

# Актуальные вопросы повышения доступности инновационной терапии и организации медицинской помощи пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Совет Экспертов

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0006

© И.В. Сергиенко<sup>1</sup>, С.В. Недогода<sup>2</sup>, А.Л. Верткин<sup>3</sup>, М.Г. Глезер<sup>4</sup>, В.С. Гуревич<sup>5</sup>, Н.Б. Горнякова<sup>1</sup>, Н.В. Бабкова<sup>6</sup>, М.В. Журавлёва<sup>4,7</sup>, С.К. Зырянов<sup>8</sup>, Е.Д. Космачева<sup>9</sup>, В.В. Ряженев<sup>4</sup>, С.А. Шальнова<sup>10</sup>, М.Ю. Фролов<sup>2</sup>, М.В. Ежов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени Академика Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

<sup>5</sup> ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный университет», Санкт-Петербург

<sup>6</sup> Всероссийский союз общественных объединений пациентов

<sup>7</sup> ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, г. Москва

<sup>8</sup> Российский Университет Дружбы Народов, г. Москвы.

<sup>9</sup> ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский Университет, г. Краснодар

<sup>10</sup> ФГБУ, «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», Минздрава России, г. Москва

Для цитирования: Сергиенко Игорь Владимирович – ORCID 0000-0003-1534-396; Недогода Сергей Владимирович – ORCID 0000-0001-5981-1754; Вёрткин Аркадий Львович – ORCID 0000-0001-8975-8608; Глезер Мария Генриховна – ORCID 0000-0002-0995-1924; Гуревич Виктор Савельевич – ORCID 0000-0002-6815-444X; Горнякова Наталья Бадриевна – ORCID 0000-0003-2382-8727; Журавлева М.В. – ORCID 0000-0002-9198-8661; Зырянов Сергей Кенсариневич – ORCID: 0000-0002-6348-6867; Космачева Елена Дмитриевна – ORCID 0000-0001-8600-0199; Ряженев В.В. – ORCID 0000-0002-1278-5883 Шальнова Светлана Анатольевна – ORCID 0000-0003-2087-6483; Фролов Максим Юрьевич – ORCID: 0000-0002-0389-560X; Ежов Марат Владиславович – ORCID 0000-0002-1518-6552. Актуальные вопросы повышения доступности инновационной терапии и организации медицинской помощи пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Совет Экспертов. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;4(49):54–61. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0006.

## Абстракт

В заключении Совета Экспертов рассматривается возможность принципиально нового влияния на развитие и прогрессирование атеросклероза с использованием нового гиполипидемического препарата двухцепочечной малой интерферирующей рибонуклеиновой кислоты (миРНК), Инклизиран. Обсуждается актуальность проблемы борьбы с атеросклерозом, достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), возможности гиполипидемической терапии. Описан механизм действия Инклизирана, представлены результаты основных клинических исследований с этим препаратом программы ORION. Рассматриваются клинические

рекомендации, в которые включён Инклисиран. Обсуждается вопрос о радикально новой возможности влияния на сердечно-сосудистую смертность в Российской Федерации.

**Ключевые слова:** Инклисиран, малая интерферирующая РНК, атеросклероз, дислипидемия, достижение целевого уровня ХС ЛНП

### Abstract

In the conclusion of the Advisory Board, the possibility of a fundamentally new effect on the development and progression of atherosclerosis using a new lipid-lowering drug with small interfering RNA Inclisiran is considered. The relevance of the problem of atherosclerosis, achieving the target level of LDL cholesterol, and the possibility of lipid-lowering therapy are considered. The mechanism of action of Inclisiran is described, the results of the main clinical studies with this drug (ORION program) are presented. Clinical guidelines that include Inclisiran are considered. The issue of a radically new possibility of influencing cardiovascular mortality in the Russian Federation is discussed.

**Keywords:** Inclisiran, small interfering RNA, atherosclerosis, dyslipidemia, achievement of target levels of LDL-C

Сердечно-сосудистая патология атеросклеротического генеза занимает первое место по заболеваемости и смертности населения в большинстве стран. Основным фактором, который приводит к такой ситуации и переводит ее в разряд важнейших социальных проблем, является атеросклероз. В свою очередь тремя составляющими атеросклероза следует считать дислипидемию, повреждение эндотелия и воспаление. Именно эти три фактора запускают процесс формирования атеросклеротической бляшки. Дислипидемия в соответствии с Проектом Российских клинических рекомендаций: «Нарушения липидного обмена», 2022 г. — это состояние, когда концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы, могут быть вызваны как приобретенными (вторичными), так и наследственными (первичными) причинами [1]. Также в рекомендациях отмечено, что липидная теория атеросклероза предполагает пусковым моментом в его развитии инфильтрацию интимы и субэндотелия липидами и липопротеидами. По мере накопления липидов в сердцевине бляшки, происходит увеличение ее размеров, в результате чего фиброзная покрышка бляшки под действием специфических энзимов (эластаз, металлопротеиназ) истончается и при определенных условиях (повышение артериального давления, значительная физическая нагрузка) разрывается. Разрыв сопровождается активацией каскада коагуляции крови, агрегации тромбоцитов с образованием тромба, блокирующего просвет сосуда. Клинически этот процесс проявляется, в зависимости от локализации, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда (ИМ), инсультом [1].

Нарушения липидного обмена нельзя считать проблемой отдельных пациентов. Это проблема социальная, которая приобрела характер пандемии. Требуется ответить на вопрос, а какой уровень общего холестерина можно считать нормальным. Антропологические и исторические данные показали, что почти 10000 лет назад наши предки охот-

ники-собиратели, которые в основном зависели от диеты диких животных, которая состояла из орехов, фруктов, овощей и мяса диких животных, не имели сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза, так как уровень их холестерина (ХС) составлял 1,3-2,0 ммоль/л [2]. Аграрная революция привела к зависимости людей от обработанной пищи, рафинированного сахара и углеводов. Даже мясо, употребляемое сегодня, получают от животных, которых кормят обработанными зернами и кукурузой, что вызывает дефицит омега-3 жирных кислот [2].

В настоящее время влиять на процесс атеросклероза можно воздействуя именно на дислипидемию. Конечно, опосредованно требуется воздействовать на две другие составляющие, то есть, на воспаление (включая лечение инсулинорезистентности, ожирение) и повреждение эндотелия (отказ от курения, лечение артериальной гипертонии, сахарного диабета). Проводятся попытки непосредственного влияния на воспаление с использованием канакиумаба [3] и колхицина [4]. Однако в реальную клиническую практику данные методы не вошли.

Важнейшим показателем влияния на прогрессирование атеросклероза является достижение целевых уровней (ЦУ) ХС ЛНП. В проекте Российских клинических рекомендаций: «Нарушение липидного обмена», 2022 г. [1] выделяют 4 категории риска, в соответствии с которыми требуется достигнуть определённого уровня ХС ЛНП, таблица 1.

Необходимость достижения ЦУ ХС ЛНП доказана в многочисленных исследованиях, снижение концентрации данного показателя на 1 ммоль/л снижает риск развития инфаркта миокарда на 23%, инфаркта миокарда и инсульта на 21% [5]. Имеется прямая корреляция между концентрацией ХС ЛНП и фатальными, а также нефатальными сердечно-сосудистыми исходами. В арсенале врача имеются 3 группы препаратов, влияющих на уровень ХС ЛНП. Это препараты, частично блокирующие синтез холестерина в гепатоцитах —

**Таблица 1.** Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска

Параметр	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ОХС, ммоль/л	Рекомендовано измерение для расчета риска по SCORE			
ХС ЛНП, ммоль / л	< 3,0	<2,6	<1,8*	<1,4*
ХС ЛВП, ммоль / л	мужчины > 1,0; женщины > 1,2			
ТГ, ммоль / л	<1,7			
Лп(а), мг/дл	<50		<30	

Примечания: \* и снижение ХС ЛНП>50%; ОХС – общий холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; Лп(а) – липопротеид(а).

статины и бемпедоевая кислота. Это блокаторы всасывания как экзогенного, так и эндогенного холестерина в кишечнике – эзетимиб. И это относительно новый класс моноклональных человеческих антител к пробелку PCSK9 (пропротеин субтилизин кексин подобная конвертаза 9-го типа), к которому относятся алирокумаб и эволокумаб. PCSK9 является пробелком, вырабатываемом в гепатоцитах, который выходит на их поверхность и связывается с рецепторами к ЛНП, что приводит к их последующему разрушению в лизосомах. Влияние эволокумаба и алирокумаба на твердые конечные точки доказано в исследованиях FOURIER и ODYSSEY OUTCOME [6, 7]. Частично был решен вопрос достижения ЦУ ХС ЛНП. Действительно, статины в максимальных дозах снижают уровень ХС ЛНП на 50%, в комбинации с эзетимибом на 65%, а в комбинации с эзетимибом и ингибиторами PCSK9 на 85% [1]. На первый взгляд, этого достаточно в большинстве клинических ситуаций.

Однако давайте обратимся к двум крупным исследованиям для того, чтобы выяснить, как часто в реальной клинической практике не достигаются ЦУ ХС ЛНП.

В исследовании DA VINCI была изучена липид-снижающая терапия и достижение ЦУ ХС ЛНП в соответствии с рекомендациями по дислипидемии ESC/EAS 2016. Достижение ЦУ ХС ЛНП было крайне низким [8], однако в обновленном руководстве по дислипидемии ESC/EAS 2019 рекомендуется достигать еще более низкие ЦУ ХС ЛНП для всех категорий риска [9]. В исследование DA VINCI включено 5888 пациентов, получающих липид-снижающую терапию в клиниках первичной (n = 3000) и вторичной (2888) профилактики в 18 европейских странах. Пациенты были зарегистрированы для однократного посещения с июня 2017 г. по ноябрь 2018 г. Количество пациентов, включенных в каждом центре, было ограничено, чтобы обеспечить общее соотношение примерно 1:1. Были включены центры медицинской помощи, специализирующиеся на коронарных, периферических сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях. Пациенты с этими проявлениями болезни включались в общее соотношение 1: 2: 2 соответственно.

В целом небольшое количество пациентов достигли ЦУ ХС ЛНП согласно рекомендациям 2019 и 2016 года (33% против 54%). Среди пациентов очень высокого риска, получающих монотерапию статинами, достижение ЦУ ХС ЛНП составило 14%, 16% и 22% у тех, кто получал статины низкой, средней и высокой интенсивности, соответственно. В целом 37% пациентов, получавших комбинированную терапию эзетимибом, и 57% пациентов, получавших комбинированную терапию ингибитором PCSK9, достигли ЦУ ХС ЛНП, основанном на оценке СС риска. Среди пациентов очень высокого риска с установленным атеросклеротическим ССЗ 39% достигли ЦУ ESC/EAS 2016, а именно ХС ЛНП <1,8 ммоль/л. Среди пациентов с установленным атеросклеротическим ССЗ 18% достигли целей терапии для очень высокого риска ESC/EAS 2019: ХС ЛНП <1,4 ммоль/л. Даже среди пациентов, получавших постоянную липид-снижающую терапию, уровни ХС ЛНП оставались выше 2,0 ммоль/л. Исследование DA VINCI показало, что сохраняются пробелы между утвержденными рекомендациями ESC/EAS и клинической практикой по липидному контролю. Только 54% пациентов достигли ЦУ, основанного на оценке риска, на 2016 год, а 33% пациентов достигли своей цели, основанной на оценке риска, на 2019 год. Кроме того, в целом только 18% пациентов очень высокого риска достигли цели ESC/EAS 2019 ХС ЛНП <1,4 ммоль /л. Достижение ЦУ было выше среди лиц более низкого риска ССЗ и ниже среди лиц высокого риска. Монотерапия статинами умеренной интенсивности использовалась чаще всего во всех группах риска, включая пациентов из группы высокого риска. Использование комбинированной терапии (например, эзетимиб и ингибиторы PCSK9) у пациентов очень высокого риска было очень низким. Даже при оптимизированном использовании статинов преобладающий разрыв между рекомендованными в руководствах ЦУ ХС ЛНП в клинической практике потребует более широкого использования комбинированной терапии для пациентов из группы высокого риска. Более того, исследование DA VINCI установило, что внедрение рекомендаций ESC/EAS 2019 потребует изменения практики, особенно среди пациентов

очень высокого риска с достижением ЦУ ХС ЛНП <1,4 ммоль/л.

Другой работой является исследование SANTORINI, которая показала, что для оценки сердечно-сосудистого риска 51,3% врачей используют рекомендации ESC/EAS, 33,5% врачей используют свой клинический опыт, 10,4% врачей используют рекомендации своей страны. Исходно 18,6% пациентов не получали липид-снижающую терапию. Большинство пациентов (54,1%) липид-снижающую терапию получали, включая 51,1% статины, 1,4% эзетимиб, 1,2% ингибиторы PCSK9 и 0,5% другую липид-снижающую терапию. Комбинированную терапию получали 27,3% пациентов: статин + эзетимиб 17,1%, таблетки + ингибиторы PCSK9 4,1%, другие комбинации 6,1% [10].

Из вышеуказанных работ видно, что несмотря на появление новых классов гиполипидемических препаратов, продолжающейся информационной работы, повышение приверженности к гиполипидемической терапии, процент достижения целевых уровней показателей липидного профиля остается крайне низким. С этим могут быть связаны несколько факторов: назначение не оптимальных доз статинов, терапевтическая инертность и затягивание с назначением комбинированной терапии, вариабельность терапии, отказ пациента от приема гиполипидемических препаратов, снижение их дозы, невозможность достижения ЦУ ХС ЛНП с использованием только пероральных препаратов и сохраняющаяся низкая приверженность.

По крайней мере ситуацию с низкой приверженностью пациентов к лечению могли бы изменить ингибиторы PCSK9, однако режим дозирования (1 раз в 2 недели или в месяц) и высокая стоимость делает данный класс препаратов малодоступным

в социальном плане. Выходом из создавшейся ситуации в глобальной социально-экономической плоскости может быть создание препарата, кратность введения которого была бы радикально более низкой, а гиполипидемический эффект был бы эквивалентен эффекту моноклональных антител.

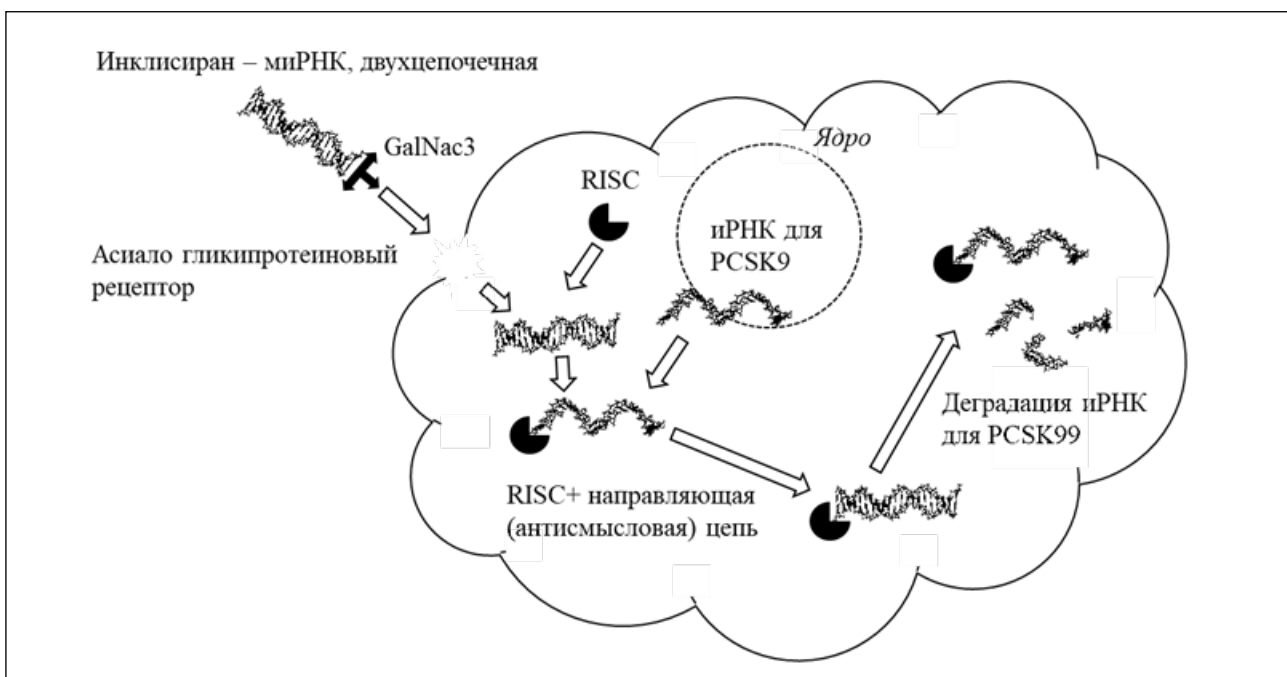
Таким препаратом является Инклисиран, зарегистрированный в Российской Федерации в 2022 г. Его принципиальными преимуществами являются – снижение ХС ЛНП на 50% и кратность введения 2 раза в год. Инклисиран является малой интерферирующей РНК (миРНК).

Механизм действия миРНК Инклисирана радикально отличается от других гиполипидемических препаратов. Он позволяет влиять на протеогеномику, блокируя синтез PCSK9. Таким образом, устраняется несоответствие между геномом человека и его образом жизни. Инклисиран представляет собой миРНК, а именно двухцепочечную малую интерферирующую РНК, состоящую из направляющей и несущей цепочек и GalNac3 (N-ацетил галактозамин). С помощью GalNac3 Инклисиран связывается с асиалогликопротеиновым рецептором и попадает в гепатоцит. В гепатоците GalNac3 отделяется и разрушается в дальнейшем. Инклисиран связывается с комплексом RISC (РНК индуцированный комплекс подавления). Образуется комплекс RISC+ направляющая (антисмысловая) цепь. Направляющая цепь направляет RISC к таргетной матричной РНК (мРНК), ответственной за синтез PCSK9 [11]. В результате RISC «разрезает» мРНК, что предотвращает дальнейший процесс транскрипции и PCSK9 не синтезируется, рисунок 1.

Таким образом Инклисиран:

- 1) Действует внутри гепатоцита;
- 2) В крови его циркуляция составляет только 24 ч,

**Рисунок 1.** Механизм действия Инклисирана (модифицировано И.В. Сергиенко)



следы обнаруживаются на протяжении 48 часов;  
 3) Не входит в ядро клетки;  
 4) Действует крайне избирательно, инактивируя таргетную определенную мРНК;  
 5) Продолжительность действия после однократного введения составляет более 6 месяцев.

### Эффективность и безопасность

Инклизирана изучены в исследованиях программы ORION. Наиболее значимыми клиническими составляющими программы являются исследования ORION-9 [11, 12], ORION-10 [11] и ORION-11 [12].

В исследовании ORION-9 изучено влияние Инклизирана на пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (геСГХС) и уровнем ХС ЛНП  $\geq 2,6$  ммоль/л (100 мг/дл). В исследовании ORION-10 изучено влияние Инклизирана на пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза, критерием включения был уровень ХС ЛНП  $\geq 1,8$  ммоль/л (70 мг/дл). В исследовании ORION-11 к пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза добавили эквивалент этих заболеваний – сахарный диабет 2 типа, СГХС, заболевания периферических артерий, для включения уровень ХС ЛНП должен был быть  $\geq 1,8$  ммоль/л (70 мг/дл) при атеросклеротические ССЗ или  $\geq 2,6$  ммоль/л (100 мг/дл) при заболеваниях, эквивалентных по риску. Общими критериями включения были: возраст от 18 лет и старше, уровень триглицеридов натощак  $< 4,5$  ммоль/л при скрининге, исходное применение статинов в максимально переносимой дозе или документально подтвержденная непереносимость статинов (допускалось применение эзетимиба в добавлении к статинотерапии). В исходных демографических данных пациентов, включенных в эти три исследования, характерным являлось – превалирование мужчин (67%), средний возраст 64 года, уровень ХС ЛНП 2,9 ммоль/л. Статины исходно принимали 92% больных, из них 74% получали их в режиме высокой интенсивно-

сти. Эзетимиб получали 14% включенных. У 38% больных имелся СД 2, у 19% – СГХС. Доля больных с ССЗ атеросклеротического генеза составила 85%.

Инклизиран вводился подкожно в дозе 300 мг исходно, через 90 дней, через 270 дней и далее 1 раз в 6 месяцев.

Первичными конечными точками были – процентное изменение уровня ХС ЛНП от исходного уровня до 510-го дня и скорректированное по времени процентное изменение уровня ХС ЛНП по сравнению с исходным уровнем в период с 90-го по 540-й день. Конечные вторичные точки: абсолютное изменение уровня ХС ЛНП от исходного уровня до 510-го дня; скорректированное по времени абсолютное изменение уровня ХС ЛНП по сравнению с исходным уровнем в период с 90-го по 540-й день; процентное изменение уровня PCSK9, ОХ, апоВ и ХС не-ЛВП на 510-й день относительно исходного уровня; профиль безопасности и переносимости инклизирана, оцениваемый по нежелательным явлениям; основным показателям жизнедеятельности и лабораторным показателям.

По результатам исследования ORION-10 разность между группами лечения через 17 месяцев в уровне ХС ЛНП составила 52% (эффективное снижение ХС ЛНП),  $p < 0,0001$ . Разность между группами лечения после 3 месяцев и до 18-го месяца составила 54% (стойкое снижение ХС ЛНП).

Данные ORION-11 продемонстрировали, что разность между группами лечения через 17 месяцев в уровне ХС ЛНП составила 50% (эффективное снижение ХС ЛНП),  $p < 0,0001$ . Разность между группами лечения после 3 месяцев и до 18-го месяца составила 49% (стойкое снижение ХС ЛНП).

ЦУ ХС ЛНП  $< 1,8$  ммоль/л достигли 87% пациентов на каждом визите после исходного и 68% через 17 месяцев. Ранее проводимая терапия, включая статинотерапию и эзетимиб не влияла на эти показатели. Следует отметить, что в популяционных исследованиях таких показателей при проведении гиполипидемической терапии достигали лишь 20% пациентов. В таблице 2 приводится сравнение

**Таблица 2.** Достижение ЦУ ХС ЛНП у пациентов различных категорий СС риска на терапии Инклизираном и на другой гиполипидемической терапии [13]

СС риск	ЦУ ХС ЛНП, ммоль/л	ГЛТ* % пациентов, достигших ЦУ	Инклизиран % пациентов, достигших ЦУ
Низкий	$< 2,6$	45%	80%
Высокий	$< 1,8$	12%	68%
Очень высокий/ экстремальный	$< 1,4$	2%	52%
-	$< 0,7$	0,3%	14%

Примечание: \* ГЛТ – другая гиполипидемическая терапия (не Инклизиран).

достижения ЦУ ХС ЛНП у пациентов различных категорий СС риска на терапии Инклизиром и на другой гиполипидемической терапии.

В среднем влияние Инклизиром на показатели липидного профиля составляет: снижение ХС ЛНП 51%, ХС не-ЛВП 45%, апоВ 41%, общий ХС 37%, триглицериды 10% [14].

Важнейшим вопросом доказательной базы является влияние Инклизиром на твёрдые конечные точки. Хотя исследования, посвящённые данному вопросу, закончатся в 2024 году, уже сейчас можно получить информацию на основании метаанализа. Метаанализ исследований ORION-9-11 показал, что Инклизиром снижает такие исходы как сердечно-сосудистая смерть и случаи остановки сердца, нефатальный ИМ или инсульт на 24% [15]. В исследованиях ORION-9-11 не было задачи оценить влияние Инклизиром на риск сердечно-сосудистых событий. Мета-анализ еще раз подтвердил очень хорошую переносимость препарата. Кроме того, было показано, что связь между снижением концентрации ХС ЛНП и снижением риска сердечно-сосудистых событий в результате лечения инклизиром аналогична взаимосвязи между снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний и изменением концентрации ХС ЛНП для алирокумаба и эволокумаба. Конечно, только результаты исследования ORION-4 с включением около 15000 больных (NCT03705234. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234?term=ORION-4&draw=2&rank=1>), которые ожидаются к концу 2024 года, дадут ответ на данный вопрос [15, 16].

### Нежелательные явления

Нежелательные явления встречались у 77% пациентов в группе Инклизиром и у 77% в группе сравнения (достоверных различий нет). Частота регистрируемых нежелательных явлений, включая серьезные, возникших в ходе лечения, в целом были схожими между группами применения инклизиром и плацебо, за исключением реакций в месте введения, которых на 3% чаще отмечали в группе изучаемого препарата [13, 14]. Наиболее частыми были локальные проявления в месте введения препарата, к которым относились – покраснение и гиперпигментация. Также наблюдались – мышечная боль, головная боль, кашель, боли в спине, назофарингит и икота [14].

Ни один из пациентов, участвовавших в РКИ по оценке эффективности и безопасности Инклизиром, не прекратил терапию из-за нежелательных явлений. До сих пор не наблюдалось никаких симптомов активации иммунной системы, и не было влияния на протромботическую активность. Развитие миРНК-индуцированной периферической нейропатии, которая может быть после введения миРНК, не наблюдалось ни в одном из исследований. Доказано, что Инклизиром безопасен для пациентов с нарушением функции почек, поэтому

коррекции дозы для таких пациентов не требуется.

Исследование ORION-6 показало, что у пациентов с лёгкой и умеренной печёночной недостаточностью использование Инклизиром безопасно и коррекция дозы не требуется [17]. Также у пациентов с нарушением функции почек не требуется коррекция дозы Инклизиром по результатам ORION-7. Проводилось однократное исследование нарушения функции почек у пациентов с нормальной функцией почек или легкой, умеренной или тяжелой почечной недостаточностью при применении однократной дозы 300 мг Инклизиром (N=31). Через 48 часов после введения дозы Инклизиром не обнаруживался в плазме крови ни в одной из групп, оцениваемых по функции почек [18].

### Включение Инклизиром в клинические рекомендации

В 2021 г Инклизиром включён в рекомендации NICE. В Summary of National Guidance for Lipid Management for Primary and Secondary Prevention of CVD, где говорится, что бемпедоевая кислота/эзетимиб и Инклизиром могут быть использованы в первичной профилактике и не требуют назначения только липидологами. Отмечено, что Инклизиром рекомендуется в качестве варианта лечения первичной гиперхолестеринемии (гетерозиготной семейной и несемейной) или смешанной дислипидемии в качестве дополнения к диете у взрослых. Рекомендуется назначать Инклизиром при наличии в анамнезе любого из следующих ССЗ: острый коронарный синдром (например, инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, требующая госпитализации); процедуры коронарной или другой артериальной реваскуляризации; ИБС; ишемический инсульт или заболевания периферических артерий [19].

В 2021 г. Инклизиром включен в польские рекомендации по дислипидемии. С классом доказанности IIb отмечено, что Инклизиром может быть назначен пациентам с ССЗ атеросклеротического генеза и/или СГХС, не достигших ЦУ ХС ЛНП на максимально переносимой дозе статинов. Инклизиром может быть назначен пациентам с непереносимостью любой дозы статинов. Инклизиром может быть назначен с целью первичной или вторичной профилактики пациентам высокого или очень высокого риска ССО, не приверженных к гиполипидемической терапии [20].

Терапия Инклизиром включена и в Ближневосточные рекомендации 2021 г. В них говорится, что альтернативным подходом к снижению уровня PCSK9 является введение миРНК. Инклизиром представляет собой синтетическую миРНК длительного действия, которая ингибирует синтез PCSK9 путем расщепления молекул матричной РНК, ответственных за кодирование PCSK9, что впоследствии приводит к снижению уровня

PCSK9. В исследованиях ORION-10 и ORION-11 сравнивали влияние многократных инъекций инклизирана с плацебо на пациентов, получающих максимально переносимую терапию статинами, что привело к снижению ХС ЛНП 52,3% (ORION-10) и 49,9% (ORION-11). Хотя исследования продолжаются, Комитет по лекарственным препаратам для человека (CHMP) ЕМА выдал разрешение на применение Инклизирана для лечения взрослых с гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией, что является первым шагом к одобрению ЕМА. Совсем недавно Инклизиран был разрешен для использования в нескольких странах Персидского залива (<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.022>).

Важное место Инклизиран занял в проекте Российских клинических рекомендаций: «Нарушение липидного обмена», 2022 г. [1]. Отмечено, что к средствам, корригирующим дислипидемию, относятся ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, эзетимиб, алирокумаб, эволокумаб, Инклизиран, фибраты, этиловые эфиры омега-3 жирных кислот. Инклизиран — это химически модифицированная двухцепочечная малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (siRNA). В гепатоцитах Инклизиран использует механизм РНК-интерференции, чтобы нацелиться на матричную РНК PCSK9 и запустить процесс ее деградации, тем самым увеличивая рециркуляцию и экспрессию рецепторов ЛНП, с последующим увеличением его захвата и уменьшением уровня ХС ЛНП в крови. Инклизиран вводится подкожно два раза в год. Инклизиран рекомендован в следующих ситуациях:

- 1) У пациентов с очень высоким риском и не достижением ЦУ ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статинов в комбинации с эзетимибом рекомендовано добавить алирокумаб, эволокумаб или Инклизиран с целью вторичной профилактики ССЗ;
- 2) В случае значительного повышения уровня ХС ЛНП у больных экстремального или очень высокого риска (выше 5,0 ммоль/л), рассмотреть возможность инициального назначения статинов, эзетимиба и ингибиторов PCSK9 алирокумаба, эволокумаба или Инклизирана;
- 3) При недостаточной приверженности пациентов, которая сказывается на результатах лечения и достижении ЦУ ХС ЛНП, Инклизиран имеет преимущество в виду особенностей режима дозирования (п/к инъекции 2 раза в год) — класс/уровень доказательности IC;
- 4) Пациентам с непереносимостью любой дозы статинов, которые на фоне приема эзетимиба не достигли ЦУ ХС ЛНП, рекомендовано добавление к терапии алирокумаба, эволокумаба или Инклизирана;
- 5) В случае значительного повышения уровня ХС ЛНП у больных экстремального или очень высокого риска (выше 5,0 ммоль/л),

рассмотреть возможность инициального назначения статинов, эзетимиба и ингибиторов PCSK9 алирокумаба, эволокумаба или Инклизирана.

Появление нового гиполипидемического препарата миРНК Инклизирана даёт потенциальную возможность влиять на уровень ХС ЛНП в Российской популяции. Уникальный режим дозирования позволяет перевести приверженность к терапии на принципиально новый уровень. Неидеальная приверженность назначенному режиму гиполипидемического лечения приводит к недостаточному снижению уровня ХС ЛНП. Препараты, облегчающие поддержание долгосрочной приверженности назначенному режиму лечения, способны уменьшить воздействие повышенного уровня ХС ЛНП и улучшить здоровье популяции [21]. По расчетам Национальной службы здравоохранения (NHS) Англии, терапия Инклизираном 300 000 пациентов может предотвратить 55 000 инфарктов миокарда и ишемических инсультов, а также сберечь 30 000 жизней в течение следующих 10 лет.

Как всегда, при использовании нового инновационного препарата есть вопросы, которые требуют уточнения. В отношении Инклизирана основными обсуждаемыми вопросами являются:

- 1) Может ли Инклизиран снижать СС и общую смертность? Ответы будут после завершения ORION-4 и ORION-5, в которых оценивается влияние на СС исходы у взрослых с атеросклеротическим ССЗ и у взрослых с гоСГХС [21];
- 2) Достаточно ли безопасен Инклизиран для использования у молодых пациентов с первичной ГХС. Исследования ORION-13 и ORION-16 оценят краткосрочную эффективность Инклизирана у подростков в возрасте от 12 до 17 лет с гоСГХС и геСГХС [21];
- 3) Является ли кратность введения 2 раза в год достоинством или недостатком? — кратность 2 раза в год? Побочные эффекты будет сложно устранить. Активность Инклизирана сохраняется в течение 6 месяцев без возможности вмешаться.

## Заключение

Включение Инклизирана в проект Российских клинических рекомендаций: «Нарушения липидного обмена», 2022 г. позволит добиваться достижения ЦУ ЛНП у большего количества больных, особенно у больных категории очень высокого и экстремального риска. Возможно исходно Инклизираном можно будет обеспечивать только пациентов экстремального риска и пациентов, перенесших инфаркт миокарда или инсульт при не достижении ими ЦУ ХС ЛНП на фоне максимально переносимой пероральной гиполипидемической терапии с последующим распространением обеспечения Инклизираном пациентов и других групп сердечно-сосудистого риска. Широкое внедрение Инклизирана в практику лечения пациентов со значительным нарушением липидного обмена

позволит на принципиально новом уровне влиять на приверженность гипополипидемической терапии, прогрессирование атеросклероза, а значит снизить заболеваемость и смертность от ССЗ.

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

## Список литературы / References

1. Проект Российских рекомендаций по нарушениям липидного обмена, год утверждения 2022, код по МКБ 10: E78.0/ E78.1/ E78.2/ E78.3/ E78.4 Возрастная группа: взрослые
2. Bandyopadhyay D., Qureshi A., Ghosh S., et al. Safety and Efficacy of Extremely Low LDL-Cholesterol Levels and Its Prospects in Hyperlipidemia Management *J Lipids*. 2018; 2018: 8598054
3. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T.M. et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease *N Engl J Med* 2017; 377:1119-1131
4. Hennessy T.b., Sob L., Bowman M., Kurup R., Schultz C., Patel S., Hillis G.S. The Low Dose Colchicine after Myocardial Infarction (LoDoCo-MI) study: A pilot randomized placebo controlled trial of colchicine following acute myocardial infarction *Am Heart J* 2019 Sep;215:62-69.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.
6. Sabatine M.S., et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial *Am Heart J*. 2016;173:94-101.
7. Ray K.K. et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Aug;7(8):618-628.
8. Ray KK, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Sep 20;28(11):1279-1289.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188.
10. Ray K.K. et al. Evaluation of contemporary treatment of high- and very high-risk patients for the prevention of cardiovascular events in Europe - Methodology and rationale for the multinational observational SANTORINI study. *Atherosclerosis Plus* Volume 43, September 2021, Pages 24-30
11. Raal FJ, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1520-1530. Ray KK, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519.
12. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519.
13. Wright RS, et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar 9;77(9):1182-1193.
14. Mer ep I, Fri i N, Striki D, Reiner . Advantages and Disadvantages of Inclisiran: A Small Interfering Ribonucleic Acid Molecule Targeting PCSK9-A Narrative Review. *Cardiovasc Ther*. 2022 Feb 10;2022:8129513.
15. Khan S.A, Naz A., Masoo M.Q., et al. Meta-analysis of inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2020; 134: 69-73
16. Cordero A., Santos-Gallego C.G., Facila L., et al. Estimation of the major cardiovascular events prevention with Inclisiran. *Atherosclerosis* 2020; 313: 76-80
17. Kallend D. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inclisiran, a small interfering RNA therapy, in patients with hepatic impairment. *Journal of Clinical Lipidology* 2022
18. Wright RS, Collins MG, et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clin Proc*. 2020 Jan;95(1):77-89.
19. Lipid modification therapy for preventing cardiovascular disease. NICE 2022 <http://pathways.nice.org.uk/pathways/cardiovascular-disease-prevention>
20. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021; *Arch Med Sci* 2021; 6:1148-1547
21. Brandts J, Ray KK. Low Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Strategies and Population Health: Time to Move to a Cumulative Exposure Model. *Circulation*. 2020 Mar 17;141(11):873-876.