНК-мишени) [7]. В ходе ранних этапов разработки был продемонстрирован уникальный эффект молекулы в долгосрочном удержании низких уровней ЛНП и PCSK9. В группе клинических исследований III фазы ORION 9, 10, 11 было установлено, что назначение инклисирана приводит к снижению уровня ЛНП на 50-58% как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [8, 9]. По результатам двух независимых метаанализов на основе выборки в 3660 человек инклисиран показал снижение на 25% за 1,5 года применения риска больших сердечно-сосудистых событий, куда вошли нефатальный и фатальный инфаркт миокарда, нефатальный и фатальный инсульт [10, 11]. Профиль безопасности инклисирана был сопоставим с плацебо, не было получено данных о возникновении специфических серьезных нежелательных явлений, возникших в ходе лечения. В настоящее время препарат зарегистрирован в 60 странах, в т.ч. США, Великобритании, Европейском союзе. Регистрация в Республике Беларусь инклисирана с торговым названием "Сибрава" состоялась 10.08.2021г. Стоит отметить, что в Российской Федерации регулятор в лице Минздрава зарегистрировал препарат под МНН "инклисиран" 13.04.2022г.

В РНПЦ "Кардиология" с 25.01.2022 введение инклисирана доступно в рамках осуществления платных медицинских услуг: применение лекарственного средства инклисиран (Сибрава) для лечения пациентов с нарушениями липидного обмена с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-со-

Таблица 1

Характеристика пациентов из группы вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений

Пациент (номер)	Пол	Возраст, лет	Основной диагноз	Категория ССР	Причина назначения препарата инклисиран	Базисная терапия (МНН, мг)	Уровень ХС ЛНП, ммоль/л					НЯ
							Исторически макс. уровень	Накануне 1-ой инъекции инклисирана	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 9 мес.	
1	М	66	Мультифокальный атеросклероз. АКШ	Очень высокий	Непереносимость	Розувастатин 10 Эзетимиб 10	6,64	4,4	0,51	2,02	2,26	Нет
2	Ж	66	ИБС: нестабильная стенокардия. Стентирование КА	Очень высокий	Непереносимость	Розувастатин 10 Эзетимиб 10	4,4	3,9	2,59	1,9	1,76	Нет
3	М	47	ИБС. Инфаркт миокарда. Стентирование КА	Очень высокий	Непереносимость на фоне увеличения печеночных трансаминаз	Эзетимиб 10	4,9	4,19	3,86	3,11	2,04	Нет
4	М	68	Мультифокальный атеросклероз. Стентирование ВСА. ОНМК	Экстремальный	Непереносимость Недостижение целевых значений ЛНП	Розувастатин 20 Эзетимиб 10	4,8	4,64	2,75	0,42	2,77	Нет
5	М	39	ИБС. Инфаркт миокарда	Очень высокий	Недостижение целевых значений ЛНП	Розувастатин 40 Эзетимиб 10	3,0	2,62	1,0	0,9	1,0	Нет
6	М	69	ИБС. Инфаркт миокарда. Стентирование КА	Очень высокий	Недостижение целевых значений ЛНП	Розувастатин 40 Эзетимиб 10	4,2	3,99	1,19	1,0	1,2	Нет
7	Ж	77	Мультифокальный атеросклероз. АКШ	Экстремальный	Непереносимость Недостижение целевых значений ЛНП	Симвастатин 20 Эзетимиб 10	4,4	2,25	1,06	1,0		Нет
8	М	73	ИБС: стенокардия	Очень высокий	Недостижение целевых значений ЛНП	Розувастатин 40 Эзетимиб 10	3,8	2,06	–	0,73		Нет
9	М	65	ИБС: стенокардия	Очень высокий	Непереносимость Недостижение целевых значений ЛНП	Розувастатин 20 Эзетимиб 10	3,8	1,56	0,9			Нет
10	М	64	ИБС: стенокардия	Очень высокий	Недостижение целевых значений ЛНП	Розувастатин 40 Эзетимиб 10	4,9	3,4				Нет
11	М	65	ИБС: стенокардия	Очень высокий	Непереносимость Недостижение целевых значений ЛНП	Розувастатин 20 Эзетимиб 10	3,9	2,7				Нет

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ВСА — внутренняя сонная артерия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МНН — международное непатентованное наименование, НЯ — нежелательные явления, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин.

судистых событий. Препарат Сибрава показан к применению взрослым пациентам с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией в качестве дополнения к диете в комбинации со статинами в максимально переносимой дозе и другой гиполипидемической терапией. В случае непереносимости или наличии противопоказаний к статинам препарат может применяться с другой гиполипидемической терапией или в виде монотерапии.

Инклисиран выпускается в виде предварительно заполненного шприца для подкожных инъекций, содержащего 284 мг препарата в 1,5 мл раствора, который вводится в виде одной инъекции под кожу первоначально. Следующая доза вводится через 3 мес.,

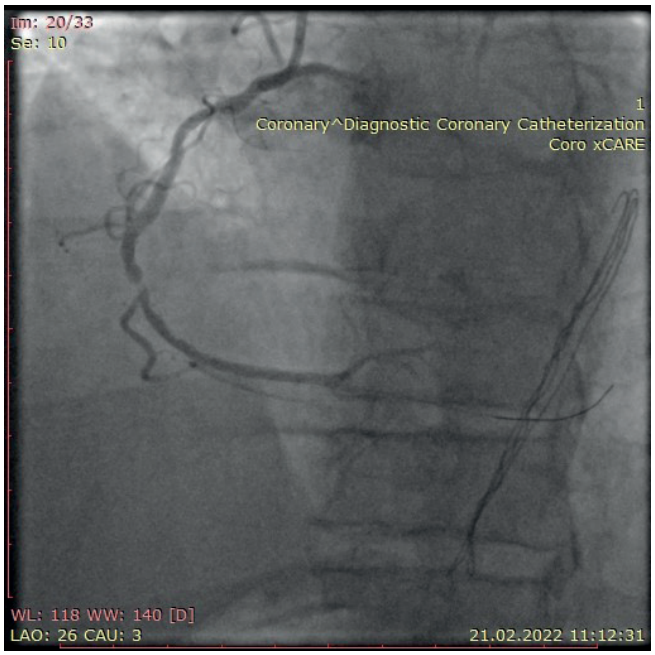

Рис. 1. Данные коронароангиографии.

а в дальнейшем каждые 6 мес. Кратность применения инклисирана обеспечивает беспрецедентно высокую комплаентность к данному препарату.

Информация о пациентах. В РНПЦ "Кардиология" инъекции инклисирана выполнены 18 пациентам в рамках комбинированной гиполипидемической терапии. В настоящее время 4 пациентам выполнено 3 инъекции инклисирана, 8 лицам 2 инъекции, и 6 пациентам — 1. В рамках вторичной профилактики наблюдается 11 пациентов с очень высоким и экстремальным ССР, обусловленным мультифокальным атеросклерозом, перенесенным инфарктом миокарда, стентированием коронарных артерий, выполненным аортокоронарным шунтированием, стентированием сонных артерий, перенесенным нарушением мозгового кровообращения. Средний возраст в группе вторичной профилактики составил 63,5±12,5 года (от 39 до 77 лет) (табл. 1).

При детальном анализе показаний к трёхкомпонентной гиполипидемической терапии установлено, что у большинства пациентов при терапии статинами в максимально переносимой дозе и эзетимибом не были достигнуты целевые уровни холестерина ЛНП. Большинство пациентов принимали розувастатин, средняя доза составила 12,8±5,2 мг.

Наиболее типичные диагнозы пациентов при вторичной профилактике, с обоснованием добавления инклисирана к терапии представлены ниже:

1. Генерализованный атеросклероз с поражением аорты, прецеребральных артерий, коронарных артерий, артерий нижних конечностей. Ишемическая болезнь сердца (ИБС): кардиосклероз. Стентирование правой внутренней сонной артерии (03.12.2021).

Фоновое заболевание: АГ II ст., риск 4.

Осложнение основного заболевания: Цереброваскулярная болезнь: атеротромботический инфаркт мозга в бассейне правой средней мозговой артерии (14.10.2021), поздний восстановительный период на фоне перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения (2008, 2012). Хроническое нарушение мозгового кровообращения 4 ст., хроническая сердечная недостаточность (ХСН) функционального класса (ФК) II (HI). Хроническая артериальная недостаточность 1 ст. Пациент экстремального ССР, должный целевой уровень ЛНП <1 ммоль/л.

Пациент принимает розувастатин 20 мг и эзетимиб 10 мг. При увеличении дозы розувастатина отмечает появление мышечных болей, на фоне чего значительно ограничена переносимость физических нагрузок. Учитывая недостижение целевых уровней ЛНП (от 2,2 до 4,7 ммоль /л) на фоне проводимой гиполипидемической терапии, рекомендовано применение лекарственного препарата инклисиран (Сибрава). Через 3 мес. после введения первой дозы инклисирана уровень ЛНП составил 0,42 ммоль/л, снижение ЛНП >50% от исходного уровня. Через 9 мес. наблюдения, отмечалось увеличение уровня ЛНП до 2,77 ммоль/л, что связано с нерегулярным приемом назначенной гиполипидемической терапии розувастатином и эзетимибом.

2. ИБС: трансмуральный инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка (21.02.2022). Атеросклероз аорты, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Эндоваскулярная баллонная дилатация (ЭБД) и стентирование 2 сегмента правой коронарной артерии (ПКА) (21.02.2022).

Фоновое заболевание: АГ II ст., риск 4. Дислипидемия (ЛНП 4,19 ммоль/л). СД 2 тип, клинико-метаболическая субкомпенсация.

Осложнение основного заболевания: ХСН ФК II (HI).

Пациент относится к группе очень высокого ССР. По данным коронароангиографии выявлена протяженная зона стенозирования до 50% в 1 и 2 сегментах передней межжелудочковой ветви, диагональная ветвь — критический стеноз устья и 1 сегмента — 75% (диаметр артерии <2 мм). ПКА-тромботическая окклюзия во 2 сегменте, зона стенозирования в 1-ом сегменте 50%. Выполнена ЭБД и стентирование ПКА во 2-ом сегменте (рис. 1).

В ходе наблюдения за пациентом отмечалась стабильная гиперферментемия с увеличением уровня аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы в 2-3 раза от верхней границы нормы. В ходе детального уточнения анамнеза было установлено, что у пациента имеются данные за неалкогольную жировую болезнь печени, дискинезию желчевыводящих путей после перенесенного вирусного гепатита А в 10-летнем возрасте. Учитывая недостижение целевого уровня ЛНП комбинацией

Таблица 2

Характеристика пациентов из группы первичной профилактики ССЗ

Пациент (номер)	Пол	Возраст, лет	Основной диагноз	Категория ССР	Причина назначения препарата инклисиран	Базисная терапия (МНН, мг)	Уровень ХС ЛНП, ммоль/л					НЯ
							Исторически макс. уровень	Накануне 1-ой инъекции инклисирана	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 9 мес.	
1	М	41	Атеросклероз ВСА 40%	Высокий	Непереносимость Недостижение целевых значений ЛНП	Эзетимиб 10	4,6	4,6	3,3	2,8	2,2	Нет
2	М	40	Атеросклероз ВСА 20%	Умеренный	Непереносимость Недостижение целевых значений ЛНП	Эзетимиб 10	4,8	4,3	3,77	2,77	2,19	Нет
3	М	49	Атеросклероз ВСА 30%	Умеренный	Непереносимость Недостижение целевых значений ЛНП	Эзетимиб 10	4,9	4,6	3,0	2,9		Нет
4	Ж	57	Атеросклероз ВСА 30%	Умеренный	Непереносимость Недостижение целевых значений ЛНП	Розувастатин 5 Эзетимиб 10	4,74	4,74	3,5	2,3		Нет
5	М	59	Семейная гиперхолестеринемия. Атеросклероз ВСА 50%, АНК 60%	Очень высокий	Недостижение целевых значений ЛНП	Аторвастатин 80 Эзетимиб 10	8,2	6,4	4	0,43		Нет
6	М	62	Атеросклероз ВСА 55% Метаболическая миопатия, стойкая миалгия	Очень высокий	Непереносимость Недостижение целевых значений ЛНП	Эзетимиб 10	6,1	3,49				Нет
7	М	45	Семейная гиперхолестеринемия. Атеросклероз коронарных артерий 60%, ВСА 40%	Очень высокий	Недостижение целевых значений ЛНП	Розувастатин 40 Эзетимиб 10	10	5,4				Нет

Сокращения: АНК — артерии нижних конечностей, ВСА — внутренняя сонная артерия, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МНН — международное непатентованное наименование, НЯ — нежелательные явления, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин.

статина в максимально переносимой дозе (5 мг) и эзетимиба у пациента очень высокого ССР (ЛНП 4,19 ммоль/л), выполнена инъекция инклисирана на этапе стационарного лечения, затем через 3 мес., и через 6 мес. после инфаркта миокарда. Уровень ЛНП через 9 мес. после введения первой дозы инклисирана составил 2 ммоль/л, снижение ЛНП не <50% от исходного уровня.

3. ИБС: нестабильная стенокардия (январь 2022г) с исходом в стенокардию напряжения, ФК II. Атеросклероз аорты, стенозирующий атеросклероз венечных артерий. ЭБД и стентирование ПКА (2015). ЭБД и стентирование огибающей ветви (ОВ) (31.01.2022).

Фоновое заболевание: АГ II ст., риск 4. Атеросклероз прецеребральных артерий. Дислипидемия. Нарушение гликемии натощак.

Осложнение основного заболевания: Одиночная желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия. ХСН ФК II (НІ).

У пациентки в анамнезе два эпизода нестабильной стенокардии, стентирование ПКА в 2015г и ОВ 31.01.2022г. На фоне приема розувастатина 20 мг и эзетимиба 10 мг отмечалось увеличение уровня аланинаминотрансферазы более, чем в 3 раза, появление мышечных болей с увеличением креатинфосфокиназы, доза розувастатина уменьшена до 10 мг. Целевые уровни ЛНП не были достигнуты (2,6 ммоль/л). Через 3 мес. после введения первой дозы инклисирана уровень ЛНП составил 1,9 ммоль/л.

Таким образом, все пациенты из группы вторичной профилактики до назначения инклисирана получали комбинированную терапию статинами и эзе-

тимибом, исходно среднее значение ЛНП в группе составило 3,24±0,92 ммоль/л. После инъекции инклисирана через 1 мес. среднее значение ЛНП составило 1,7±0,6 ммоль/л, через 3 мес. 1,385±0,4 ммоль/л, через 9 мес. 1,838±0,3 ммоль/л, что подтверждает факт снижения уровня ЛНП данным лекарственным средством не менее, чем на 50%.

В рамках первичной профилактики наблюдается 7 пациентов, из которых 4 пациента относятся к группе очень высокого и высокого ССР, 3 пациента к группе умеренного ССР. Средний возраст 52±9,8 года (от 42 до 63 лет) (табл. 2).

В рамках первичной профилактики пациенты очень высокого и высокого ССР характеризовались высоким исходным уровнем ЛНП (5,1±1,7 ммоль/л), атеросклеротическим поражением сонных артерий ⩾50%, появлением нежелательных явлений при приеме статинов. Семейная гиперхолестеринемия диагностирована у двух пациентов с очень высоким ССР, у одного из которых выявлен атеросклероз коронарных артерий со стенозированием 60%, а у второго пациента отмечалось стенозирование бедренной артерии до 60%. На фоне приема розувастатина 40 мг и эзетимиба 10 мг в первом случае, и аторвастатина 80 мг и эзетимиба 10 мг во втором, уровень ЛНП составил 5,4 ммоль и 6,4 ммоль/л, соответственно. Один из пациентов с очень высоким ССР характеризовался атеросклерозом внутренней сонной артерии 55% на фоне метаболической миопатии, и стойкой миалгии. Назначение даже 1 мг питавастатина значительно ограничивало переносимость физических нагрузок и сопровождалось увеличением креатинфосфокиназы более, чем в 5 раз от верхней границы нормы. Исходный уровень ЛНП в группе первичной профилактики составил 4,79±1,3 ммоль/л, через 1 мес. после инъекции инклисирана составил 3,51 ммоль/л, через 3 мес. 2,24±1,1 ммоль/л.

В рамках первичной профилактики пациенты умеренного ССР характеризовались высоким исходным уровнем ЛНП (4,81±0,4 ммоль/л), атеросклеротическим поражением сонных артерий до 30%, появлением нежелательных явлений при приеме статинов и недостижением целевого уровня ЛНП. На фоне назначения комбинированной терапии розувастатином в дозе 5 мг и эзетимибом 10 мг, уровень ЛНП составил 4,53±0,4 ммоль/л, что связано с самостоятельной отменой пациентами розувастатина, ввиду появления мышечной слабости и снижения качества жизни. После инъекции инклисирана уровень ЛНП через 1 мес. снизился до 3,42±0,5 ммоль/л, через 3 мес. до 2,65±0,4 ммоль/л.

Побочных явлений на введение инклисирана не зарегистрировано. За весь период наблюдения у пациентов, получавших комбинированную трехкомпонентную гиполипидемическую терапию, не зарегистрировано сердечно-сосудистых осложнений.

Обсуждение

Перспективной группой для использования инновационной гиполипидемической терапии являются реципиенты солидных органов. С 2022г на базе РНПЦ "Кардиология" выполняется научно-исследовательский проект "Разработать и внедрить метод медицинской профилактики ИБС у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде", основанный на применении инклисирана у данной категории реципиентов. Известно, что среди причин поздней смертности у пациентов, перенесших трансплантацию печени, ССЗ занимают третье место [12]. Длительный прием реципиентами печеночного трансплантата иммуносупрессивных лекарственных средств в посттрансплантационном периоде, с одной стороны, увеличивает продолжительность жизни пациентов, а с другой, приводит к развитию нежелательных системных и метаболических осложнений, включая АГ, гиперлипидемию, ожирение и СД. Так, назначение такролимуса приводит к гиперхолестеринемии у 44-55%. Глюкокортикостероиды, повышая активность ацетил-КоА-карбоксилазы, синтетазы свободных жирных кислот и ГМГ-КоА-редуктазы, способствуют увеличению уровня атерогенных ЛНП, общего холестерина, триглицеридов и снижают уровень липопротеинов высокой плотности. Циклоспорин, препятствуя преобразованию холестерина в соли жирных кислот и снижая активность липопротеинлипазы, вызывает гиперхолестеринемию у 30% пациентов и гипертриглицеридемию у 33% [13].

Благодаря политике агрессивного лечения гиперхолестеринемии, в общей популяции удалось значимо снизить смертность от ССЗ. Терапия статинами также продемонстрировала снижение смертности у пациентов с хронической печеночной недостаточностью. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени назначение статинов не было ассоциировано с ухудшением печеночной недостаточности (острым кровотечением из варикозно-расширенных вен, асцитом, спонтанным бактериальным перитонитом, новым эпизодом печеночной энцефалопатии). Тем не менее, в доминирующем большинстве клинических случаев назначение статинов пациентам с хронической печеночной недостаточностью вызывает опасение в отношении гепатотоксичности [12, 14]. Действительно, в литературе можно встретить сообщения об острой печеночной недостаточности, развившейся на фоне приема статинов. Эти свидетельства редки, как и случаи трансплантации печени, обусловленные приемом данной группы лекарственных средств: среди 1198 пациентов с острой печеночной недостаточностью, включенных в проспективное исследование в США с 1998 по 2007гг, 133 случая были вызваны приемом лекарственных препаратов, из которых только 6 были обусловлены приемом статинов [15].

Назначение статинов пациентам после трансплантации печени является сложной клинической задачей. AASLD (Американская ассоциация по изучению заболеваний печени) рекомендует измерение уровня липидов в крови здоровым реципиентам печеночного трансплантата. Увеличение уровня ЛНП >2,5 ммоль/л с или без гипертриглицеридемии требует инициации терапии гиполипидемическими лекарственными средствами. Если модификация образа жизни и диета оказываются неэффективными, рекомендовано назначение статинов с присоединением эзетимиба. Несмотря на то, что AASLD не дает рекомендации в отношении выбора определенного статина, который был бы безопаснее или эффективнее для пациентов, перенесших трансплантацию печени, правастатин является наиболее изученным и используемым у пациентов, перенесших трансплантацию органов, т.к. не метаболизируется через систему цитохрома Р-450 и не вступает во взаимодействие с иммуносупрессорами, в отличие от других статинов [16]. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) рекомендует к применению гидрофильные статины (правастатин и ловастатин) по вышеобозначенным причинам и шкалу QRISK2 (алгоритм QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm) для идентификации пациентов с высоким риском развития ССЗ [12], отмечая также, что стандартные шкалы для оценки ССР недооценивают его в группах, где существует дополнительный риск ввиду сопутствующего заболевания или лечения (аутоиммунные заболевания, терапия глюкокортикостероидами или иммуносупрессорами). Существующие в предоперационном периоде ССЗ остаются с реципиентами трансплантата печени в послеоперационном периоде, и их течение ухудшается в связи с побочными эффектами иммуносупрессивной терапии. Таким образом, инициация гиполипидемической терапии может улучшить как краткосрочные, так и долгосрочные исходы у реципиентов печеночного трансплантата в популяции высокого риска.

При назначении статинов пациентам, принимающим иммуносупрессивную терапию, необходимо соблюдать осторожность. У реципиентов трансплантата печени, получающих циклоспорин или такролимус, увеличивается уровень статинов в связи со вторичным ингибированием фермента цитохрома Р-450, что, в свою очередь, увеличивает риск развития миозита и рабдомиолиза. Таким образом, данной категории пациентов целесообразно назначать низкие дозы статинов. Всем пациентам, находящимся на иммуносупрессивной терапии, терапию статинами необходимо начинать с минимально допустимых доз и постепенно титровать дозу, тщательно отслеживая появление побочных эффектов. Если прием липидснижающих лекарственных средств оказывается неэффективным, рекомендуется рассмотреть вопрос о внесении изменений в иммуносупрессивную терапию или использовать новые инновационные методы лечения с целью воздействия на липидный спектр. Смена циклоспорина на такролимус у реципиентов печеночного трансплантата, имеющих дислипидемию, приводит к снижению уровня общего холестерина без провокации реакций отторжения. Отмена преднизолона в самые ранние из возможных сроков после трансплантации печени также снижает гиперхолестеринемию. У пациентов, страдающих выраженной дислипидемией, следует избегать назначения сиролимуса ввиду его гиперлипидемического эффекта [17, 18].

Частота выявления ИБС у реципиентов трансплантата печени через 5 лет после проведенного вмешательства по данным проспективного одноцентрового когортного исследования, проведенного в период с 2011 по 2019гг на базе ГУ "Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии", достигает 42%. Через 5,4±3,29 лет проспективного наблюдения 75,0% (n=405) перенесших ортотопическую трансплантацию печени имели показания для назначения статинов, при этом только 47,0% (n=254) ее получали. Среди реципиентов 18,0% (n=46), у которых в отдаленном послеоперационном периоде развилась хроническая ИБС, получали статины через 1 год, 45,0% (n=114) — через 3 года, 40,0% (n=94) — через 5 лет после выполнения органозамещающей операции. При этом у реципиентов с впервые возникшей дислипидемией среднее время до начала терапии статинами с момента ее выявления составило 2,5 года (межквартильный интервал 0,5-4,5 года).

Вероятность начала терапии статинами была выше среди реципиентов с СД 2 типа (отношение шансов (ОШ) 1,58; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,00-2,51; p=0,049) и избыточной массой тела (ОШ 1,80; 95% ДИ: 1,05-3,09; p=0,03). Мужчины (ОШ 0,45; 95% ДИ: 0,28-0,71; p<0,001) и пациенты, у которых ортотопическая трансплантация печени была выполнена по поводу вирусной этиологии цирроза печени, (ОШ 0,46; 95% ДИ: 0,24-0,86; p=0,02) реже начинали прием статинов.

Интенсивность терапии статинами была увеличена у 19,0% (n=80) реципиентов с субоптимальным снижением ЛНП в сыворотке крови через 12 мес. от начала лечения. Через 5 лет после проведения ортотопической трансплантации печени 29,9% (n=112) реципиентов печеночного трансплантата получали статинотерапию умеренной интенсивности (розувастатин 20 мг/сут.), 13,6% (n=51) — низкой интенсивности, 3,2% (n=12) — высокой интенсивности.

На текущий момент первую дозу инклисирана получили 15 реципиентов печеночного трансплантата с исходным уровнем ЛНП 3,8±1,74 ммоль/л, имевших показания для его назначения (недостижение целевых значений ЛНП на фоне комбинированной гиполипидемической терапии). Целью назначения инклисирана являлось повышение эф-

фективности первичной профилактики болезней системы кровообращения у реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде путем разработки и внедрения метода медицинской профилактики ИБС, направленного на эффективное и безопасное лечение дислипидемии у данной категории пациентов. С момента введения первой дозы инклисирана прошло 32 дня, побочных эффектов в исследуемой группе зарегистрировано не было.

Заключение

1. Применение инклисирана открывает принципиально новые возможности лечения пациентов высокого, очень высокого и экстремального ССР, включая реципиентов трансплантата печени как в рамках вторичной, так и первичной профилактики.

2. Дополнительное назначение инклисирана к терапии статинами и эзетимибом является безопасным и приводит к уменьшению уровня ЛНП более, чем на 50% от исходных значений в общей популяции.

3. Механизм действия инклисирана и режим введения обеспечивает беспрецедентно высокую комплаентность.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines for the prevention of cardiovascular disease in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(7):5155. (In Russ.) 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5155. doi:10.15829/1560-4071-2022-5155.
2. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. Ateroskleroz i dislipidemii. 2020;(1):7-40. (In Russ.) Кухарчук В. В., Ежов М. В., Сергиенко И. В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и Дислипидемии. 2020;1(38):7-40. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
3. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Eurasian association of cardiology (EAC)/Russian national atherosclerosis society (RNAS, Russia) Guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis. Evraziiskii kardiologicheskii zhurnal. 2020;(2):6-29. (In Russ.) Кухарчук В. В., Ежов М. В., Сергиенко И. В. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). Евразийский кардиологический журнал. 2020;(2):6-29. doi:10.38109/2225-1685-2020-2-6-29.
4. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
5. Cheeley MK, Saseen JJ, Agarwala A, et al. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. J Clin Lipidol. 2022;16(4):361-75. doi:10.1016/j.jacl.2022.05.068.
6. Group SC. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): Randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. Am Heart J. 2010;160(5):785-94.e710. doi:10.1016/j.ahj.2010.08.012.
7. Zyryanov SK, Butranova OI. New opportunities for lowering low-density lipoprotein cholesterol: comparative characteristics of PCSK9-targeted therapy. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(11):5271. (In Russ.) Зырянов С. К., Бутранова О. И. Новые возможности снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности: сравнительные характеристики PCSK9-таргетной терапии. Российский кардиологический журнал. 2022;27(11):5271. doi:10.15829/1560-4071-2022-5271.
8. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020;382(16):1520-30. doi:10.1056/NEJMoa1913805.
9. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2020;382(16):1507-19. doi:10.1056/NEJMoa1912387.
10. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 2020;1;134:69-73. doi:10.1016/j.amjcard.2020.08.018.
11. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. Eur Heart J. 2023;44(2):129-38. doi:10.1093/eurheartj/ehac594.
12. EASL clinical practice guidelines. Liver transplantation. European Association for the Study of the Liver. J. Hepatol. 2016;64(2):433-85. doi:10.1016/j.jhep.2015.10.006.
13. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Evolution of Causes and Risk Factors for Mortality Post-Liver Transplant: Results of the NIDDK Long-Term Follow-Up Study: Long-Term Mortality Post-Liver Transplant. Am. J. Transplant. 2010;10(6):1420-7. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03126.x.
14. Grigorenko EA, Rummo OO, Mitkovskaya NP. Prognostic Assessment of Posttransplantation Survival of Liver Transpant Recipients. Emergency cardiology and cardiovascular risks. 2017;1(1):73-8. (In Russ.) Григоренко Е. А., Руммо О. О., Митьковская Н. П. Прогностическая оценка посттрансплантационной выживаемости реципиентов трансплантатов печени. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2017;1(1):73-8.
15. VanWagner LB, Harinstein ME, Runo JR, et al. Multidisciplinary approach to cardiac and pulmonary vascular disease risk assessment in liver transplantation: an evaluation of the evidence and consensus recommendations. Am. J. Transplant. 2018;18(1):30-42. doi:10.1111/ajt.14531.
16. De Luca L, Kalafateli M, Bianchi S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality is increased post-liver transplantation even in recipients with no pre-existing risk factors. Liver Int. 2019;39(8):1557-65. doi:10.1111/liv.14185.
17. Patel SS, Rodriguez VA, Siddiqui MB, et al. The impact of coronary artery disease and statins on survival after liver transplantation. Liver Transpl. 2019;25(10):1514-23. doi:10.1002/lt.25613.
18. Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. JAMA. 2016;316(19):2008-24. doi:10.1001/jama.2015.15629.