

## Иновационная гиполипидемическая терапия: собственный опыт применения инклисирана

Ирина Владимировна Лекарева , Анна Львовна Емельянова, Аида Руфатовна Бабаева

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

**Аннотация.** Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является приоритетным направлением современной медицины и здравоохранения. Среди традиционных факторов риска особое место занимает дислипидемия, коррекция которой существенно улучшает прогноз и снижает риск сердечно-сосудистых событий. Современная парадигма коррекции дислипидемии предполагает применение высокоинтенсивной терапии статинами, а при их неэффективности – комбинированной гиполипидемической терапии с включением инновационных препаратов, блокирующих активность либо продукцию специфического белка PCSK9, от уровня которого зависит деградация проатерогенных липидов. В настоящее время арсенал гиполипидемических средств пополнился препаратом «Инклисиран», представляющим собой модифицированную интерферирующую РНК (ми-РНК), нацеленную на матричную РНК PCSK9. Результатами клинических испытаний была доказана высокая эффективность и безопасность инклисирана, а также возможность его применения у пациентов с плохой переносимостью статинов. В статье представлено клиническое наблюдение применения инклисирана в составе комбинированной гиполипидемической терапии для вторичной профилактики у коморбидного пациента очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) с непереносимостью статинов. Показано, что интенсификация гиполипидемической терапии с помощью инклисирана позволила быстро снизить уровень ХС-ЛПНП (>50 % от исходного) и избежать нежелательных явлений, связанных с приемом статинов.

**Ключевые слова:** дислипидемия, гиполипидемическая терапия, статины, инклисиран

ORIGINAL RESEARCHES

Short communications

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-2-148-151>

## Innovative lipid-lowering therapy: personal experience of using Inclisiran

Irina V. Lekareva , Anna L. Emelyanova, Aida R. Babaeva

Volgograd State Medical University Volgograd, Russia

**Abstract.** Prevention of cardiovascular diseases (CVD) is a priority area of modern medicine and healthcare. Dyslipidemia occupies a special place among traditional risk factors, the correction of which significantly improves the prognosis and reduces the risk of cardiovascular events. The modern paradigm of dyslipidemia correction involves the use of high-intensity statin therapy, and if they are ineffective, combined lipid-lowering therapy with the inclusion of innovative drugs that block the activity or production of a specific PCSK9 protein, the level of which affects the degradation of proatherogenic lipids. Currently, the arsenal of lipid-lowering drugs has been replenished with the drug inclisiran, which is a modified interfering RNA (mi-RNA) targeted at the PCSK9 messenger RNA. The results of clinical trials have proven the high efficacy and safety of inclisiran, as well as the possibility of its use in patients with poor tolerance. The article presents a clinical observation of the use of inclisiran as part of combined lipid-lowering therapy for secondary prevention in a comorbid patient with very high cardiovascular risk (CVD) and statin intolerance. It was shown that the intensification of lipid-lowering therapy with the help of inclisiran made it possible to quickly reduce the level of LDL-C (>50 % of baseline) and avoid adverse events associated with taking statins.

**Keywords:** dyslipidemia, lipid-lowering therapy, statins, inclisiran

Дислипидемия является одним из наиболее значимых модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Действующие российские и международные клинические рекомендации по ведению пациентов с дислипидемией весьма конкретно определяют позиции по коррекции нарушенного липидного обмена как в общей популяции, так и в отдельных клинических ситуациях [1]. Ключевые положения этих рекомендаций формулируют современную стратегию ведения пациентов как производное

двух факторов: категории сердечно-сосудистого риска (ССР) и исходного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Цели лечения также определяются категорией ССР: чем выше риск, тем ниже целевой уровень проатерогенных фракций липидов, прежде всего, ХС-ЛПНП. При этом независимо от степени ССР в качестве гиполипидемической терапии первой линии должны применяться статины в максимальной переносимой дозе. Обязательным условием профилактики ССР является достижение целевых

значений ХС-ЛПНП, что зачастую требует интенсификации липидснижающей терапии. К традиционным схемам интенсифицированной гиполипидемической терапии относится комбинация целевых доз статинов с эзетимибом и/или фибратами. Наряду с этим в настоящее время появились инновационные препараты для коррекции дислипидемии, которые показаны в случае недостаточного ответа на традиционную терапию у пациентов очень высокого и высокого ССР.

Как показывает клиническая практика, у 5215 % пациентов развивается непереносимость статинов, которая может проявляться в виде ряда нежелательных явлений, наиболее значимыми из которых являются статинотоксическая миопатия и гепатотоксические эффекты [2]. При этом риск развития миопатии возрастает при одновременном применении статинов и фибратов, которые потенцируют гиполипидемическое действие статинов.

У пациентов очень высокого и высокого ССР прекращение приема статинов увеличивает вероятность повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 20–30 %. [3]. После отмены статинов уровень ЛПНП, как правило, возвращается к исходным значениям, что ускоряет прогрессирование атеросклероза. Согласно обновленным рекомендациям по коррекции дислипидемии целевой уровень ХС-ЛПНП <1,4 ммоль/л критически важен для предотвращения осложнений у пациентов очень высокого ССР.

Как отмечено выше, достижение индивидуальной цели является обязательным условием эффективной первичной и вторичной профилактики ССЗ. В связи с недостаточным ответом на традиционную терапию необходимо использовать альтернативные методы лечения с применением ингибиторов PCSK9. Механизм действия ингибиторов PCSK9 заключается в блокировании специфического белка PCSK9, снижающего скорость деградации проатерогенных фракций ЛПНП через активацию рецепторов к ЛПНП. Инновационным препаратом, регулирующим деградацию ЛПНП, является «Инклисиран» – химически модифицированная двухцепочечная малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК). В гепатоцитах инклисиран использует механизм РНК-интерференции, чтобы нацелиться на матричную РНК белка PCSK9 и запустить процесс ее деградации, тем самым увеличивая рециркуляцию и экспрессию рецепторов ЛПНП, с последующим увеличением захвата и уменьшением уровня ХС-ЛПНП в крови.

«Инклисиран» («Сибрава») – инъекционный препарат, который вводится подкожно 3 раза в первый год, а затем два раза в год. В группе клинических исследований ORION (A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease) была подтверждена долгосрочная гиполипидемическая эффективность инкли-

сирана у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ), а также у лиц с категорией ССР, эквивалентной СД 2-го типа, СГХС или 10-летнему риску ССО > 20 % по Фрамингемской шкале.

Было показано, что применение инклисирана приводит к снижению уровня ХС-ЛПНП у указанных категорий больных на 50–58 %, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [4]. Профиль безопасности инклисирана сопоставим с плацебо: не было получено данных о возникновении специфических серьезных нежелательных явлений, возникших в ходе лечения. В метаанализе по результатам трех рандомизированных клинических исследований было показано снижение частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 24 % (отношение рисков = 0,76; 95%-й доверительный интервал) [5].

Однако результаты клинических исследований не всегда совпадают с данными реальной клинической практики. В связи с этим практический интерес представляет собственный опыт применения инновационных препаратов с позиции оценки их эффективности и безопасности. В качестве подтверждения терапевтического эффекта препарата мы приводим собственное наблюдение по применению инклисирана у пациента категории очень высокого ССР с непереносимостью статинов.

Пациент М., 58 лет, поступил с жалобами на боли за грудиной при физической нагрузке (ходьба более 500 метров, подъем на 2 этаж), слабость, утомляемость, мышечные боли (миалгии) в области бедер и плеч, связанные с приемом статинов.

Анамнез заболевания: в 2022 году перенес острый инфаркт миокарда с последующим стентированием передней нисходящей артерии (ПНА). С этого времени принимал аторвастатин 40 мг сутки, но через 3 месяца терапии появились выраженные миалгии и увеличение печеночных ферментов –трансаминаз в 4 раза, что привело к отмене препарата. По рекомендации кардиолога в 2023 г. начал лечение розувастатином в дозе 20 мг сутки, но через 2 недели развились аналогичные симптомы, что потребовало снижения дозы этого препарата до 10 мг/сут. Пациенту был назначен эзетимиб 10 мг сутки, однако целевой уровень ЛПНП не достигнут. Обратился в клинику факультетской терапии для подбора альтернативной терапии.

Анамнез жизни: артериальная гипертензия с 2018 г., принимает амлодипин 5 мг сутки и периндоприл 5 мг сутки. Сахарный диабет 2-го типа с 2020 года, принимает метоформин 1000 мг сутки. Курил в течение 20 лет, прекратил курение в 2022 году после перенесенного инфаркта миокарда. Наследственность отягощена: отец умер в 60 лет от острого инфаркта миокарда, у матери пациента имеет место гиперхолестеринемия.

Общее состояние удовлетворительное. Рост 182 см. Вес 126 кг. ИМТ 38 кг/м<sup>2</sup> (ожирение 2-й степени). При осмотре кожные покровы чистые, обычной окраски и влажности. При пальпации мышц отмечалась незначительная болезненность в области бедер и плеч. Грудная клетка симметричная, перкуторный звук легочный, дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторно границы сердца расширены влево, аускультативно сердечные тоны ритмичные, приглушены, акцент 2 тона на аорте. АД – 120/80. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный. Отеков нет.

При лабораторном обследовании общий анализ крови и мочи – без патологии.

Липидный профиль от 25.10.2024. Общий холестерин – 6,5 ммоль/л. ЛПНП – 4,2 ммоль/л (целевой уровень <1,4 ммоль/л). ЛПВП – 1,0 ммоль/л. Триглицериды – 2,8 ммоль/л (целевой уровень <1,7 ммоль/л).

Биохимический анализ крови. Глюкоза плазмы 6,2 ммоль/л. Гликированный гемоглобин 5,8 %. АЛАТ – 45 Ед/л (N < 40). АСАТ – 50 Ед/л (N < 40). КФК – 250 Ед/л (N < 190).

Результаты инструментальных исследований. ЭКГ: синусовый ритм, признаки гипертрофии левого желудочка. ЭХО КГ: фракция выброса левого желудочка 50 %. Атеросклероз аорты. Уплотнение створок аортального, митрального клапана. Концентрическое ремоделирование левого желудочка. Систолическая функция сохранена. Зоны акинеза передней стенки левого желудочка.

Диагноз: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз 2022 г. Стенокардия напряжения ФК II. Гипертоническая болезнь III стадия, достигнутое целевое АД, риск 4. Сахарный диабет 2-го типа. Целевой HbA1c <7,0 %. Диабетическая макроангиопатия. Ожирение II степени. Непереносимость статинов.

Больному была проведена коррекция гиполипидемической терапии: полная отмена статина (розувастатина), продолжена терапия эзетимибом в дозе 10 мг/сут., назначен инклисиран в нагрузочной дозе 284 мг подкожно по схеме: инициация – 1, 3, 6-й месяц, поддерживающая терапия – 284 мг каждые 6 месяцев. Продолжено лечение антиагрегантом – ацетилсалициловая кислота 100 мг, антиангинальная терапия – бисопролол 5 мг/сут., антигипертензивная терапия – престанс (периндопил + амлодипин 10/10 мг) 1 раз в сутки.

Через 3 месяца после первой инъекции был проведен контроль ЛПНП, отмечено снижение ЛПНП до 1,8 ммоль/л. Была выполнена вторая инъекция инклисирана согласно схеме введения. Через 1 месяц после второй инъекции при мониторинге липидного профиля уровень ХС-ЛПНП составил 1,62 ммоль/л, уровень триглицеридов – 1,92 ммоль/л. АЛАТ – 32 Ед/л (N < 40), АСАТ – 28 Ед/л (N < 40), КФК – 174 Ед/л (N < 190).

Как следует из результатов мониторинга лабораторных данных, произошло существенное снижение уровня ХС-ЛПНП (более, чем на 50 % после первой инъекции препарата) с последующей положительной динамикой этого показателя, хотя он на момент контроля еще не достиг целевого значения. Наряду со снижением ХС-ЛПНП произошло уменьшение уровня триглицеридов, что может быть связано с влиянием немедикаментозного лечения, а также с продолженной терапией эзетимибом.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует объективные трудности ведения коморбидных пациентов с ИБС и дислипидемией. Наиболее частым препятствием к достижению целевых показателей контроля традиционных факторов риска наряду с низким комплаенсом пациентов является недостаточная эффективность и плохая переносимость стандартного лечения. У наблюдаемого нами пациента, относящегося к категории очень высокого ССР уже на основании верифицированной ИБС, перенесенного инфаркта миокарда и наличия интракоронарного стента, имеющего серьезную метаболическую коморбидность (СД 2-го типа, ожирение 2-й степени), наблюдалась характерная для такой клинической ситуации выраженная дислипидемия с высоким уровнем ХС-ЛПНП и триглицеридов. При этом традиционная терапия статинами была ограничена ввиду развития миопатии и нарушения функции печени.

С учетом категории кардиоваскулярного риска, непереносимости статинов (миалгии, повышенные КФК), недостижение целевого уровня ЛПНП на фоне приема эзетимиба было принято решение об интенсификации липидснижающей терапии с помощью препарата, влияющего на продукцию PCSK9. Инклисиран рассматривался нами как предпочтительная опция, так как он воздействует на ключевой патогенетический механизм проатерогенной дислипидемии: позволяет усилить процесс катаболизма и элиминации ЛПНП. Безусловным преимуществом препарата является его надежная безопасность и возможность применения у пациентов с нарушенной функцией печени. Схема введения, не требующая ежедневного приема, существенно улучшает приверженность к лечению, особенно у коморбидных больных, страдающих от полипрагмазии.

Приведенный пример иллюстрирует, что инклисиран может быть эффективной альтернативой для пациентов с непереносимостью статинов. Препарат не только снижает уровень ЛПНП до целевых значений, но и хорошо переносится пациентами, которые не могут принимать статины из-за их побочных эффектов.

Таким образом, традиционная гиполипидемическая терапия может быть дополнена современными препаратами таргетного действия, которые блокируют (моноклональные антитела), либо подавляя синтез

(м-РНК) белка PCSK9, значимо снижают уровень ХС-ЛПНП и позволяют достаточно быстро достигнуть целей лечения. Согласно рекомендациям ESC/EAS (2023), именно инклисиран включен в терапию второй линии для пациентов с непереносимостью статинов или не достигших целевого уровня ЛПНП [6]. Однако важно учитывать, что инклисиран (торговое наименование «Сибрава») – это дорогостоящий препарат, и его применение должно быть обосновано клинически. Врач также должен учитывать индивидуальные особенности пациента, включая его готовность к регулярным инъекциям.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и непереносимостью статинов инклисиран становится прорывным решением. Его пролонгированное действие и высокая безопасность не только улучшают приверженность к лечению, но и существенно снижают риск нежелательных явлений у коморбидных больных. Внедрение этого препарата в клиническую практику открывает новые возможности персонализированного подхода к коррекции кардиоваскулярного риска.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Информация об авторах

И.В. Лекарева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [✉ doctorlekareva@mail.ru](mailto:doctorlekareva@mail.ru)

А.Л. Емельянова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [alemelianova@yandex.ru](mailto:alemelianova@yandex.ru)

А.Р. Бабаева – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [arbabaeva@list.ru](mailto:arbabaeva@list.ru)

Статья поступила: в редакцию 20.02.2025; одобрена после рецензирования: 16.05.2025; принята к публикации: 19.05.2025.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

### Information about the authors

I.V. Lekareva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [✉ doctorlekareva@mail.ru](mailto:doctorlekareva@mail.ru)

A.L. Emelyanova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [alemelianova@yandex.ru](mailto:alemelianova@yandex.ru)

A.R. Babaeva – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [arbabaeva@list.ru](mailto:arbabaeva@list.ru)

The article was submitted 20.02.2025; approved after reviewing 16.05.2025; accepted for publication 19.05.2025.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 г. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471.

2. Storoes E.S., P.D. Thompson, Corsini A., Vladutiu G.D., Raal F.J., Ray K.K. et al. Statin – associated muscle symptoms. *European Heart Journal*. 2015;36 (17):1012–1022. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043.

3. Дядык А.И., Куглер Т.Е., Зборовский С.Р., Сулиман Ю.В. Статин-ассоциированные мышечные симптомы: эпидемиология, факторы риска, механизмы развития и лечебная тактика. *Кардиология*. 2019;59(5S):4–12. doi: 10.18087/cardio.2522.

4. Ray K.K., Wright R.S., Kallend D., Koenig W., Leiter L.A., Raal F.J. et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(16):1507–1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387.

5. Khan S.A., Naz A., Qamar Masood M., Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology*. 2020;134:69–73. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.018.

6. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. *European Heart Journal*. 2023;44(39):4043–4140. doi: 10/1093/eurheartj/ehad195.