

[https://doi.org/10.30702/ujcvs/24.32\(02\)/MM040-3337](https://doi.org/10.30702/ujcvs/24.32(02)/MM040-3337)
УДК 615.252.349.7:616.12-008.1

Марушко Є. Ю., канд. мед. наук, провідний наук. співробітник відділу кардіоваскулярної діабетології, зав. відділення кардіометаболічних захворювань, <https://orcid.org/0000-0002-0696-9926>

Маньковський Г. Б., канд. мед. наук, медичний директор, <https://orcid.org/0000-0003-4980-4571>

Левадська А. А., лікар-терапевт відділення кардіометаболічних захворювань, <https://orcid.org/0009-0006-2101-4673>

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ, Україна

Застосування інклісірану в пацієнтів дуже високого серцево-судинного ризику з дисліпідемією, резистентною до комбінації статинів з езетимібом

Резюме

Актуальність. Ускладнення системного атеросклерозу (інфаркт міокарда, ішемічний інсульт) є основними чинниками серед причин смертності та інвалідизації в сучасному світі. Актуальність цієї проблеми визначається її масштабами: кількість смертей від кардіоваскулярних захворювань поступово збільшилась з 12,1 млн у 1990 році до 18,6 млн у 2019 році та має тенденцію до росту. На сьогодні стандартна схема лікування дисліпідемії включає статини та езетиміб. Для пацієнтів, що не досягають необхідного зниження показників ліпідограми, доступне інтенсифікування терапії відносно новою групою препаратів – інгібіторами PCSK9 різного механізму дії.

Мета – дослідження ефективності та безпеки використання інклісірану в комплексній терапії дисліпідемії в пацієнтів дуже високого кардіоваскулярного ризику, що вже мають в анамнезі ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу.

Матеріали та методи. Дослідження за дизайном являло собою серію клінічних випадків, дані яких описово наводяться для порівняння в динаміці. На базі відділення кардіометаболічних захворювань ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України» було відібрано групу із 7 пацієнтів з ішемічною хворобою серця дуже високого кардіоваскулярного ризику та декомпенсованим цукровим діабетом 2-го типу, які не досягли цільових показників ліпідограми на стандартній терапії із застосуванням розувастатину та езетимібу.

Результати. Усі пацієнти досліджуваної групи дуже високого серцево-судинного ризику із резистентною до стандартного комбінованого лікування дисліпідемії при призначенні інклісірану в складі комплексної гіполіпідемічної терапії досягли суттєвого зниження загального холестерину і, що більш важливо, цільових значень ліпопротеїдів низької щільності, а саме < 1,4 ммоль/л, або принаймні зниження на 50 % від початкового показника. Побічних ефектів при використанні інклісірану ми не виявили.

Висновки. У цій серії клінічних випадків наведено високу ефективність інклісірану в складі комплексної гіполіпідемічної терапії в пацієнтів дуже високого кардіоваскулярного ризику, що мають поєднання ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу. Ці результати обумовлюють можливість більш широкого застосування інклісірану в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями дуже високого ризику з метою зменшення кардіоваскулярної захворюваності та смертності.

Ключові слова: кардіоваскулярний ризик, інгібітори PCSK9, цукровий діабет 2-го типу, ішемічна хвороба серця, гіполіпідемічна терапія.

Вступ. Ускладнення системного атеросклерозу (інфаркт міокарда, ішемічний інсульт) є основними чинниками серед причин смертності та інвалідизації у світі. Актуальність цієї проблеми визначається її

масштабами: кількість смертей від кардіоваскулярних захворювань поступово збільшилася з 12,1 млн у 1990 році до 18,6 млн у 2019 році та має тенденцію до росту [1]. Системний атеросклероз є основним чинником серйозних несприятливих серцево-судинних подій (англ. Major Adverse Cardiac Events, MACE). Процес атерогенезу характеризується акумуляцією ліпідів у стінці артерій (ріст атеросклеротичної бляшки), хронічним

запальним процесом комплексу інтима-медіа, ендотеліальною дисфункцією із виникненням оксидантно-модифікованої ліпідної інфільтрації, активації імунних клітин та змін екстрацелюлярного матриксу (стоншення покриття атеросклеротичної бляшки зі збільшенням ризику її розриву), як наслідок – атеротромбозом (розрив бляшки з утворенням гострої тромботичної оклюзії артерії). Одним з основних факторів ризику атерогенезу виступає дисліпідемія [2]. Саме тому ліпідний профіль крові вважається одним з основних показників в оцінюванні кардіоаскулярного ризику [3].

Дисліпідемія є одним з основних факторів ризику, модифікація якого відіграє ключову роль як у складі первинної, так і вторинної профілактики. Мета вторинної профілактики у пацієнтів дуже високого ризику полягає в утриманні рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл) та зниженні цього показника $\geq 50\%$ від початкового рівня [4]. Для пацієнтів, що перенесли другу кардіоаскулярну подію протягом перших 2 років (не обов'язково таку саму, як у першій раз), цільовий рівень ЛПНЩ < 1,0 ммоль/л (< 40 мг/дл) [5].

На сьогодні першою лінією терапії дисліпідемії вважаються статини. Їх доведеним ефектом є зниження ризиків кардіоаскулярних подій та смертності незалежно від статі. Механізм дії статинів полягає в конкурентному інгібуванні 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА редуктази, що є ключовим ферментом реакції утворення мевалонату, який своєю чергою є попередником холестерину. Внаслідок зниження рівня внутрішньоклітинного синтезу холестеролу, збільшується експресія рецепторів до ЛПНЩ на поверхні гепатоцитів, що підвищує захоплення ЛПНЩ та ліпопротеїдів, багатих на аполіпопротеїн В, в тому числі тригліцеридів. Крім того, статини позитивно впливають на ендотеліальну функцію, стабілізують атеросклеротичну бляшку (потовщуючи її покриття) та виявляють протизапальні й антитромботичні властивості [6]. У випадку, коли пацієнт приймає максимально переносиму дозу статинів, не досягаючи цільових показників ліпідограми, рекомендовано інтенсифікувати терапію езетимібом. Механізм його дії полягає в селективному інгібуванні протеїну Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) в травному тракті, через що знижується всмоктування холестеролу з їжі та жовчі, не впливаючи при цьому на засвоєння жиророзчинних нутрієнтів [6].

Якщо ефект від вищезгаданих препаратів не достатній для досягнення цільових показників ліпідемії, наступним кроком в інтенсифікації терапії є інгібітори PCSK9. PCSK9 – пропротеїнова конвертаза субтилізин-кесинового типу 9 – основний фермент-регулятор апоптозу рецепторів до ЛПНЩ на поверхні гепатоцитів. Його активність збільшує руйнування рецепторів, що призводить до підвищення концентрації ліпідів у плазмі крові.

Виявлення впливу PCSK9 на метаболізм ліпідів призвело до відкриття нового класу ліпідознижуючих агентів, які інгібують PCSK9:

- моноклональні антитіла (mAbs) – алірокумаб і ево-локумаб;
- мала інтерферуюча рибонуклеїнова кислота (міРНК) – інклісіран.

На відміну від моноклональних антитіл, які блокують лише позаклітинний механізм дії PCSK9, інклісіран діє як на внутрішньоклітинному, так і на позаклітинному рівні [7].

Можливість застосовувати інклісіран у комплексній терапії дисліпідемії в Україні з'явилася недавно. Тому перші дані ефективності цього препарату в нашій країні є актуальними для оприлюднення та обговорення.

Мета – дослідження ефективності використання інклісірану в комплексній терапії дисліпідемії у пацієнтів дуже високого кардіоаскулярного ризику.

Матеріали та методи. Дослідження за дизайном являло собою серію клінічних випадків, дані яких описово наводяться для порівняння в динаміці. На базі відділення кардіометаболічних захворювань ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України» було відібрано групу із 7 пацієнтів дуже високого кардіоаскулярного ризику, які не досягали цільових показників ліпідограми на стандартній терапії із застосуванням розувастатину та езетимібу. Клінічна характеристика пацієнтів та загальної вибірки представлена в таблиці 1. Таблиця 2 презентує показники досліджуваних пацієнтів до початку інтенсифікації терапії.

Усі пацієнти були госпіталізовані у зв'язку із діагнозом ішемічної хвороби серця для проведення інвазивної коронарографії, при цьому у 4 із 7 хворих

Таблиця 1

Характеристика вибірки пацієнтів дуже високого ризику, яким було призначено інклісіран у складі комплексної терапії дисліпідемії

Критерій, наявний у пацієнта	Кількість пацієнтів з вибірки
Ішемічна хвороба серця	6
Гострий коронарний синдром при поступленні	4
Черезшкірне коронарне втручання в анамнезі	7
Інфаркт міокарда в анамнезі	3
Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі	2
Артеріальна гіпертензія	7
Ожиріння	6
Дисліпідемія	7
Цукровий діабет 2-го типу	7

Таблиця 2

Лабораторні показники пацієнтів на момент поступлення до інтенсифікації терапії

№ пацієнта	HbA1c, %	Глюкоза натще, ммоль/л	АТ, мм рт. ст.	ШКФ за СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73м ²	Загальний холестерин, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л
1	9,3	23,6	112/78	46,2	4	1,57	0,83	2,3
2	7,8	9,1	144/74	73	6,2	1,43	0,53	3,8
3	8,0	9,8	150/81	69,2	4,1	1,2	1,85	2,26
4	8,3	9,5	131/78	55,2	8,7	1,44	3,84	5,56
5	7,6	8,9	168/105	48,9	3,3	1,53	1,1	1,5
6	8,4	10,1	184/97	81,0	7,3	0,74	1,51	2,39
7	8,9	11,8	164/92	38,4	6,5	2,03	2,1	3,78

Примітка. АТ – артеріальний тиск, HbA1c – глікозильований гемоглобін, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності, ТГ – тригліцериди.

відзначали нестабільний її перебіг при поступленні. У 6 із 7 пацієнтів виявлено стенозуючий коронарний атеросклероз, у зв'язку з чим було проведено черезшкірне коронарне втручання з імплантацією коронарних стентів. В одного пацієнта діагностовано багатосудинне ураження вінцевих артерій, проте зважаючи на нестабільний перебіг ішемічної хвороби серця було прийнято рішення ургентної інтервенційної реваскуляризації. Подвійна терапія: тикагрелор та аспірин у випадку гострого коронарного синдрому або клопідогрель та аспірин у разі планового стентування коронарних артерій були призначені впродовж 12 місяців з подальшим переходом на монотерапію аспірином.

Хворі мали цукровий діабет 2-го типу в стадії декомпенсації: рівень глікованого гемоглобіну був вище ніж 7,0 % та становив від 7,6 до 9,3 %. Ендокринолог провів модифікацію медикаментозної терапії із застосуванням дапагліфлозину або комбінації дапагліфлозин + метформін та додатковим призначенням у 2 випадках ліраглутиду (пацієнти № 2 та 3).

Результати та їх обговорення. Усі зазначені пацієнти отримували стандартну гіполіпідемічну терапію у вигляді максимальної або максимально переносимої дози статинів та езетимібу. Двоє хворих мали неоптимальні значення ЛПНЩ, незважаючи на приймання розувастатину/езетимібу в дозі 40/10 мг, інші хворі приймали комбінацію в дозі 20/10, проте спостерігалися побічні ефекти у вигляді міалгій при підвищенні дози до 40/10 мг, що суб'єктивно погіршували якість життя.

Для контролю клінічних показників першу ліпідотерапію виконали на максимально переносимій комбінованій гіполіпідемічній терапії та через 3 місяці після першої дози інклісірану. Результати наведено у таблиці 3.

Як видно з таблиці 3, усі 7 пацієнтів групи дуже високого ризику із резистентною до стандартного комбінованого лікування дисліпідемії при призначенні інклісірану до гіполіпідемічної терапії досягнули суттєвого зниження загального холестерину, але більш важливо – досягли цільових значень ЛПНЩ.

Таблиця 3

Показники, отримані через 3 місяці після старту комплексної терапії з використанням інклісірану в обстежуваних пацієнтів

№ пацієнта	HbA1c, %	Глюкоза натще, ммоль/л	АТ, мм рт. ст.	ШКФ за СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73м ²	Загальний холестерин, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	Зниження ЛПНЩ, %
1	7,5	5,4	123/81	52,1	3,5	1,6	0,79	1,14	50,4
2	6,4	5,2	132/77	72,8	3,8	1,45	0,52	1,39	63,5
3	6,7	5,8	136/75	74	2,5	0,95	2,62	1,16	48,6
4	7,3	4,5	115/73	61,1	2,1	1,58	1,9	0,83	85,1
5	6,6	4,6	129/78	52,5	2,01	1,51	0,96	0,6	40
6	6,2	5,9	142/85	82,5	4,5	1,5	0,88	1,05	56
7	7,1	6,3	137/82	44,2	3,1	1,8	1,75	1,5	59,4

Також привертає увагу покращення глікемічного профілю пацієнтів, що вкотре свідчить про важливість комплексного підходу до лікування пацієнтів з поєднаною кардіоендокринною патологією. Обидва пацієнти, до терапії яких було додано ліраглутид, відзначали зниження маси тіла: пацієнтка № 2 втратила 4 кг (зниження індексу маси тіла з 44,9 до 43,8), пацієнт № 3 втратив 2 кг (зниження індексу маси тіла з 36,2 до 35,4). Незначно змінилися показники швидкості клубочкової фільтрації, тому робити висновок про суттєвий вплив на функцію нирок за 3 місяці спостереження не є можливим. Побічних ефектів при використанні інклісірану ми не виявили.

Висновки. У цій серії клінічних випадків наведено високу ефективність інклісірану в складі комплексної гіполіпідемічної терапії в пацієнтів дуже високого кардіоваскулярного ризику, що мають поєднання ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу (цільові значення досягнуті у 6 із 7 випадків). Ці результати обумовлюють можливість більш широкого застосування інклісірану в пацієнтів дуже високого серцево-судинного ризику з метою зменшення кардіоваскулярної захворюваності та смертності.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаних джерел

References

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al.; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-

2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>

2. Gaggini M, Gorini F, Vassalle C. Lipids in Atherosclerosis: Pathophysiology and the Role of Calculated Lipid Indices in Assessing Cardiovascular Risk in Patients with Hyperlipidemia. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):75. <https://doi.org/10.3390/ijms24010075>
3. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439-2454. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
4. Atar D, Jukema JW, Molemans B, Taub PR, Goto S, Mach F, et al. New cardiovascular prevention guidelines: How to optimally manage dyslipidaemia and cardiovascular risk in 2021 in patients needing secondary prevention? *Atherosclerosis.* 2021;319:51-61. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.013>
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
6. Dec A, Niemiec A, Wojciechowska E, Maligłowska M, Bułdak Ł, Bóldys A, et al. Inclisiran-A Revolutionary Addition to a Cholesterol-Lowering Therapy. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 6;24(7):6858. <https://doi.org/10.3390/ijms24076858>
7. Xia XD, Peng ZS, Gu HM, Wang M, Wang GQ, Zhang DW. Regulation of PCSK9 Expression and Function: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Oct 15;8:764038. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.764038>

Inclisiran Usage in Very High-Risk Patients with Dyslipidemia Resistant to Statins and Ezetimibe Therapy

Yevhen Yu. Marushko, Georgiy B. Mankovsky, Anastasiia A. Levadska

Ukrainian Children's Cardiac Center, Kyiv, Ukraine

Abstract

Background. Complications of systemic atherosclerosis (myocardial infarction, ischemic stroke) are the main causes of mortality and disability in the modern world. The relevance of this problem is determined by its scale: the number of deaths from cardiovascular disease has gradually increased from 12.1 million in 1990 to 18.6 million in 2019 and is on the rise. Today, the standard treatment regimen for dyslipidemia includes statins and ezetimibe. For patients who do not achieve the required lipid lowering, intensification of therapy with a relatively new group of drugs – PCSK9 inhibitors – is available.

The aim. To study the effectiveness of inclisiran in the complex therapy of dyslipidemia in patients with very high cardiovascular risk.

Materials and methods. The study design was a series of clinical cases, the data of which are described for comparison in dynamics. On the basis of the Department of Cardiometabolic Diseases of the Ukrainian Children's Cardiac Center, a group of 7 patients with very high cardiovascular risk who did not achieve the target lipid parameters on standard therapy with rosuvastatin and ezetimibe was selected.

Results. All the patients in the study group of very high cardiovascular risk with dyslipidemia resistant to standard combination treatment who took inclisiran as part of complex lipid-lowering therapy achieved a significant reduction in total cholesterol, but more importantly, they reached the target low-density lipoprotein cholesterol values. We did not find any side effects when using inclisiran.

Conclusions. The present series of clinical cases demonstrates high efficacy of inclisiran as part of complex lipid-lowering therapy in patients with very high cardiovascular risk, who have a combination of coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. These results suggest the possibility of wider use of inclisiran in patients with very high cardiovascular risk to reduce cardiovascular morbidity and mortality.

Keywords: *hyperlipidemia, cardiovascular risk, PCSK9 inhibitors, type 2 diabetes mellitus, ischemic heart disease, hypolipidemic therapy.*

Стаття надійшла в редакцію / Received: 08.05.2024

Після доопрацювання / Revised: 11.06.2024

Прийнято до друку / Accepted: 22.06.2024