

## Эффективность и безопасность инклисирана, эволокумаба и алирокумаба у пациентов высокого, очень высокого и экстремального сердечно-сосудистого риска

Ложкина Н. Г.<sup>1</sup>, Добровольская Н. П.<sup>1</sup>, Артеменко С. Н.<sup>1</sup>, Шипунов М. В.<sup>1</sup>, Шаронин А. Д.<sup>1</sup>, Кольтюгина В. А.<sup>2</sup>, Тимофеев В. С.<sup>3</sup>, Воевода М. И.<sup>1</sup>

**Цель.** Сравнительный анализ эффективности и безопасности инклисирана, эволокумаба и алирокумаба у пациентов высокого, очень высокого и экстремального сердечно-сосудистого риска (по данным ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск).

**Материал и методы.** Дизайн исследования — проспективное двухлетнее наблюдательное сравнительное. Всего в исследование было включено 53 пациента (43 мужчины и 10 женщин), средний возраст 61,2±4,7 года, которым проводилась терапия: алирокумаб в дозе 75 мг — 9 пациентов и в дозе 150 мг — 25 пациентов, эволокумаб 140 мг — 10 пациентов и инклисиран — 9 пациентов. У 2 пациентов диагностирована семейная гиперхолестеринемия, определенная форма по DLCN-критериям, 5 пациентов перенесли инфаркт миокарда. Оценивались показатели липидного спектра, уровни трансаминаз, креатинина и глюкозы через 3, 6, 12 и 24 мес. Первичная конечная точка эффективности — достижение целевых значений липопротеида низкой плотности (ЛНП). Вторичная конечная точка эффективности — отсутствие повторных сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, внеплановая реваскуляризация коронарных и некоронарных артерий, критическая ишемия и ампутация нижних конечностей); дополнительно отслеживались новые случаи сахарного диабета и фибрилляции предсердий. Безопасность оценивалась на основании клинических данных и лабораторных показателей, таких как уровни трансаминаз, общего билирубина, креатинина и глюкозы крови. Период наблюдения составил от 6 мес. до 2 лет.

**Результаты.** Целевые уровни показателей холестерина ЛНП при экстремальном риске сердечно-сосудистых осложнений были достигнуты у 21 из 32 пациентов, при очень высоком и высоком уровнях риска — у 16 из 21 пациента. Средний уровень ЛНП снизился с 3,71 до 1,47 ммоль/л за период липидснижающей терапии, при этом не выявлено различий между подгруппами лечения. На протяжении 2 лет наблюдения конечных точек у исследуемых пациентов не отмечалось. Отмечена высокая приверженность и хорошая переносимость всех видов лечения с отсутствием побочных реакций, в т.ч. и местного характера, ни один пациент терапию не прекратил.

**Заключение.** Одноцентровое исследование показало, что лечение ингибитором PCSK9 и инклисираном хорошо переносится, а снижение уровня холестерина ЛНП соответствует показателям, наблюдавшимся в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях.

**Ключевые слова:** гиполипидемическая терапия, высокий, очень высокий и экстремальный сердечно-сосудистый риск.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Новосибирский государственный технический университет, Новосибирск, Россия.

Ложкина Н. Г.\* — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель группы Клиническая и экспериментальная кардиология; профессор Института медицины и психологии им В. Зельмана, ORCID: 0000-0002-4832-3197, Добровольская Н. П. — врач клиники, ORCID: 0009-0008-4515-1909, Артеменко С. Н. — зам. директора по научно-клинической работе, ORCID: 0000-0002-8586-8938, Шипунов М. В. — главный врач клиники, ORCID: 0000-0001-7416-7696, Шаронин А. Д. — аспирант, ORCID: 0000-0003-0713-0337, Кольтюгина В. А. — студент Института медицины и психологии им. В. Зельмана, ORCID: 0009-0001-7864-1321, Тимофеев В. С. — д.т.н., доцент, декан факультета прикладной математики и информатики, профессор кафедры теоретической и прикладной информатики (ФПМИ), ORCID: 0000-0002-6352-3218, Воевода М. И. — директор, ORCID: 0000-0001-9425-413X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lozhkina.n@mail.ru

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9.

Рукопись получена 09.04.2024

Рецензия получена 03.08.2024

Принята к публикации 28.08.2024



**Для цитирования:** Ложкина Н. Г., Добровольская Н. П., Артеменко С. Н., Шипунов М. В., Шаронин А. Д., Кольтюгина В. А., Тимофеев В. С., Воевода М. И. Эффективность и безопасность инклисирана, эволокумаба и алирокумаба у пациентов высокого, очень высокого и экстремального сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):5869. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5869. EDN RZWJCG

## Efficacy and safety of inclisiran, evolocumab and alirocumab in patients with high, very high and extreme cardiovascular risk

Lozhkina N. G.<sup>1</sup>, Dobrovolskaya N. P.<sup>1</sup>, Artemenko S. N.<sup>1</sup>, Shipunov M. V.<sup>1</sup>, Sharonin A. D.<sup>1</sup>, Koltyugina V. A.<sup>2</sup>, Timofeev V. S.<sup>3</sup>, Voevoda M. I.<sup>1</sup>

**Aim.** To compare efficacy and safety of inclisiran, evolocumab and alirocumab in patients with high, very high and extreme cardiovascular risk (according to data from the Federal Research Center for Cardiology and Microbiology, Novosibirsk).

**Material and methods.** This prospective two-year observational comparative included 53 patients (43 men and 10 women) with an average age of 61,2±4,7 years. They were treated with alirocumab at a dose of 75 mg (n=9) and 150 mg (n=25), evolocumab 140 mg (n=10), and inclisiran (n=9). Two patients were diagnosed with definite familial hypercholesterolemia according to DLCN criteria, while five

patients had a myocardial infarction. Lipid profile, transaminase, creatinine, and glucose levels were assessed after 3, 6, 12, and 24 months. The primary efficacy endpoint was achievement of target low-density lipoprotein (LDL) values. The secondary efficacy endpoint was recurrent cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, urgent coronary and non-coronary artery revascularization, critical ischemia and lower extremity amputation). New cases of diabetes and atrial fibrillation were also monitored. Safety was assessed based on clinical data and laboratory parameters, such as transaminase, total bilirubin, creatinine and blood glucose levels. The follow-up period ranged from 6 months to 2 years.

**Results.** Target LDL cholesterol levels for extreme cardiovascular risk were achieved in 21 of 32 patients, and for very high and high risk levels — in 16 of 21 patients. The average LDL level decreased from 3,71 to 1,47 mmol/L during the period of lipid-lowering therapy, while no differences were found between the treatment subgroups. During the two-year follow-up, no endpoints were observed in the study patients. High compliance and good tolerability of all types of treatment with no adverse reactions, including local ones, were noted. None of the patients discontinued therapy.

**Conclusion.** This single-center study showed that therapy with a PCSK9 inhibitor and inclisiran was well tolerated, and LDL-C reduction was similar to that observed in randomized, placebo-controlled trials.

**Keywords:** lipid-lowering therapy, high, very high and extreme cardiovascular risk.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk; <sup>2</sup>Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk; <sup>3</sup>Novosibirsk State Technical University, Novosibirsk, Russia.

Lozhkina N. G.\* ORCID: 0000-0002-4832-3197, Dobrovolskaya N. P. ORCID: 0009-0008-4515-1909, Artemenko S. N. ORCID: 0000-0002-8586-8938, Shipunov M. V. ORCID: 0000-0001-7416-7696, Sharonin A. D. ORCID: 0000-0003-0713-0337, Kolyugina V. A. ORCID: 0009-0001-7864-1321, Timofeev V. S. ORCID: 0000-0002-6352-3218, Voevoda M. I. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

\*Corresponding author:  
lozhkina.n@mail.ru

**Received:** 09.04.2024 **Revision Received:** 03.08.2024 **Accepted:** 28.08.2024

**For citation:** Lozhkina N. G., Dobrovolskaya N. P., Artemenko S. N., Shipunov M. V., Sharonin A. D., Kolyugina V. A., Timofeev V. S., Voevoda M. I. Efficacy and safety of inclisiran, evolocumab and alirocumab in patients with high, very high and extreme cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):5869. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5869. EDN RZWJCG

### Ключевые моменты

- Ингибиторы PCSK9 и инклисиран эффективно снижают уровень липопротеида низкой плотности у пациентов высокого, очень высокого и экстремального сердечно-сосудистого риска, причем эффект заметен с первых месяцев лечения.
- Лечение ингибитором PCSK9 и инклисираном хорошо переносится.
- В одноцентровом нерандомизированном исследовании отсутствовали конечные точки, но небольшая выборка и короткий период наблюдения не позволяет достоверно оценить данный показатель.

Согласно последним европейским рекомендациям по лечению дислипидемий [1], лечение ингибитором пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) рекомендуется пациентам высокого, очень высокого и экстремального сердечно-сосудистого риска (ССР), если целевой уровень холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) не достигается высокодозной терапией статинами в сочетании с эзетимибом. В настоящее время в клинической практике доступны два полностью человеческих моноклональных антитела для ингибирования PCSK9: алирокумаб и эволокумаб, одобренные для самостоятельного введения пациентами раз в две недели подкожно (п/к). Совсем недавно в клиническую практику был введен инклисиран, предлагающий новую стратегию ингибирования PCSK9 посредством другого механизма действия, основанного на РНК-интерференции [2]. Действительно, инклисиран представляет собой малую интерферирующую РНК, направленную на синтез PCSK9 в печени.

### Key messages

- PCSK9 inhibitors and inclisiran effectively reduce low-density lipoprotein levels in patients with high, very high, and extreme cardiovascular risk, with the effect noticeable from the first months of treatment.
- Therapy with a PCSK9 inhibitor and inclisiran is well tolerated.
- The single-center, non-randomized study had no endpoints, but the small sample size and short follow-up period do not allow its reliable assessment.

Достоинством препарата является частота введения: подкожно 2 раза в год. Алирокумаб, эволокумаб и инклисиран, помимо значительного снижения уровня ХС ЛНП, оказывают дополнительное положительное воздействие на сердечно-сосудистую систему, снижая риск повторных сердечно-сосудистых событий.

В Российской Федерации алирокумаб был зарегистрирован в 2017 г и представлен в виде раствора для подкожного введения с дозировкой 75 или 150 мг/мл. Эффективность и безопасность алирокумаба были установлены в крупной международной программе клинических исследований ODYSSEY [3].

Рекомендуемая доза эволокумаба для взрослых пациентов составляет 140 мг в виде раствора каждые 2 нед. п/к, либо 420 мг (содержимое трех предварительно заполненных шприцев) 1 раз в месяц; указанные дозы клинически эквивалентны. Препарат в России используется с 2016 г, изучен в 10 клинических исследованиях III фазы и продемонстрировал значительное и стойкое снижение уровня ЛНП наряду с сопутствующими благоприятными эффектами, касающимися других параметров липидного обмена [4].

Таблица 1

Характеристика включенных пациентов (n (%))

Показатель	Группа ингибиторов PCSK9, n (%)	Группа инклисирана, n (%)
Количество пациентов	44 (100%)	9 (100%)
Средний возраст	62,2±5,5	56,3±8,7
Мужчины/женщины	36/8 (81,8/18,2%)	7/2 (77,7/22,3%)
Артериальная гипертензия	43 (97,7%)	9 (100%)
Перенесенный инфаркт миокарда	20 (45,5%)	5 (55,5%)
Ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения	41 (93,2%)	7 (77,7%)
ЧТКА со стентированием	37 (84,0%)	6 (66,6%)
АКШ	12 (27,3%)	3 (33,3%)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий	42 (95,5%)	8 (88,8%)
Сахарный диабет 2 типа	12 (27,3%)	2 (22,3%)
ИМТ	29,5	30,6
Сердечно-сосудистый риск, высокий/очень высокий/экстремальный	0/17/27 (0/38,6/61,4%)	3/1/5 (33,3/11,2/55,5%)
Семейная гиперхолестеринемия ГХС	3 (6,8%)	2 (22,3%)
Статины	38 (86,4%)	7 (77,7%)
Эзетимиб	34 (77,3%)	8 (88,8%)

**Примечание:** качественные показатели описаны относительными частотами в процентах, количественные данные представлены как среднее ± ст. откл. и простое среднее.

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМТ — индекс массы тела, ГХС — гиперхолестеринемия, ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9.

Инклисиран изучен в исследованиях фазы III, он значительно снижает уровень ХС ЛНП. Рекомендуемая разовая доза его составляет 284 мг; после первой подкожной инъекции препарат вводят далее через 3 мес., затем каждые 6 мес. Пока недостаточно данных, приводит ли снижение уровня ХС ЛНП при приеме инклисирана к снижению риска сердечно-сосудистых событий [5].

Лечение дислипидемии инклисираном, эволокумабом и алирокумабом является относительно новым методом; ввиду недостаточности данных об эффективности и безопасности такого вида терапии в реальной клинической практике, исследование его у пациентов высокого, очень высокого и экстремального ССР (по данным ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск) представляет несомненную актуальность для практического здравоохранения.

Цель: провести сравнительный анализ эффективности и безопасности инклисирана, эволокумаба и алирокумаба у пациентов высокого, очень высокого и экстремального ССР (по данным ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск).

**Материал и методы**

Дизайн исследования — проспективное двухлетнее наблюдательное сравнительное. Всего в исследование было включено 53 пациента (43 мужчины и 10 женщин), средний возраст 61,2±4,7 года, которым проводилась терапия алирокумабом (Пралуэнт®) в дозе 75 мг — 9 человек и в дозе 150 мг — 25 человек, эволокумаб (Репата) 140 мг — 10 человек и инклисиран (Сибрава) — 9 человек. У 2 пациентов диа-

гностирована семейная гиперхолестеринемия, определенная форма по DLCN-критериям, 5 пациентов перенесли инфаркт миокарда (ИМ). Характеристика включенных пациентов приведена в таблице 1. Оценивались показатели липидного спектра, уровни трансаминаз, креатинина, глюкозы через 3, 6, 12 и 24 мес. Первичная конечная точка эффективности — достижение целевых значений ЛНП. Вторичная конечная точка эффективности — отсутствие повторных сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульт, внеплановая реваскуляризация коронарных и некоронарных артерий, критическая ишемия и ампутация нижних конечностей); дополнительно отслеживались новые случаи сахарного диабета (СД) и фибрилляции предсердий. Безопасность оценивалась на основании клинических данных и лабораторных показателей, таких как уровни трансаминаз, общего билирубина, креатинина и глюкозы крови. Период наблюдения составил от 6 мес. до 2 лет.

**Результаты**

В течение 2 лет терапии в нашем центре наблюдались 53 пациента. Для анализа они были разделены на две подгруппы лечения: 1) ингибиторами PCSK9 (44 пациента) и 2) инклисираном (9 пациентов). Пациенты не различались по наличию артериальной гипертензии, перенесенному ИМ. Статины получали 38 (86,4%) и эзетимиб 34 (77,3%) пациента из 1 группы, 7 (77,7%) и 8 (88,8%), соответственно, из 2 группы. 6 пациентов (13,6%) из 1 группы и 2 (22,3%) из 2 группы имели непереносимость статинов, остальные пациенты получали их в максимально переносимых дозах.

Распределение по вариантам хирургического лечения пациентов было следующим: чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием у 37 (84,0%) и аортокоронарное шунтирование (АКШ) у 12 (27,3%) пациентов 1 группы, 6 (66,6%) и 3 (33,3%) во 2 группе, соответственно. Гемодинамически значимый атеросклероз брахиоцефальных артерий выявлен у 42 (95,5%) пациентов 1 группы, у 8 (88,8%) — 2 группы. СД 2 типа был у 12 (27,3%) пациентов 1 группы, у 2 (22,3%) — 2 группы; средние значения индекса массы тела составили 29,5 и 30,6, соответственно. Уровень ССР распределялся как высокий/очень высокий/экстремальный у пациентов 1 группы 0/17/27 (0/38,6/61,4%) и 2 группы 3/1/5 (33,3/11,2/55,5%), соответственно.

Средние значения ХС ЛНП не различались между подгруппами лечения, в связи с чем был подсчитан средний уровень ЛНП по всем пациентам: выявлено, что он снизился с 3,71 до 1,47 ммоль/л за период липидснижающей терапии. Проанализирован такой показатель, как достижение целевых значений ХС ЛНП, который, как известно, имеет разные значения при разных категориях ССР. У исследуемых пациентов целевые уровни показателей ХС ЛНП при экстремальном риске ССО были достигнуты у 21 из 32 пациентов, при очень высоком и высоком уровнях риска — у 16 из 21 пациентов.

Далее проведен множественный регрессионный анализ для количественной оценки степени влияния параметров ССР на исходный уровень ХС ЛНП, на значение этого показателя после гиполипидемической терапии (ГЛТ), а также достижение/отсутствие достижения целевых значений ХС ЛНП.

Оценивание неизвестных параметров регрессионных моделей проводилось методом наименьших квадратов. Построенные регрессионные модели оказались значимыми по критерию Фишера с коэффициентами детерминации  $>0,7$ , что позволяет их рекомендовать к использованию для оценки уровня ХС ЛНП при планировании лечения.

Проверка значимости влияния входных факторов была проведена по критерию Стьюдента. Значимые корреляции с исходным уровнем ХС ЛНП имели следующие факторы: пол пациента, возраст пациента, перенесенный ИМ, наличие АКШ в анамнезе. При этом факт перенесенного ИМ ассоциировался с увеличением исходного уровня ХС ЛНП в среднем на 1,03 ед. Наличие перенесенного АКШ в анамнезе ассоциировалось с увеличением исходного уровня ХС ЛНП в среднем на 1,27 ед. Выявлена отрицательная связь возраста с этим показателем, т.е. у более молодых пациентов исходные уровни ХС ЛНП были выше. И наоборот, увеличение возраста на 1 год ожидаемо коррелирует со снижением исходного уровня ХС ЛНП в среднем на 0,13 ед. Кроме того, можно констатировать, что исходный уровень ХС ЛНП у жен-

щин выше в среднем на 2,97 единицы, чем у мужчин. Все эти признаки значимы с уровнем ошибки, не превышающим 5%.

После проведения ГЛТ значимые корреляции со снижением ХС ЛНП наблюдались для фактора возраста: более возрастные пациенты характеризуются меньшим уровнем ХС ЛНП, на каждый год возраста отмечается в среднем снижение ХС ЛНП на 0,07 ед. Пол также коррелировал с более высокими значениями ХС ЛНП после лечения и был у женщин на 1,83 ед. выше, чем у мужчин. Наблюдалась отрицательная связь индекса массы тела: увеличение этого показателя на 1 ед. приводило к уменьшению уровня ХС ЛНП на 0,08 ед. в среднем. Кроме того, уровень ХС ЛНП после ГЛТ значимо коррелировал с наличием СД 2 типа. Пациенты с таким диагнозом характеризовались более низкими значениями ХС ЛНП (снижение 0,74). Все эти признаки значимы с уровнем ошибки, не превышающим 2%. При сравнении исходных значений ХС ЛНП с таковыми после ГЛТ отмечено снижение корреляции с возрастом в 2 раза; гендерные различия также снижаются (2,96 для исходных уровней ХС ЛНП и 1,87 после ГЛТ).

В работе проведено построение регрессионной модели для отклика, характеризующей величину снижения значений ХС ЛНП во время лечения; получена незначимая модель с незначимыми факторами, что свидетельствует о пользе применяемой терапии для всех пациентов. Следует также отметить отсутствие значимого влияния на результат вида получаемой терапии.

На протяжении 2 лет наблюдения конечных точек у исследуемых пациентов не отмечалось. Отмечена высокая приверженность и хорошая переносимость всех видов лечения с отсутствием побочных реакций, в т.ч. и местного характера, ни один пациент терапию не прекратил.

### Обсуждение

ЛНП являются наиболее широко изученным модифицируемым фактором риска, связанным с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. Проспективные когортные исследования, менделевские рандомизированные, а также рандомизированные клинические испытания демонстрируют линейную связь между абсолютным уровнем ХС ЛНП и риском развития ССЗ [6]. Как известно, концентрация частиц ЛНП может быть снижена за счет уменьшения потребления насыщенных жиров и калорийности пищи, а также с помощью нескольких классов холестеринснижающих препаратов. Статины, или ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы, являются наиболее широко изученными препаратами, не только снижающими концентрацию ЛНП плазмы крови, но и риск развития и частоты развития ССЗ [7]. Снижение

уровня ЛНП на 1 ммоль/л приводит к снижению риска ССЗ на 21% после 1 года лечения статинами умеренной или высокой интенсивности [6–8].

В настоящее время действуют концепция персонализированной оценки ССР и напрямую связанный с ней постулат о целевых значениях ЛНП плазмы крови, достижение и удержание которых в целевом диапазоне позволит максимально снизить риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у конкретного индивидуума. Поскольку у большого количества пациентов, особенно это касается высокого, очень высокого и экстремального ССР, целевые значения ЛНП составляют <2,6 ммоль/л, <1,4 ммоль/л и <1,0 ммоль/л, соответственно, монотерапии статинами недостаточно. Для достижения столь серьезных целей российские клинические рекомендации по нарушениям липидного обмена рекомендуют добавить эзетимиб к статину, а при неэффективности — ингибиторы PCSK9 или инклисиран — химически модифицированную двухцепочечную малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту [1, 8].

Следует также отметить, что приверженность к лечению и побочные эффекты статинов являются серьезными недостатками их применения в реальной практике: ~50% пациентов прекращают терапию через 1 год. Другие препараты, такие как эзетимиб, бемпедоевая кислота и секвестранты желчных кислот могли бы стать альтернативными вариантами, но в большинстве случаев не позволяют достичь целевого уровня ХС ЛНП. Появление моноклональных антител к PCSK9 пополнило спектр препаратов для ГЛТ. Несмотря на эффективность, высокая стоимость этих препаратов и строгие критерии отбора для их применения во многих странах означают, что они все еще остаются недоступными. Недавнее появление инклисирана, имеющего такие же показания, что и ингибиторы PCSK9, но обладающего преимуществом по кратности введения — 2 раза в год, делает его более привлекательным для многих пациентов [4–6].

В этом исследовании реальной клинической практики оценивалась эффективность ингибиторов PCSK9 и инклисирана у пациентов высокого, очень высокого и экстремального ССР. Полученные результаты показывают, что как инъекции дважды в месяц ингибиторов PCSK9, так и одна подкожная инъекция 1 раз в 6 мес. инклисирана эффективно снижают уровень ЛНП. Кроме того, снижение было достигнуто на фоне максимально переносимой ГЛТ, что свидетельствует о дополнительном потенциальном влиянии этих препаратов на снижение уровня ЛНП. Общие изменения, наблюдаемые в данном исследовании, согласуются с данными исследований ODYSSEY OUTCOMES, FOURIER, ORION-10 и ORION-11 [3, 5, 9].

Влияние ингибирования PCSK9 на развитие атеросклероза изучалось в исследовании GLAGOV, в кото-

ром 968 пациентов с документированным атеросклерозом коронарных артерий получали ингибитор PCSK9 эволокумаб или плацебо ежемесячно в течение 1,5 лет [10]. Проводились внутрисосудистые ультразвуковые исследования в динамике, более низкий уровень ХС ЛНП в группе эволокумаба по сравнению с группой плацебо ассоциировался с уменьшением размеров атеромы (0,95% vs 0,05%;  $p < 0,001$ ), а у большего процента пациентов, получавших лечение, наблюдалось уменьшение объема атеромы. Исследование FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) включило 27564 пациента с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов: 22040 пациентов (81%) в прошлом перенесли ИМ, у 5330 (19%) в анамнезе был негеморрагический инсульт и у 3640 (13%) — периферический атеросклероз [9]. Впервые было продемонстрировано положительное влияние терапии эволокумабом на сердечно-сосудистые исходы: снижение частоты событий по первичной конечной точке на 15% (отношение рисков (ОР) 0,85, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,79–0,92,  $p < 0,001$ ), а по вторичной точке — ниже на 20% (ОР 0,80, 95% ДИ: 0,73–0,88,  $p < 0,001$ ) по сравнению с группой плацебо.

Алирокумаб изучен в исследовании ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) с участием 18924 пациентов, которые перенесли острый коронарный синдром за 1–12 мес. до включения в исследование [3]. Показано, что применение алирокумаба снизило ОР повторных сердечно-сосудистых событий на 15% (ОР 0,85, 95% ДИ: 0,78–0,93,  $p < 0,001$ ). Кроме того, на фоне алирокумаба снижался риск смерти от всех причин на 15%.

В исследованиях ORION-10 и ORION-11 сравнивали влияние многократных инъекций инклисирана с плацебо на пациентов, получающих максимально переносимую терапию статинами, что привело к снижению ХС ЛНП 52,3% (ORION-10) и 49,9% (ORION-11) [5].

Исходные демографические показатели изучаемой когорты по возрасту и полу сопоставимы с таковыми в исследованиях III фазы. Как и ожидалось, когорта пациентов реальной клинической практики имела более высокий средний исходный уровень ЛНП (3,71 ммоль/л) по сравнению с клиническими исследованиями (2,7 ммоль/л в ORION-10) [5]. Непереносимостью статинов страдали 13,6% пациентов в группе лечения ингибиторами PCSK9 и 22,3% в группе лечения инклисираном.

В исследовании ORION-9 изучено влияние инклисирана на пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и уровнем ХС ЛНП  $\geq 2,6$  ммоль/л (100 мг/дл) [11]. В исследовании ORION-10 изучено влияние инклисирана на пациентов с ССЗ атеросклеротического генеза, критери-

ем включения был уровень ХС ЛНП  $\geq 1,8$  ммоль/л (70 мг/дл). В исследовании ORION-11 к пациентам с ССЗ атеросклеротического генеза добавили эквивалент этих заболеваний: СД 2 типа, семейная гиперхолестеринемия, заболевания периферических артерий; для включения уровень ХС ЛНП должен был быть  $\geq 1,8$  ммоль/л (70 мг/дл) при атеросклеротических ССЗ или  $\geq 2,6$  ммоль/л (100 мг/дл) при заболеваниях, эквивалентных риску [5, 11]. Частота непереносимости статинов в рандомизированных клинических испытаниях III фазы была сопоставима с настоящим исследованием.

В настоящем исследовании не было отмечено конечных точек у пациентов в период лечения: ИМ, инсульта, внеплановой реваскуляризации коронарных и некоронарных артерий, критической ишемии и ампутации нижних конечностей; новых случаев СД и фибрилляции предсердий также не было выявлено. Исследование ODYSSEY OUTCOMES [3], как уже говорилось, показало положительное влияние алирокумаба на снижение риска повторных сердечно-сосудистых событий после острого коронарного синдрома. Несмотря на то, что нет прямого исследования по инклизану о влиянии на конечные точки, имеются результаты объединенного анализа ключевых исследований III фазы, которые демонстрируют значимое снижение объединенной конечной точки MACE на 26% при терапии инклизаном. Кроме того, продемонстрировано 28% снижение 10-летнего относительного риска сердечно-сосудистых событий по результатам анализа ORION-10, -11 с помощью модели SMART [11].

В исследовании IV фазы ARCHITECT изучалось бремя коронарного атеросклероза, которое уменьшилось с 34,6% до 30,4% ( $p < 0,001$ ) [12]. Увеличилась доля более стабильных кальцинированных бляшек (+0,3%;  $p < 0,001$ ) и фиброзных бляшек (+6,2%;  $p < 0,001$ ), в то время как доля фибро-липидных (-3,9%;  $p < 0,001$ ) и некротических бляшек (-0,6%;  $p < 0,001$ ) уменьшилась. В настоящем исследовании динамическое изучение коронарного атеросклероза не проводилось, но оценивались конечные точки в течение 2 лет лечения.

В результате факторно-корреляционного анализа результатов настоящего исследования выявлено, что с более высокими значениями ХС ЛНП ассоциируется бремя болезни (перенесенный ИМ и АКШ в анамнезе); корреляция с более молодым возрастом объясняется тем, что пациенты с более агрессивным течением атеросклероза умирают от сердечно-сосудистых катастроф раньше, чем это случается в среднем в популяции, а пожилые лица имели более "спокойное" течение болезни и у них отсутствовали явные ее проявления в более молодом возрасте. В работе Wu F, et al. уровень ХС ЛНП и ХС не-липопротеидов высокой плотности, определяе-

мый в детском возрасте, коррелировал с сердечно-сосудистыми событиями в среднем возрасте [13]. Ассоциация с женским полом объясняется тем, что женщины в среднем в популяции болеют меньше атеросклероз-ассоциированными состояниями, а те из них, которые имеют таковые, обладают серьезными факторами риска: СД, курение, ранняя менопауза и дислипидемия. СД типа 2 коррелировал с худшим снижением ХС ЛНП после лечения обеими липид-снижающими стратегиями. Ожирение ассоциировалось с более низкими значениями ХС ЛНП. Данный феномен уже давно обсуждается в литературе, объяснением является то, что необходимо учитывать возраст, тип ожирения и ряд других параметров. Условно "протективная" роль ожирения нивелируется при его критических значениях. В целом данные согласуются с таковыми в исследованиях ODYSSEY OUTCOMES, FOURIER, ORION-10 и ORION-11 [3, 5, 9].

В данном исследовании ингибиторы PCSK9 и инклизан хорошо переносились данной группой пациентов. Все нежелательные явления были легкими или умеренными и самостоятельно разрешились к 2 мес. наблюдения. Характер этих явлений был схож с теми, о которых сообщалось в исследованиях ORION, и включал реакции в месте инъекции и другие неспецифические симптомы, такие как головная боль и усталость. Ни один пациент не прекратил лечение после приема первой дозы, что может способствовать повышению уровня приверженности к лечению. В исследовании 2 пациента, ранее получавшие пралуэнт, перешли на введение инклизана, отметив большее удобство применения препарата в связи с уменьшением количества инъекций (24 в год на пралуэнте и 3 на инклизане в 1-й год лечения и 2 инъекции в год в последующие годы лечения).

Таким образом, настоящее исследование имеет ряд преимуществ. Это одно из немногих исследований о данных реальной клинической практики, анализирующих влияние ингибиторов PCSK9 и инклизана на снижение уровня ЛНП. В этом исследовании выявлено, что пациенты, получающие такую терапию, могут достичь значительного снижения уровня ЛНП на фоне максимально переносимой терапии, причем эти изменения заметны уже в первые месяцы терапии. Отмечена хорошая переносимость лечения. Отсутствие конечных точек — хороший показатель, с одной стороны, но все-таки небольшая выборка и короткий период наблюдения не позволяют достоверно оценить данный показатель.

**Ограничения исследования.** Результаты отражают опыт липидной клиники только одного центра; не-большой размер выборки.

### Заключение

Одноцентровое исследование применения инклизана в клинике ФИЦ ФТМ показало, что лечение

ингибитором PCSK9 и инклисираном хорошо переносятся, а снижение уровня ХС ЛНП соответствует показателям, наблюдавшимся в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях.

**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. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
2. Lamb YN. Inclisiran: First Approval. *Drugs*. 2021;81(3):389-95. doi:10.1007/s40265-021-01473-6. Erratum in: *Drugs*. 2021;81(9):1129.
3. Karpov Yu A. The Role of PCSK9 Inhibitors in the Improvement of Outcomes in Patients after Acute Coronary Syndrome: Results of ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):922-34. (In Russ.) Карпов Ю.А. Ингибиторы PCSK9 в улучшении прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: данные исследования ODYSSEY OUTCOMES. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):922-34. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-922-934.
4. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2022;146(15):1109-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620.
5. Ray KK, Wright RS. Plain language summary of results from ORION-10 and ORION-11: two studies to learn how well inclisiran works in people with high cholesterol. *Future Cardiol*. 2023;19(4):175-84. doi:10.2217/fca-2022-0133.
6. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
7. Rossini E, Biscetti F, Rando MM, et al. Statins in High Cardiovascular Risk Patients: Do Comorbidities and Characteristics Matter? *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9326. doi:10.3390/ijms23169326.
8. Yezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN YVZOWJ.
9. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019;139(12):1483-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.
10. Nissen SE, Nicholls SJ. Results of the GLAGOV trial. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(12 Suppl 4):e1-e5. doi:10.3949/ccjm.84.s4.01. PMID: 29281604.
11. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et al. ORION Phase III investigators. 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. Pérez de Isla L, Díaz-Díaz JL, Romero MJ, et al. SAFEHEART Investigators. Characteristics of Coronary Atherosclerosis Related to Plaque Burden Regression During Treatment With Alirocumab: The ARCHITECT Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2024;17(1):e016206. doi:10.1161/CIRCIMAGING.123.016206.
13. Wu F, Juonala M, Jacobs DR Jr, et al. Childhood Non-HDL Cholesterol and LDL Cholesterol and Adult Atherosclerotic Cardiovascular Events. *Circulation*. 2024;149(3):217-26. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064296.