

Результаты исследования эффективности гиполипидемической терапии с применением инклисирана у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в московском здравоохранении

Сапина А. И.^{1,2}, Варламова Ю. Ю.³, Папырина М. Г.⁴, Безымянный А. С.⁵, Кордзая Е. Л.¹, Васильева Е. Ю.^{1,6}

Цель. Оценить эффективность PCSK9-таргетной терапии (инклисиран, алирокумаб и эволокумаб) у больных, страдающих атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) и не достигших целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на базисной терапии (статины в максимально переносимых дозах и/или эзетимиб).

Материал и методы. Для проведения наблюдательного исследования было включено 50 пациентов в группу терапии препаратом инклисиран и 30 пациентов в контрольную группу (больные с АССЗ, получавшие терапию ингибиторами PCSK9 (алирокумаб, n=1; эволокумаб, n=29)). У всех участников исследования анализировались анамнестические данные, исходно проводилась электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий и нижних конечностей, лабораторная диагностика (общий и биохимический анализы крови с расширенным липидным профилем). В исследовании принимали участие 3 медицинские организации государственной системы здравоохранения города Москвы.

Результаты. Представлены данные по достижению первичной и вторичных конечных точек к 12 мес. наблюдательного исследования. Исследуемые группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. При анализе липидснижающего эффекта инклисирана у обследуемых больных АССЗ было установлено достоверное снижение уровня ХС ЛНП с $2,53 \pm 0,7$ ммоль/л исходно до $1,29 \pm 0,5$ ммоль/л (на 49%), $p=0,0002$; целевое значение ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л достигли 73,9% обследуемых. Анализ липидснижающего эффекта алирокумаба/эволокумаба показал достоверное снижение уровня ХС ЛНП с $2,4 \pm 0,9$ ммоль/л до $1,32 \pm 0,7$ ммоль/л (на 45%), $p<0,0001$.

Заключение. Финальные результаты наблюдательного исследования согласуются с промежуточными данными и свидетельствуют не только о возможности достижения целевых значений ХС ЛНП на ранних этапах комбинированной терапии с применением PCSK9-таргетных препаратов, но их удержании при благоприятном профиле переносимости и безопасности.

Ключевые слова: атеросклероз, инклисиран, ингибиторы PCSK9.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ ГКБ им. И. В. Давыдовского, Москва; ²ГБУ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы (НИИОЗММ ДЗМ), Москва;

³ГБУЗ ДКЦ № 1, Москва; ⁴ГБУЗ Городская поликлиника № 46, Москва; ⁵ГКУ города Москвы "Дирекция по координации деятельности медицинских организаций Департамента здравоохранения города Москвы", Москва; ⁶ФГБУ ВО Московский государственный медико-стоматологический Университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Сапина А. И.* — к.м.н., зав. отделением кардиологии, зав. ОМО по кардиологии, ORCID: 0009-0006-5858-8902, Варламова Ю. Ю. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-2925-3450, Папырина М. Г. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0003-2724-8284, Безымянный А. С. — директор, ORCID: 0000-0002-3685-9111, Кордзая Е. Л. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-9146-7463, Васильева Е. Ю. — д.м.н., президент, профессор, главный внештатный кардиолог г. Москвы, ORCID: 0000-0002-6310-7636.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): omo.gkb23@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ОХС — общий холестерин, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЦУ — целевой уровень

Рукопись получена 08.05.2024

Рецензия получена 29.05.2024

Принята к публикации 06.06.2024



Для цитирования: Сапина А. И., Варламова Ю. Ю., Папырина М. Г., Безымянный А. С., Кордзая Е. Л., Васильева Е. Ю. Результаты исследования эффективности гиполипидемической терапии с применением инклисирана у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в московском здравоохранении. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5943. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5943. EDN SYQHR

Effectiveness of inclisiran lipid-lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease in Moscow healthcare

Sapina A. I.^{1,2}, Varlamova Yu. Yu.³, Papyrina M. G.⁴, Bezmyanny A. S.⁵, Kordzaya E. L.¹, Vasilyeva E. Yu.^{1,6}

Aim. To evaluate the effectiveness of PCSK9-targeted therapy (inclisiran, alirocumab, and evolocumab) in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and who did not achieve the target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level on basic therapy (statins in maximum tolerated doses and/or ezetimibe).

Material and methods. This observational study included 50 patients receiving the inclisiran and 30 patients of the control group with ASCVD treated with PCSK9 inhibitors (alirocumab, n=1; evolocumab, n=29). In all participants, we assessed medical history data and initially performed electrocardiography, echocardiography, Doppler ultrasound of extracranial and lower limb arteries, and laboratory tests (complete blood count, biochemical and lipid profile). Three Moscow public health facilities took part in the study.

Results. Data on achievement of primary and secondary endpoints by the 12th month are presented. The study groups were comparable in basic clinical

characteristics. In inclisiran group, a significant decrease in LDL-C level was found from $2,53 \pm 0,7$ mmol/l initially to $1,29 \pm 0,5$ mmol/l (by 49%), $p=0,0002$; the target LDL-C $< 1,4$ mmol/l was achieved by 73,9% of the subjects. Alirocumab/evolocumab showed significant lipid-lowering effect with a LDL-C decrease from $2,4 \pm 0,9$ mmol/l to $1,32 \pm 0,7$ mmol/l (by 45%), $p<0,0001$.

Conclusion. The final results are consistent with the intermediate data and indicate not only the possibility of early achievement of target LDL-C levels in PCSK9-targeted combination therapy, but their maintenance with a favorable tolerability and safety profile.

Keywords: atherosclerosis, inclisiran, PCSK9 inhibitors.

Relationships and Activities: none.

¹I. V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow; ²Research Institute for Healthcare and Medical Management, Moscow; ³Diagnostic Clinical Center № 1, Moscow; ⁴City Clinic № 46, Moscow; ⁵Directorate for coordination of healthcare organization activities of the Moscow Department of Health, Moscow; ⁶Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Sapina A. I. * ORCID: 0009-0006-5858-8902, Varlamova Yu. Yu. ORCID: 0000-0003-2925-3450, Papyrina M. G. ORCID: 0009-0003-2724-8284, Bezmyanny A. S. ORCID: 0000-0002-3685-9111, Kordzaya E. L. ORCID: 0000-0001-9146-7463, Vasilyeva E. Yu. ORCID: 0000-0002-6310-7636.

*Corresponding author:
omo.gkb23@mail.ru

Received: 08.05.2024 Revision Received: 29.05.2024 Accepted: 06.06.2024

For citation: Sapina A. I., Varlamova Yu. Yu., Papyrina M. G., Bezmyanny A. S., Kordzaya E. L., Vasilyeva E. Yu. Effectiveness of inclisiran lipid-lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease in Moscow healthcare. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5943. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5943. EDN SIYQHR

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) широко распространены и являются одной из основных причин смертности в Российской Федерации [1]. Повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) — ключевой модифицируемый фактор риска для пациентов с данной патологией и доказанная терапевтическая мишень [2].

В действующих зарубежных и отечественных клинических рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена приняты более низкие целевые уровни (ЦУ) ХС ЛНП [3–5]. Значительная доля пациентов с очень высоким и экстремальным сердечно-сосудистым риском (ССР) не достигает их, поэтому в последние годы повышенное внимание уделено интенсификации лечения с применением PCSK9-таргетных препаратов в составе комбинированной гиполипидемической терапии (ГЛТ) [2].

В 2022г новый представитель PCSK9-таргетной терапии инклисиран — малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота, был одобрен Минздравом России для лечения первичной гиперхолестеринемии или смешанной дислипидемии¹.

В современной системе здравоохранения особенно ценными для клинициста являются результаты исследований реальной клинической практики, которые призваны подтвердить и дополнить данные рандомизированных клинических исследований о потенциальной пользе или рисках применения лекарственного препарата [6]. В связи с этим актуальной является оценка эффективности применения PCSK9-таргетной терапии у больных АССЗ в клинической практике здравоохранения г. Москвы.

Цель данного исследования — оценка эффективности PCSK9-таргетной терапии (инклисиран, эволокумаб и алирокумаб) у больных, страдающих АССЗ: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда (ИМ) любой локализации, нестабильная стенокардия, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), коронарное шунтирование, стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей и недостижени-

ем ЦУ ХС ЛНП. Промежуточные результаты, полученные через 3 мес. от начала исследования, были опубликованы ранее [7]. Публикация сосредоточена на финальных результатах исследования.

Материал и методы

Дизайн исследования. В соответствии с критериями включения (описаны ранее [7]) в исследование было включено 80 пациентов: 50 человек — в группу терапии инклисираном, 30 человек — в группу терапии ингибиторами PCSK9 (алирокумаб, n=1; эволокумаб, n=29). Длительность наблюдения составила 12 мес. (начало 21 ноября 2022г). Инклисиран вводился в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата подкожно в дозе 284 мг после первичного осмотра и обследования пациента (визит 1), далее — через 3 мес. (визит 2), следующая инъекция проводилась через 6 мес. (визит 3). Препараты из контрольной группы алирокумаб и эволокумаб вводились согласно общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению 1 раз в 2 нед., подкожно в дозах, соответственно, 150 и 140 мг, на протяжении всего периода наблюдения.

У пациентов исходно анализировались анамнестические данные, проводились инструментальная и лабораторная диагностика (подробнее описаны ранее [7]). Клинический анализ крови, биохимический анализ крови, липидограмма с определением уровня ХС ЛНП, определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка, гликированного гемоглобина, липопротеина (а), Апо (В) проводились исходно и через 12 мес. Контроль уровня общего холестерина (ОХС) и ХС ЛНП, а также уровня трансаминаз и креатинфосфокиназы дополнительно осуществлялся через 3 и 9 мес. (перед запланированными инъекциями инклисирана).

В исследовании приняли участие 3 медицинских организации государственной системы здравоохранения города Москвы:

1) ГБУ здравоохранения г. Москвы "Городская поликлиника № 46 Департамента здравоохранения г. Москвы";

2) ГБУ здравоохранения г. Москвы "Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы";

¹ Общая характеристика лекарственного препарата Сибрава РУ ЛП-№ (000689)-(РГ-РУ) от 30.06.2023.

Таблица 1

Достижение ЦУ ХС ЛНП в разных подгруппах пациентов, получавших инклисиран, к 12 мес. исследования

Подгруппа	Частота достижения уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (%)	Частота достижения уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (%)
ИМ в анамнезе (n=30)	70	90
Отсутствие ИМ в анамнезе (n=16)	80	80
С ЧКВ (n=37)	81	94,5
Без ЧКВ (n=9)	44,4	55,5
С АКШ (n=9)	66,6	88,8
Без АКШ (n=37)	75,6	86,4
С атеросклерозом АНК (n=6)	50	100
Без атеросклероза АНК (n=40)	77,5	87,5
С СД 2 (n=9)	66,7	77,8
Без СД 2 (n=37)	75,7	92

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, АНК — артерии нижних конечностей, ИМ — инфаркт миокарда, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

3) ГБУ здравоохранения г. Москвы "Городская клиническая больница им И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы".

Конечные точки

Первичная:

— абсолютное изменение уровня ХС ЛНП к 365 дню (12 мес.) исследования (ммоль/л) к исходному уровню.

Вторичные:

— % изменения уровня ХС ЛНП на фоне терапии препаратом инклисиран к 90 дню (3 мес.) исследования;

— достижение ЦУ ХС ЛНП;

— % изменения уровня ОХС, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), ХС не ЛВП к 365 дню (12 мес.);

— абсолютное изменение уровня ОХС, ХС ЛВП, ХС не ЛВП.

Статистический анализ проводили в программе Statistica 13. Показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средней (М) и стандартного отклонения (SD). Оценка динамики уровня ХС ЛНП/ОХС проводилась с помощью Т критерия Вилкоксона. Изучение статистических взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (r). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p=0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p<0,05$.

Данное исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией на основании подписанного пациентом информированного добровольного согласия.

Результаты

Исходные характеристики пациентов

При анализе клинических характеристик исследуемых групп терапии установлено, что они были со-

поставимы по возрасту, исходным уровням ОХС и ХС ЛНП. Статистически значимых различий в доле пациентов с коморбидностями, перенесёнными событиями (сахарный диабет (СД), состояние после ИМ, ЧКВ, аортокоронарное шунтирование, верифицированный атеросклероз брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей) и видом ГЛТ в анамнезе (статины, эзетимиб и комбинированная терапия) в группах сравнения не было. Подробнее клиническая характеристика участников исследования представлена в первой публикации данного исследования [7]. Согласно критерию исключения — несоблюдение пациентом условий участия в наблюдательном исследовании, включая нарушение им рекомендаций лечащего врача, периодичности посещения лечащего врача, — 4 пациента в группе инклисирана и 6 пациентов в группе контроля были исключены из анализа.

Динамика показателей ОХС и ХС ЛНП на фоне терапии

При анализе эффектов терапии к 12 мес. исследования было обнаружено, что в группе инклисирана ($n=46$) уровень ОХС снизился с $4,4\pm1,1$ ммоль/л исходно до $3,1\pm0,8$ ммоль/л (на 29,5%), $p<0,0001$, а уровень ХС ЛНП — с $2,53\pm0,7$ ммоль/л исходно до $1,29\pm0,5$ ммоль/л (на 49%), $p=0,0002$, что согласуется с результатами промежуточного анализа данных 3 мес. и может свидетельствовать о стойкости эффекта ГЛТ. В группе инклисирана ЦУ ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л достигли 73,9%, $<1,8$ ммоль/л — 86,7% пациентов. Причём у 90% пациентов, достигших ЦУ ХС ЛНП к 3 мес., эффект сохранялся после второй инъекции инклисирана. Показатель достижения ЦУ в отдельных подгруппах представлен в таблице 1.

В группе инклисирана к 3 мес. 7 человек не достигли ЦУ ХС ЛНП. Из них к 12 мес. ЦУ достигли 4 человека, по одному пациенту отсутствовала информация, а в двух случаях наблюдалось сохранение повышенного уровня ХС ЛНП и к 12 мес.: в первом случае —

Таблица 2

Достижение ЦУ ХС ЛНП в разных подгруппах пациентов, получавших ингибиторы PCSK9, к 12 мес. исследования

Подгруппа	Частота достижения уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (%)	Частота достижения уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (%)
ИМ в анамнезе (n=14)	64,2	85,7
Отсутствие ИМ в анамнезе (n=10)	66,6	77,7
С ЧКВ (n=4)	60	80
Без ЧКВ (n=8)	75	87,5
С АКШ (n=4)	75	100
Без АКШ (n=20)	60	75
С атеросклерозом АНК (n=15)	60	80
Без атеросклероза АНК (n=9)	66,7	88,9
С СД 2 (n=4)	75	100
Без СД 2 (n=20)	60	85

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, АНК — артерии нижних конечностей, ИМ — инфаркт миокарда, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

1,8 и 1,8 ммоль/л, во втором — 2,14 и 2,21 ммоль/л, соответственно, к 3 и 12 мес. В первом случае пациент с артериальной гипертензией (АГ) в анамнезе получал базисную терапию только эзетимибом, во втором — пациент получал комбинированную ГЛТ (статины + эзетимиб) и характеризовался наличием АГ, СД 2 типа, ИМ с ЧКВ в анамнезе.

Доля пациентов в группе инклисирана, не достигших ЦУ ХС ЛНП к 12 мес. (средний уровень ХС ЛНП 2,3 ммоль/л), составила 12% (6 человек). У всех пациентов была диагностирована АГ и выявлен атеросклероз брахиоцефальных артерий, 3 пациента перенесли ИМ и операции реваскуляризации, 2 пациента страдали СД 2 типа. Комбинированную ГЛТ (статины + эзетимиб) получали 4 из 6 человек.

В группе инклисирана 41 человек получал терапию статинами, из них — 39 в комбинации с эзетимибом. Из 41 человека ЦУ ХС ЛНП <1,8 ммоль/л к 3 мес. достигли 37, к 12 мес. — 35 человек (у 2 информация не была доступна). Были выявлены слабые, но статистически значимые корреляции достижения ЦУ ХС ЛНП к 3 мес. с применением статинов и эзетимиба ($r=0,45$, $p=0,003$ и $r=0,39$, $p=0,01$, соответственно). Снижение уровня ХС ЛНП после первой инъекции инклисирана к 3 мес. взаимосвязано с последующим достижением ЦУ ХС ЛНП <1,8 ммоль/л к 12 мес. ($r=-0,42$, $p=0,004$), иными словами, чем ниже уровень ХС ЛНП был к 3 мес., тем более вероятно было достижение ЦУ ХС ЛНП к 12 мес. С достижением ЦУ ХС ЛНП к 12 мес. коррелировала еще одна характеристика — наличие ЧКВ в анамнезе у пациента ($r=0,38$, $p=0,01$).

В группе ингибиторов PCSK9 (n=24) уровень ОХС снизился с $4,34 \pm 1,4$ ммоль/л до $2,9 \pm 0,9$ ммоль/л (на 33%), $p<0,0001$, а уровень ХС ЛНП — с $2,4 \pm 0,9$ ммоль/л до $1,32 \pm 0,7$ ммоль/л (на 45%), $p<0,0001$. Липидснижающий эффект сохранялся на протяжении всего

исследования. ЦУ ХС ЛНП <1,4 ммоль/л достигли 62,5%, <1,8 ммоль/л — 79,1% пациентов. Показатели достижения ЦУ ХС ЛНП в отдельных подгруппах представлены в таблице 2.

Субанализ данных достижения ЦУ ХС ЛНП как в группе инклисирана, так и в группе ингибиторов PCSK9 показал численно более высокие результаты у пациентов после ИМ, ЧКВ, аортокоронарного шунтирования, что, вероятно, связано с большей приверженностью лечению, чем у пациентов без этих событий и вмешательств.

Терапия препаратом инклисиран переносилась хорошо. Новых сигналов по безопасности выявлено не было.

Обсуждение

Существует последовательная и предсказуемая взаимосвязь между снижением уровня ХС ЛНП и улучшением сердечно-сосудистых исходов, установленная на протяжении десятилетий в ходе клинических исследований терапии статинами и эзетимибом, а также более поздними данными с инъекционными препаратами ГЛТ [3-5]. Так, метаанализ данных 26 рандомизированных исследований показал, что снижение уровня ХС ЛНП на 1,0 ммоль/л (38,7 мг/дл) через 1 год² после рандомизации связано с уменьшением относительного риска основных сосудистых событий на 22%³ [8].

Согласно многонациональному наблюдательно-му исследованию SANTORINI в условиях реальной клинической практики 80% пациентов с АССЗ и дислипидемией высокого и очень высокого ССР не достигают ЦУ ХС ЛНП, рекомендованных ESC/EAS [9].

² После 1-й и трехмесячной дозы.

³ Определяется как коронарная смерть, нефатальный ИМ, процедуры коронарной или другой артериальной реваскуляризации или инсульт.

В общеевропейском наблюдательном исследовании DA VINCI комбинированная терапия была связана с более высоким уровнем достижения цели. Так, среди пациентов, принимавших ингибиторы PCSK9 в сочетании с любым препаратом ГЛТ, достижение цели составило 58% (95% доверительный интервал: 39-76). Монотерапия статинами высокой интенсивности позволила достичь ЦУ ХС ЛНП <1,4 ммоль/л лишь 22% (95% доверительный интервал: 19-25) пациентов очень высокого риска ЕОК/ЕОА 2019 [10].

Это может быть связано, с одной стороны, с исходно высокими уровнями ХС ЛНП, с которыми статины просто не справляются, с другой — с низкой приверженностью лечению в связи с необходимостью пожизненного приема высоких доз статинов.

Таким образом, существует потребность в высокоэффективной и безопасной нестатиновой ГЛТ с удобным режимом применения, которая приведет к повышению приверженности терапии и улучшению контроля уровня ХС ЛНП [2].

Проведенные генетические и популяционные исследования свидетельствуют о том, что блокада синтеза фермента гидролазы PCSK9, который образуется преимущественно в гепатоцитах и играет важную роль в регуляции уровня ХС ЛНП, является эффективным способом коррекции дислипидемии и может снизить вероятность сердечно-сосудистых событий, включая фатальные [2].

Инклизирин первый зарегистрированный препарат гиполипидемической терапии, относящийся к классу малых интерферирующих РНК; специфически связываясь с матричной РНК, отвечающей за синтез белка PCSK9, эффективно снижает его концентрацию. Это приводит к уменьшению разрушения рецепторов к ХС ЛНП в гепатоцитах и как следствие повышению его захвата из плазмы крови [2].

Результаты представленного наблюдательного исследования в системе московского здравоохранения согласуются с данными эффективности и безопасности инклизирана в крупных международных рандомизированных клинических исследованиях.

Так, в двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях III фазы (ORION-9, ORION-10 и ORION-11) в группе инклизирана снижение уровня ХС ЛНП составило ~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. [11, 12].

Результаты исследований реальной клинической практики по использованию инклизирана в ряде стран мира также сопоставимы с данными, полученными в ходе представленного наблюдательного исследования. Так, в британском исследовании 2024г [13] был проанализирован ответ на терапию препаратом инклизирин в стандартной дозе в комбинации со статинами у 102 пациентов с АССЗ, не достигших

ЦУ ХС ЛНП на базисной терапии. Через 87 дней перед 2-й инъекцией инклизирана наблюдалось значительное снижение уровня ХС ЛНП в среднем на 2,00 ммоль/л ($SD=0,79$; $p<0,0001$), что соответствовало 61,7% от исходного. ЦУ ХС ЛНП <1,8 ммоль/л уже после 1-й инъекции инклизирана удалось достичь у 79,4% пациентов, <1,4 ммоль/л — у 65,7%. Никаких существенных побочных реакций в течение оцениваемого периода отмечено не было.

В исследовании VICTORION-INITIATE (2024) стратегия более раннего назначения инклизирана (сразу при недостижении ХС ЛНП <1,8 ммоль/л на терапии статинами в максимально переносимых дозах) приводила к устойчивому снижению уровня ХС ЛНП по сравнению с традиционной ГЛТ к 330 дню -60% vs -7%, соответственно, и достижению ЦУ ХС ЛНП у большинства пациентов (<1,8 ммоль/л у 81,8% vs 22,2%; <1,4 ммоль/л у 71,6% vs 8,9%, $p<0,001$) [14].

Влияние инклизирана на исходы сердечно-сосудистых заболеваний изучается в исследованиях ORION-4, VictORION-1-Prevent и VictORION-2-Prevent⁴. Однако уже получены результаты симуляционного исследования на уровне системы здравоохранения, которое оценивало динамику ССР на протяжении 10 лет по модели SMART: снижение абсолютного ССР при применении инклизирана составило 7%, а относительного — 28% [15].

Инклизирин благодаря удобному режиму дозирования (3 подкожных инъекции в первый год и 2 — во второй и последующие годы) [7] может способствовать высокой приверженности лечению, что особенно актуально у коморбидных, составляющих большинство пациентов высокого и очень высокого ССР.

В ретроспективном наблюдательном исследовании KOMODO 6-мес. приверженности пациентов, впервые начавших лечение инклизирин, эволокумабом или алирокумабом, было показано, что доля пациентов с полной приверженностью к эволокумабу составила 49%, алирокумабу — 51%, а инклизирину — 70% ($p<0,05$) [16].

В результате доказанной эффективности и безопасности инклизирин включен в клинические рекомендации по лечению дислипидемии во многих странах мира, включая Российскую Федерацию [3-5].

Важной особенностью инклизирана является его влияние на липопротеин (а), что было убедительно доказано в исследованиях ORION 10, 11. Повышенный уровень липопротеина (а) является наследственным, независимым и значимым фактором риска развития АССЗ, который необходимо определять в первую очередь у пациентов после ИМ, ишемического инсульта и с атеросклерозом периферических артерий [17]. Результаты влияния инклизирана на уровень липо-

⁴ NCT03705234. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03705234>; NCT05739383. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05739383>; NCT05030428. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05030428>.

протеина (а) в рамках проведенного нами исследования будут представлены в последующей публикации.

Заключение

Финальные результаты наблюдательного исследования согласуются с промежуточными данными и свидетельствуют о возможности достижения ЦУ ХС ЛНП на ранних этапах комбинированной терапии с применением PCSK9-таргетных препаратов, и их удержании при благоприятном профиле переносимости и безопасности. Полученные данные сопоставимы с данными мирового опыта использования PCSK9-таргетной терапии.

При изучении факторов, потенциально взаимосвязанных с ответом на терапию инклизиромом, по-

видимому, ключевыми являются применение "базисной" ГЛТ и профиль коморбидности пациентов.

Применение PCSK9-таргетной терапии (инклизиром, алирокумаб или эволокумаб) у пациентов с АССЗ в клинической практике московского здравоохранения позволило достичь указанных в российских клинических рекомендациях "Нарушения липидного обмена" [3] ЦУ ХС ЛНП, что создает предпосылки для дальнейшего внедрения высокоинтенсивной липидснижающей терапии в клиническую практику.

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

Литература/References

1. Polyakova EA, Lapin SV, Mazing AV, et al. Inclisiran use in clinical practice in patients with dyslipidemia: first results. *RMJ*. 2023;(9):18-29. (In Russ.) Полякова Е.А., Лапин С.В., Мазинг А.В. и др. Первые результаты применения инклизиромана в клинической практике у пациентов с дислипидемией. *РМЖ*. 2023;(9):18-29.
2. Voevoda MI, Gurevich VS, Ezhov MV, et al. Inclisiran — a new era in lipid-lowering therapy. *Kardiologiya*. 2022;62(6):57-62. (In Russ.) Воевода М.И., Гуревич В.С., Ежов М.В. и др. Инклизироман — новая эра в гиполипидемической терапии. *Кардиология*. 2022;62(6):57-62. doi:10.18087/cardio.2022.6.n2115.
3. Ezhov 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.
4. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, et al. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. *Arch Med Sci*. 2021;17(6):1447-1547. doi:10.5114/aoms/141941.
5. Alsayed N, Almahmeed W, Alnouri F, et al. Consensus clinical recommendations for the management of plasma lipid disorders in the Middle East: 2021 update. *Atherosclerosis*. 2022;343:28-50. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.022.
6. Kolbin AS, Niyazov RR, Kalinichenko VV, et al. Use of realworld data for drug development. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. Clin Pharmacol Ther. 2023;32(4):16-23. (In Russ.) Колбин А.С., Ниязов Р.Р., Калинин В.В. и др. Применение данных реальной клинической практики с позиции клинической фармакологии при разработке лекарственных средств. *Клиническая фармакология и терапия*. 2023;32(4):16-23. doi:10.32756/0869-5490-2023-4-16-23.
7. Sapina AI, Varlamova YuYu, Papyrina MG, et al. Observational study of inclisiran effectiveness in Moscow healthcare. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5687. (In Russ.) Сапина А.И., Варламова Ю.Ю., Папырина М.Г. и др. Наблюдательное исследование эффективности лекарственного препарата инклизироман в московском здравоохранении. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5687. doi:10.15829/1560-4071-2023-5687. EDN: QVNYVO.
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
9. Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: The multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;29:100624. doi:10.1016/j.lanep.2023.100624.
10. Ray KK, Molemans B, Schoonenet WM, 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(11):1279-89. doi:10.1093/eurjpc/zwaa047.
11. Raal JF, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *NEJM*. 2020;382:1520-30.
12. Ray KK, Phill M, Scot Wright R, et al. Two phase 3 trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *NEJM*. 2020;382:1507-19.
13. Deane C, Donaldson MP, Meskauskienet A, et al. Retrospective Evaluation of LDL-C Levels Following First Treatment With Inclisiran as Part of Secondary Prevention ASCVD Risk Reduction in a Real-World Primary Care Setting. *Journal of Primary Care & Community Health*. 2024;15. doi:10.1177/21501319241236339.
14. Koren M, Rodriguez F, East C, et al. An "Inclisiran First" Strategy vs Usual Care in Patients with Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(20):1939-52. doi:10.1016/j.jacc.2024.03.382.
15. Ray KK, Gunn LH, Conde LG, et al. Estimating potential cardiovascular health benefits of improved population level control of LDL cholesterol through a twice-yearly siRNA-based approach: A simulation study of a health-system level intervention. *Atherosclerosis*. 2024;391:117472. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2024.117472.
16. Niu C, Parlapalli A, Neenan J, et al. Abstract 12945: Six-Month Adherence Among Early Inclisiran Initiators vs. Anti-PCSK9 mAbs Users: A Retrospective Analysis of US Claims Databases. *Circulation*. 2023;148:A12945. doi:10.1161/circ.148.suppl_1.12945.
17. Katsiki N, Vrablik M, Banach M, et al. Inclisiran, Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Lipoprotein (a). *Pharmaceuticals*. 2023;16(4):577. doi:10.3390/ph16040577.