

Черепянский М. С.¹, Пономарева Г. М.², Скиба Я. Б.³,
Абакаров Р. М.¹, Дудайте В. В.¹, Черепянская А. А.¹

¹ ГБУЗ «Коми республиканская клиническая больница», Сыктывкар, Россия

² ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина», Сыктывкар, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ИНКЛИСИРАН У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Цель	Оценка влияния начала терапии инклисираном в стационаре у пациентов с острым ишемическим инсультом на параметры липидного обмена.
Материал и методы	Проведено проспективное наблюдательное нерандомизированное исследование. В исследование включены 12 пациентов с острым ишемическим инсультом, которым назначена комбинированная гиполипидемическая терапия с инклисираном (284 мг однократно). Через 15 дней после начала терапии оценивали изменения липидного состава крови. Для количественных переменных определяли медиану, максимальное и минимальное значение. Значимость различий между связанными выборками по количественным переменным оценивали с помощью теста Манна – Уитни.
Результаты	До начала комбинированной гиполипидемической терапии уровень общего холестерина (ХС) составлял 7,33 ммоль/л, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) – 5,23 ммоль/л. Через 15 дней после начала терапии с применением инклисирана отмечалось статистически значимое снижение уровня ХС на 52,1% и ХС ЛНП на 71,1%. Доля пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП, составила 66,7%. Нежелательных явлений, расцененных исследователями как связанными с проводимой терапией, не зарегистрировано.
Заключение	Стратегия раннего назначения инклисирана (или его комбинации со статином) у пациентов с ишемическим инсультом позволяет безопасно добиваться статистически значимого снижения уровня ХС ЛНП уже через 15 дней после начала терапии.
Ключевые слова	Сердечно-сосудистые заболевания; сердечно-сосудистые осложнения; инсульт; ишемический инсульт; дислипидемия; гиполипидемическая терапия; инклисиран; приверженность к лечению
Для цитирования	Cherepianskii M.S., Ponomareva G.M., Skiba I.B., Abakarov R.M., Dudayte V.V., Cherepianskaia A.A. Inclisiran in patients with acute ischemic stroke: first data. Kardiologiya. 2023;63(10):39–46. [Russian: Черепянский М.С., Пономарева Г.М., Скиба Я.Б., Абакаров Р.М., Дудайте В.В., Черепянская А.А. Первый опыт применения препарата инклисиран у пациентов с острым ишемическим инсультом. Кардиология. 2023;63(10):39–46].
Автор для переписки	Скиба Ярослав Богданович. E-mail: yaver-99@mail.ru

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди причин летальности у лиц старшей возрастной группы [1]. Пандемия COVID-19 не изменила этой позиции, лишь наоборот, подчеркнула важность коррекции факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в различных клинических ситуациях [2, 3]. В Российской Федерации смертность от cerebrovasкулярных заболеваний в 2018 г. составила 31% в структуре смертности от болезней системы кровообращения [4], что соответствует общемировым данным, по которым инсульт занимает второе место (после ишемической болезни сердца) среди причин смерти населения [5]. Важность проблемы ишемического инсульта (ИИ) подчеркивается сохраняющейся высокой частотой летальности в остром периоде (15%) даже в условиях постоянного совершенствования системы оказания помо-

щи пациентам с церебральными катастрофами [6], а также высокой частотой инвалидизации пациентов. Именно инсульт является ведущей причиной инвалидизации населения в Российской Федерации (3,2 на 1000 населения) [4]. Наряду с первичной профилактикой ИИ, снижение риска повторного ИИ выглядит не менее важной задачей с учетом эпидемиологических данных – однолетний риск развития повторного ИИ составляет 7–20%, в течение 5 лет повторное острое нарушение мозгового кровообращения наблюдается уже у 16–35% пациентов [7, 8]. Важность данных цифр подчеркивается значимо более высоким риском смертности после повторного ИИ (до 70% пациентов в течение 10 лет) [9].

Дислипидемия является одним из наиболее изученных модифицируемых факторов риска развития ССЗ [10]. Это утверждение абсолютно актуально и для ИИ [11]. Так, например, повышенный уровень холестерина липопротеи-

дов низкой плотности (ХС ЛНП) ассоциирован не только с развитием атеросклероза брахиоцефальных артерий, транзиторной ишемической атаки (ТИА) и ИИ, но и является фактором риска рестеноза сонных артерий после выполненного оперативного лечения, а также ассоциирован с худшим функциональным исходом и неблагоприятным долгосрочным прогнозом для жизни после перенесенной церебральной катастрофы [12]. Именно ХС ЛНП рассматривается как основная мишень при проведении гиполипидемической терапии (ГЛТ) для снижения риска ИИ и повторных церебральных катастроф [13]. Снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л уже сокращает риск развития ишемического инсульта на 12% [14]. Согласно консенсусному мнению экспертов, целевым значением ХС ЛНП для пациентов очень высокого риска, в том числе и для пациентов, перенесших ИИ, следует считать менее 1,4 ммоль/л [15]. Несмотря на имеющиеся возможности по медикаментозной коррекции дислипидемии, достижение целевого значения в реальной клинической практике затруднено. Данный факт позволил экспертному сообществу изменить современную концепцию достижения целевого уровня ХС ЛНП с «высокоинтенсивной терапии статинами» на «высокоинтенсивную гиполипидемическую терапию» [16]. Обновленный подход подразумевает раннее использование комбинированной терапии у пациентов с ХС ЛНП выше 5,0 ммоль/л, в том числе с применением моноклональных антител и нового класса препаратов – малой интерферирующей РНК, единственным представителем которого является инклисиран. Данное положение отражено в новых клинических рекомендациях МЗ РФ «Нарушения липидного обмена» [15].

Механизм РНК-интерференции, лежащий в основе эффекта инклисирана, связан со способностью прекращения синтеза пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинного типа 9 (PCSK9) в гепатоцитах на этапе подготовки к сборке данного белка, что, по сути, обеспечивает устранение основной причины развития гиперхолестеринемии. После проникновения в гепатоцит инклисиран поступает внутрь эндосом, где формируется депо препарата. Из эндосом он медленно высвобождается в цитоплазму, где его направляющая цепь связывается с РНК-индуцируемым комплексом выключения гена [17]. Его активация приводит к специфическому связыванию и разрушению мРНК к PCSK9, служащих матрицей для воспроизводства данного белка. Подавление синтеза PCSK9 обеспечивает высокую активность рецепторов к ХС ЛНП на поверхности гепатоцитов, что позволяет их захватывать из плазмы крови, тем самым снижая концентрацию ХС ЛНП.

Согласно проекту клинических рекомендаций «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» (2023 г.), инклисиран может назначаться в составе комбинированной ГЛТ у пациентов после перенесенного ИИ или ТИА [18]. В этой связи имплементация резуль-

татов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), показавших высокую эффективность инклисирана [19], в реальную клиническую практику является важной задачей для реализации современных подходов коррекции дислипидемии, особенно в группе пациентов с ИИ [20].

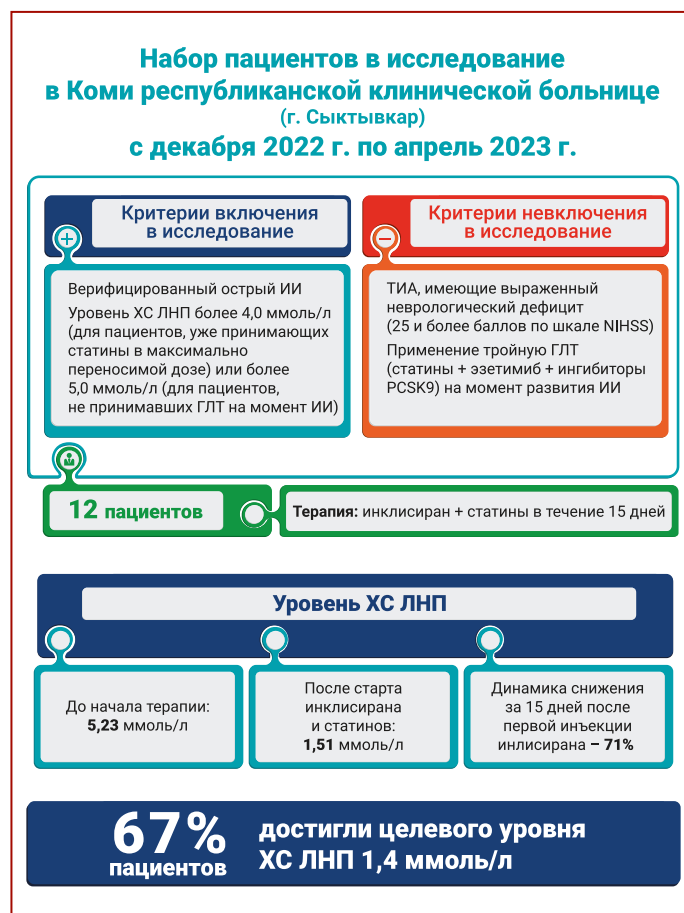
Цель

Оценить краткосрочный эффект комбинированной ГЛТ с инклисираном и ее безопасность в группе пациентов с ишемическим инсультом, инициированной в острейшем периоде.

Материал и методы

Проспективное наблюдательное нерандомизированное исследование проведено в Коми республиканской клинической больнице (г. Сыктывкар) с декабря 2022 г. по апрель 2023 г. Критериями включения в исследование были: верифицированный острый ИИ, уровень ХС ЛНП более 4,0 ммоль/л (для пациентов, уже принимающих статины в максимально переносимой дозе) или более 5,0 ммоль/л (для пациентов, не принимавших ГЛТ на момент ИИ). Критерии исключения: пациенты с ТИА, имеющие выраженный неврологический дефицит (25 и более баллов по шка-

Центральная иллюстрация



ИИ – ишемический инсульт; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ГЛТ – гиполипидемическая терапия

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Параметр	Значение
Пол, n (%)	
• мужской	5 (41,6)
• женский	7 (58,3)
Возраст, годы, Me (Min–Max)	62,3 (49–75)
Патогенетический подтип ишемического инсульта (в соответствии с классификацией SSS-TOAST*), n (%)	
Атеротромботический	3 (25)
Лакунарный	2 (16,6)
Кардиоэмболический	2 (16,6)
Другой уточненной этиологии	0
Неуточненной этиологии	5 (41,6)
Причина ИИ не выявлена	4 (33,3)
Выявлено 2 вероятные причины ИИ и более	1 (16,6)
Выраженность неврологического дефицита (по шкале NIHSS) при поступлении в стационар, Me (Min–Max)	7,2 (1–17)
Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и наличие сочетанной патологии, n (%)	
ИИ в анамнезе	2 (16,6)
Курение	2 (16,6)
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²	3 (25)
Артериальная гипертензия	10 (83,3)
Ишемическая болезнь сердца	5 (41,6)
Сахарный диабет 2-го типа	3 (25)
Прием гиполипидемической терапии до развития ишемического инсульта	2 (16,6)
Время введения инклизирана после развившегося ишемического инсульта, ч, Me (Min–Max)	44,2 (24–120)

* – адаптировано по [21].

ле NIHSS), а также принимавшие тройную ГЛТ (статины + эзетимиб + ингибиторы PCSK9) на момент развития ИИ. Оценка липидного профиля выполнялась всем пациентам в течение первых часов от момента поступления в ОРИТ. Все пациенты расценивались как страдающие гиперлипидемией (гиперлипопротеидемией – ГЛП) IIa типа. 12 пациентам, соответствовавшим указанным критериям, помимо назначения высокоинтенсивной терапии статинами (аторвастатин 40 мг 1 раз в сутки), или продолжения ранее принимавшейся таковой терапии, инициировалась терапия инклизиром (Сибрава, Novartis, Швейцария), который вводил

ся подкожно в область живота в дозировке 284 мг (1,5 мл) однократно. Все пациенты, включенные в исследование, расценивались как страдающие ГЛП IIa типа. Клиническая обоснованность назначения препарата подтверждалась врачебной комиссией, все пациенты подписывали информированное согласие. Помимо ГЛТ пациенты получали базисную терапию, а также антитромботическую терапию в соответствии с патогенетическим подтипом ИИ и сроками после развития церебральной катастрофы. Пол, возраст, патогенетический вариант ИИ и степень выраженности неврологического дефицита, прием ГЛТ на момент церебральной катастрофы, а также наличие коморбидной патологии у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Среднее время инициации терапии после развития ИИ составило 44,2 ч. У всех пациентов риск ССО был оценен как очень высокий, пациентов экстремального риска (в соответствии с критериями, указанными в Национальных клинических рекомендациях [15]) в исследовании не было. Нами оценивались параметры липидного профиля пациентов (общий ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ перед инициацией терапии инклизиром и через 15 дней после ее начала.

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью программы SPSS 23.0. Оценка распределения выборки не проводилась с учетом ее размера (12 пациентов). Для количественных переменных определялась медиана, максимальное и минимальное значение. Значимость различий между связанными выборками по количественным переменным осуществлялась с помощью теста Манна–Уитни. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принята в июне 1964 г., пересмотрена в октябре 2013 г.) и одобрено локальным этическим комитетом. Характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Результаты

Через 15 дней после старта ГЛТ с применением инклизирана уровень общего ХС составил 3,51 ммоль/л, что соответствовало в среднем статистически значимому снижению данного параметра на 52,1%. Наибольшую динамику продемонстрировала фракция ХС ЛНП, абсолютное снижение которой составило 1,51 ммоль/л, что соответство-

Таблица 2. Динамика параметров липидного состава крови на фоне комбинированной гиполипидемической терапии с инклизиром

Показатель, ммоль/л, Me (Min–Max)	Параметр липидного состава крови		
	до начала ГЛТ с применением инклизирана	через 15 дней от начала ГЛТ с применением инклизирана	изменение параметра, %
Общий ХС	7,33 (5,81–9,21)	3,51 (1,81–5,29)	–52,1*
ХС ЛНП	5,23 (4,34–6,99)	1,51 (0,73–3,11)	–71,1*
ХС ЛВП	1,13 (0,81–1,22)	1,24 (0,90–1,36)	+9,7
ТГ	1,71 (1,28–2,89)	1,57 (1,18–2,42)	–8,7

* – различия между группами значимы ($p < 0,05$, тест Манна–Уитни). ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

вало 71,1% снижению данного параметра (табл.2). Целевого уровня в 1,4 ммоль/л уже через 15 дней достигли 8 (66,7%) пациентов ($p < 0,05$). Серьезных нежелательных явлений, расцененных исследователями как связанные с проводимой терапией, зарегистрировано не было.

Обсуждение

В настоящее время данные реальной клинической практики по применению инклизирана как в отдельных национальных центрах по лечению атеросклероза [22, 23], так и в отдельных специфических группах пациентов [24], активно представляются для анализа научной общественности. Проведенное нами исследование демонстрирует возможность начала высокоинтенсивной ГЛТ с применением инклизирана у пациентов в остром периоде ИИ. Полученные результаты показывают возможность не только значительного снижения уровня ХС ЛНП при выписке из стационара (–71,1% снижения уровня ХС ЛНП), но и возможность достижения целевых значений ХС ЛНП уже спустя 14 дней после приема ИИ. Более того, с учетом того факта, что инклизиран к 14-му дню реализует лишь 80% своего гиполипидемического эффекта [25], стоит полагать, что доля пациентов с достижением целевого значения ХС ЛНП увеличится при их последующем динамическом наблюдении без коррекции иницированной терапии. Важно указать, что полученные нами результаты (оценка эффекта через 15 дней) не отменяют необходимости дальнейшей оценки эффекта комбинированной ГЛТ в соответствии со сроками, указанными в актуальных клинических рекомендациях.

Представленный нами опыт применения инклизирана у пациентов с ИИ дает возможность обсудить ряд актуальных практических аспектов применения ГЛТ у пациентов с церебральными катастрофами.

Проблемы комплаенса

Комплаенс к приему длительной терапии для вторичной профилактики у пациентов с ИИ может быть значимо ниже, чем у пациентов, перенесших ИМ, для ГЛТ доля приверженных пациентов может оказаться еще ниже – не более 59% [26]. При этом среди пациент-ассоциированных факторов риска низкого комплаенса прежде всего рассматривается пропуск ежедневного приема препаратов из-за забывчивости [27]. С учетом того факта, что применение препаратов с более удобным режимом приема (например, инъекции 1 раз в 3 мес) изменило комплаенс пациентов с отдельными неврологическими заболеваниями [28], схожего эффекта стоит ожидать и при применении инклизирана у пациентов, перенесших ИИ. Данное предположение основано на имеющихся результатах исследований терапевтических интервенций во вторичной профилактике церебральных катастроф, показывающих большую клиническую пользу при-

менения ряда препаратов у пациентов с высоким уровнем приверженности к проводимой терапии [29, 30].

Нарушение функции глотания и ограничение мобильности после перенесенного ИИ – это факторы, не только ассоциированные с развитием осложнений и более высокого риска летальности в раннем и позднем восстановительном периодах после церебральных катастроф [31, 32], но и причины отказа или низкой приверженности к длительной терапии вторичной профилактики ИИ [33]. С этой позиции иницированная в остром периоде ИИ терапия инклизираном, обладает преимуществами в виде удобного режима и формы введения (подкожная инъекция 1 раз в 6 мес), может повысить шанс длительного удержания проводимой ГЛТ на этапах медицинской реабилитации и последующего амбулаторного наблюдения, в том числе у пациентов с дисфагией и грубыми парезами.

Комбинированная ГЛТ после ИИ и срок ее начала

Как показано в исследовании DA VINCI [34], после снижения целевых значений уровня ХС ЛНП ожидаемо возросла доля пациентов, не достигающих установленный параметр. Согласно данным исследования SANTORINI, в настоящее время достижение целевых значений ХС ЛНП, обозначенных в ESC 2019 [35], у пациентов высокого и очень высокого риска наблюдается в 20,1% случаев, при этом комбинированная ГЛТ используется не более чем в 24,0% случаев [36]. Именно изменение парадигмы с «высокоинтенсивной терапии статинами» на «высокоинтенсивную гиполипидемическую терапию» в аспекте раннего назначения комбинированной ГЛТ как стартовой терапии рассматривается как один факторов, который позволит оптимизировать терапию пациентов с дислипидемией в реальной клинической практике [16].

В проведенном нами исследовании мы применяли инклизиран в составе высокоинтенсивной ГЛТ, на фоне которой уже в стационаре целевое значение ХС ЛНП было достигнуто у 8 (66,7%) пациентов. Сроки инициации ГЛТ после ИИ остаются предметом дискуссии с позиции достижения клинических преимуществ (например, за счет плеiotропных эффектов статинов при назначении в острейшем периоде церебральной катастрофы) [37]. Возможно, именно инициация терапии малой интерферирующей РНК после ИИ уже в стационаре может рассматриваться как важный инструмент коррекции дислипидемии в реальной клинической практике с позиции изначального старта с ГЛТ адекватной мощности и снижения риска организационных и клинических ошибок при выборе ГЛТ на последующих этапах лечения пациента. Именно такой подход использует рабочая группа Европейского проекта с амбициозной целью достижения целевых значений у 76% пациентов после острого коронарного синдрома в ближайшие 3 мес (ACS EuroPath III) после разви-

ЗНАЮ. ВИЖУ. СНИЖАЮ?

~75% пациентов с АССЗ
не достигают целевого
уровня ХС ЛНП
на текущей* терапии¹

Снижение уровня ХС ЛНП
на **1 ммоль/л** снижает
риск сердечно-сосудистых
катастроф** на **22%²**

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Подготовлено при поддержке ООО «Новartis Фарма». 699889/MED/DIG/1023/0

Группа компаний «Новartis» в России.
Ленинградский проспект, д.70,
г. Москва, 125315, Россия.
Тел: +7 (495) 967-12-70. Факс: +7 (495) 967-12-68.
russia.novartis_group@novartis.com
Новartis в России (novartis.ru)

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.
АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые
заболевания. * липидснижающей, ** инфаркта миокарда
и ишемического инсульта
1. Cannon CP, et al. JAMA Cardiol. 2017;2(9):959-966.
2. Baigent C, et al. Lancet. 2010;376(9753):1670-1681.
Гипотетический пациент

тия события, при этом рабочая группа проекта отмечает, что первой проблемой в достижении данной цели является именно отсутствие адекватно выбранной ГЛТ при выписке из стационара [38].

Принимая во внимание тот факт, что повторный инсульт чаще возникает в первый месяц после первой церебральной катастрофы, ранняя интенсивная терапия, включающая адекватную и липидснижающую терапию, является оправданной стратегией лечения [39]. Старт терапии инклизиранином после перенесенного ИИ должен являться драйвером проведения адекватной ГЛТ на последующих этапах лечения пациента (включая амбулаторный), ведь именно длительное и стабильное удержание достигнутого снижения уровня ХС ЛНП в долгосрочной перспективе позволяет максимально снизить риск развития повторного ИИ [40]. По всей видимости, применение инклизиранина не только позволит достичь целевых значений ХС ЛНП, но и благодаря этому возможно реальное предотвращение нежелательных событий, таких как церебральные катастрофы, что может иметь эффект в виде снижения финансовой нагрузки на систему здравоохранения [41]. На фоне терапии инклизиранином не отмечалось нежелательных явлений, в том числе повлекших удлинение госпитализации, развитие состояний, представляющих собой угрозу для жизни или утяжеление течения восстановительного периода. Ни у одного пациента не развилось геморрагической трансформации инфаркта головного мозга.

Низкий уровень ХС ЛНП

В проведенном нами исследовании у трех пациентов отмечалось снижение уровня ХС ЛНП до уровня 0,7 ммоль/л. Безопасность низкого уровня ХС ЛНП с позиции риска геморрагического инсульта является предметом обсуждения, при этом со временем менялось само понятие очень низких значений ХС ЛНП. Так, если в метаанализе Cholesterol Treatment Trialists Collaboration была показана безопасность снижения уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л [14], то в данный момент этот уровень уже считается приемлемым лишь для пациентов с высоким риском ССО [42]. В настоящее время следует фиксировать внимание на безопасности уровня ХС ЛНП менее 1,0 ммоль/л. Накопленные данные указывают на отсутствие повышенного риска ряда осложнений при достижении таковых значений. Повышения риска внутричерепных кровоизлияний при применении ингибиторов PCSK9, включая группу пациентов с уровнем ХС ЛНП ниже 0,5 ммоль/л, не было отмечено как в РКИ [43, 44], так и в post-hoc анализах РКИ [45]. Анализ исходов 2 669 пациентов, достигших уровня ХС ЛНП менее 0,5 ммоль/л, в исследовании FOURIER показал отсутствие повышенного риска развития геморрагического инсульта, нейрокognитивных событий, некардиальной смерти и других

заболеваний в данной группе больных. Отсутствие «сигналов» опасности о повышении риска внутричерепных кровоизлияний и иных серьезных осложнений при анализе 4-летнего наблюдения за пациентами из серии двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ORION-1 и ORION-3 указывает на долгосрочную безопасность сохранения низкого уровня ХС ЛНП и на фоне приема инклизиранина [46]. Кроме того, прицельный анализ по безопасности применения инклизиранина у пациентов с исходным наличием цереброваскулярных заболеваний, которые включались в исследования ORION-9, ORION-10 и ORION-11, также не выявил каких-либо дополнительных сигналов опасности у данной группы пациентов [47]. С практической точки зрения, снижение уровня ХС ЛНП менее 1,0 ммоль/л не требует коррекции дозы и можно рекомендовать удержание достигнутого результата терапии в долгосрочной перспективе без коррекции проводимой ГЛТ.

Влияние на липопротеин(а)

В проведенном нами исследовании уровень липопротеина(а) (Лп(а)) не оценивался. Однако в отсутствие таргетных препаратов по снижению уровня Лп(а) снижение данного параметра в диапазоне 19–25% на фоне терапии инклизиранином, безусловно, может считаться его преимуществом [48]. С учетом имеющихся данных о причинно-следственной связи повышенного уровня Лп(а) и риска ИИ [49], использование инклизиранина в составе ГЛТ может вызывать дополнительное снижение риска повторных ССО у пациентов с повышенным уровнем Лп(а).

Ограничениями проведенного исследования явились: одноцентровое исследование без группы контроля с неослепленным протоколом наблюдения за пациентами, а также малый размер выборки. Учитывая объективность лабораторного контроля ХС ЛНП при высокой липидснижающей эффективности инклизиранина, позволяющей на малой выборке получить статистически значимые результаты, обозначенные ограничения не повлияли на результаты и выводы данного исследования. Несмотря на то что в изучаемой популяции высокого риска наблюдалось явное снижение уровня ХС ЛНП при раннем введении препарата инклизиранина, наше исследование не было предназначено для оценки клинических исходов, для чего требуется выборка и статистический план с адекватной мощностью. Также нами не оценивалось влияние ряда препаратов базисной и сопроводительной терапии ИИ, которые потенциально могли оказывать влияние на липидный профиль пациентов.

Заключение

Можно предполагать, что применение инклизиранина способно изменить текущую практику назначения ГЛТ после ИИ [50]. С учетом того факта, что именно дости-

жение целевого уровня ХС ЛНП рассматривается как основная мишень терапии, а проблема низкого комплаенса и неоптимальной преемственности долгосрочной ГЛТ после церебральных катастроф очевидна, применение малой интерферирующей РНК может позволить объективно улучшить контроль дислипидемии у пациентов после ИИ в реальной клинической практике [51]. Первый опыт применения инклизирана у пациентов с острым ИИ показал возможность ранней инициации терапии данным препаратом в условиях стационара и достижения целевых значений ХС ЛНП при выписке. Резюмируя,

можно полагать, что у целого ряда пациентов с ИИ инициация комбинированной ГЛТ с применением малой интерферирующей РНК в остром периоде церебральной катастрофы должна рассматриваться как одна из наиболее эффективных и безопасных терапевтических стратегий для снижения риска повторных сердечно-сосудистых осложнений.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 31.07.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Cardiovascular mortality in the Russian Federation and possible mechanisms of its changes. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2018;118(8):98–103. [Russian: Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(8):98–103]. DOI: 10.17116/jnevro201811808198
- Quinn KL, Lam GY, Walsh JF, Bhéreur A, Brown AD, Chow CW et al. Cardiovascular Considerations in the Management of People With Suspected Long COVID. Canadian Journal of Cardiology. 2023;39(6):741–53. DOI: 10.1016/j.cjca.2023.04.003
- Chilazi M, Duffy EY, Thakkar A, Michos ED. COVID and Cardiovascular Disease: What We Know in 2021. Current Atherosclerosis Reports. 2021;23(7):37. DOI: 10.1007/s11883-021-00935-2
- Federal State Statistics Service. Health in Russia. 2019. Statistical book. -M.: Rosstat;2019. - 170p. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. 2019. Статистический сборник. - М.: Росстат; 2019. - 170с. Доступно на: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2019.pdf>]. ISBN 978-5-89476-470-2
- Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet Neurology. 2019;18(5):439–58. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1
- Gattringer T, Posekany A, Niederkorn K, Knoflach M, Poltrum B, Mutzenbach S et al. Predicting Early Mortality of Acute Ischemic Stroke: Score-Based Approach. Stroke. 2019;50(2):349–56. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022863
- Boulanger M, Béjot Y, Rothwell PM, Touzé E. Long-Term Risk of Myocardial Infarction Compared to Recurrent Stroke After Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the American Heart Association. 2018;7(2):e007267. DOI: 10.1161/JAHA.117.007267
- Mohan KM, Wolfe CDA, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2011;42(5):1489–94. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.602615
- Skajaa N, Adelborg K, Horváth-Puhó E, Rothman KJ, Henderson VW, Thygesen LC et al. Risks of Stroke Recurrence and Mortality After First and Recurrent Strokes in Denmark: A Nationwide Registry Study. Neurology. 2021; [Online ahead of print]. DOI: 10.1212/WNL.00000000000013118
- Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Balanova Yu.A., Zhernakova Yu.V. et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):143–52. [Russian: Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конрад А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):143–52]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3007
- Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. Circulation Research. 2017;120(3):472–95. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398
- Paraskevas KI, Veith FJ, Eckstein H-H, Ricco J-B, Mikhailidis DP. Cholesterol, carotid artery disease and stroke: what the vascular specialist needs to know. Annals of Translational Medicine. 2020;8(19):1265. DOI: 10.21037/atm.2020.02.176
- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2021;52(7):e364–467. DOI: 10.1161/STR.00000000000000375
- Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, Murphy SA, Giugliano RP. Efficacy and Safety of Further Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Starting With Very Low Levels: A Meta-analysis. JAMA cardiology. 2018;3(9):823–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.2258
- Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A. et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):250–97. [Russian: 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. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):250–97]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471
- Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgözoğlu LS et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. European Heart Journal. 2022;43(8):830–3. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab718
- Cupido AJ, Kastelein JJP. Inclisiran for the treatment of hypercholesterolaemia: implications and unanswered questions from the ORION trials. Cardiovascular Research. 2020;116(11):e136–9. DOI: 10.1093/cvr/cvaa212
- Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical recommendations. 2022. Av. at: https://evidence-neurology.ru/content/downloadfiles/13/kr-po-ii-i-tia_2022_finalnii-v_ru_1650370148.pdf. [Russian: Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. 2022. Доступно на: https://evidence-neurology.ru/content/downloadfiles/13/kr-po-ii-i-tia_2022_finalnii-v_ru_1650370148.pdf]
- Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. New England Journal of Medicine. 2020;382(16):1507–19. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1912387
- Boytsov S.A., Piradov M.A., Tanashyan M.M., Voznyuk I.A., Yezhov M.V., Oshchepkova E.V. et al. Topical issues of adequate control of dyslipidemia in the prevention of acute and recurrent cerebral circulatory disorders of ischemic type. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2022;122(5):7–10. [Russian: Бойцов С.А., Пирадов М.А., Танашян М.М., Вознюк И.А., Ежов М.В., Ощепкова Е.В. и др. Актуальные вопросы адекватного контроля дислипидемий в профилактике острых и повторных нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(5):7–10]. DOI: 10.17116/jnevro20221220517

21. Ay H, Benner T, Murat Arsava E, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB et al. A Computerized Algorithm for Etiologic Classification of Ischemic Stroke: The Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007;38(11):2979–84. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.490896
22. Luo Z, Huang Z, Sun F, Guo F, Wang Y, Kao S et al. The clinical effects of inclisiran, a first-in-class LDL-C lowering siRNA therapy, on the LDL-C levels in Chinese patients with hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*. 2023;17(3):392–400. DOI: 10.1016/j.jacl.2023.04.010
23. Medvedeva E.A., Grigorenko E.A., Mitkovskaya N.P. Innovative lipid-lowering therapy: experience of inclisiran use in the Republic of Belarus. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):53–61. [Russian: Медведева Е.А., Григоренко Е.А., Митковская Н.П. Инновационная гиполипидемическая терапия: опыт применения инклизирана в Республике Беларусь. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4):53–61]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5417
24. Ueberdieck L, Jehn U, Pavenstädt H, Gebauer K, Reuter S. Novel Therapeutic Strategies for Dyslipidemia: First Report of Inclisiran Therapy in a Kidney Transplanted Patient. *Transplant International*. 2023;36:11104. DOI: 10.3389/ti.2023.11104
25. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(15):1430–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1615758
26. Shafqat S, Arif H, Aijaz B, Islam M, Aftab U, Kumar S. Drug compliance after stroke and myocardial infarction: A comparative study. *Neurology India*. 2007;55(2):130–5. DOI: 10.4103/0028-3886.32783
27. Rajathurai SD, Farrukh MJ, Makmor-Bakry M, Tan HJ, Fatokun O, Mohd Saffian S et al. Use of Complementary and Alternative Medicine and Adherence to Medication Therapy Among Stroke Patients: A Meta-analysis and Systematic Review. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:870641. DOI: 10.3389/fphar.2022.870641
28. Krasenbaum LJ, Pendarla VL, Thompson SF, Tangirala K, Cohen JM, Driessen MT. A real-world study of acute and preventive medication use, adherence, and persistence in patients prescribed fremanezumab in the United States. *The Journal of Headache and Pain*. 2022;23(1):54. DOI: 10.1186/s10194-022-01413-z
29. Spence JD, Viscoli CM, Inzucchi SE, Dearborn-Tomazos J, Ford GA, Gorman M et al. Pioglitazone Therapy in Patients With Stroke and Prediabetes: A Post Hoc Analysis of the IRIS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. 2019;76(5):526–35. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0079
30. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(14):1321–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1506930
31. Yang Y, Shi Y-Z, Zhang N, Wang S, Ungvari GS, Ng CH et al. The Disability Rate of 5-Year Post-Stroke and Its Correlation Factors: A National Survey in China. *PLOS ONE*. 2016;11(11):e0165341. DOI: 10.1371/journal.pone.0165341
32. Banda KJ, Chu H, Kang XL, Liu D, Pien L-C, Jen H-J et al. Prevalence of dysphagia and risk of pneumonia and mortality in acute stroke patients: a meta-analysis. *BMC Geriatrics*. 2022;22(1):420. DOI: 10.1186/s12877-022-02960-5
33. Al AlShaikh S, Quinn T, Dunn W, Walters M, Dawson J. Predictive factors of non-adherence to secondary preventative medication after stroke or transient ischaemic attack: A systematic review and meta-analyses. *European Stroke Journal*. 2016;1(2):65–75. DOI: 10.1177/2396987316647187
34. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovanna P, Bray S, Kiru G 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
35. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
36. Ray KK, Haq I, Bilitou A, Manu MC, Burden A, Aguiar C 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. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2023;29:100624. DOI: 10.1016/j.lanpe.2023.100624
37. Yanishevskiy S.N., Skiba Ya.B., Polushin A.Yu. Statins in patients with acute ischemic stroke: when we should start therapy? *Arterial Hypertension*. 2021;27(1):16–28. [Russian: Янишевский С.Н., Скиба Я.Б., Полущин А.Ю. Статины у пациента с ишемическим инсультом: как рано начинать терапию? *Артериальная гипертензия*. 2021;27(1):16–28]. DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-16-28
38. Catapano AL, De Caterina R, Jukema JW, Klempfner R, Landmesser U, Schiele F et al. Addressing current challenges in optimization of lipid management following an ACS event: Outcomes of the ACS EuroPath III initiative. *Clinical Cardiology*. 2023;46(4):407–15. DOI: 10.1002/clc.23988
39. Li S, Peng Y, Wang X, Qian Y, Xiang P, Wade SW et al. Cardiovascular events and death after myocardial infarction or ischemic stroke in an older Medicare population. *Clinical Cardiology*. 2019;42(3):391–9. DOI: 10.1002/clc.23160
40. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326(7404):1423. DOI: 10.1136/bmj.326.7404.1423
41. Ostwald DA, Schmitt M, Peristeris P, Gerritzen T, Durand A. The Societal Impact of Inclisiran in England: Evidence From a Population Health Approach. *Value in Health*. 2023;26(9):1353–62. DOI: 10.1016/j.jval.2023.05.002
42. What's new in clinical guideline Ministry of Health RF 'Disorders of lipid metabolism 2023'. Av. at: <https://scardio.ru/content/activities/2023/11042023.pdf>. [Russian: Что нового в клинических рекомендациях Минздрава РФ «Нарушения липидного обмена» 2023 г. Доступно на: <https://scardio.ru/content/activities/2023/11042023.pdf>]
43. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
44. Kiyosue A, Honarpour N, Kurtz C, Xue A, Wasserman SM, Hirayama A. A Phase 3 Study of Evolocumab (AMG 145) in Statin-Treated Japanese Patients at High Cardiovascular Risk. *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(1):40–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.10.021
45. Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Pordy R, Bessac L, Minini P et al. Reductions in Atherogenic Lipids and Major Cardiovascular Events: A Pooled Analysis of 10 ODYSSEY Trials Comparing Alirocumab With Control. *Circulation*. 2016;134(24):1931–43. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024604
46. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, Leiter LA, Scott Wright R, Vi-karunnessa S et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2023;11(2):109–19. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00353-9
47. Koenig W, Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Schwartz GG, Wright RS et al. Efficacy and safety of inclisiran in patients with cerebrovascular disease: ORION-9, ORION-10, and ORION-11. *American Journal of Preventive Cardiology*. 2023;14:100503. DOI: 10.1016/j.ajpc.2023.100503
48. Katsiki N, Vrablik M, Banach M, Gouni-Berthold I. Inclisiran, Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Lipoprotein (a). *Pharmaceuticals*. 2023;16(4):577. DOI: 10.3390/ph16040577
49. Pan Y, Li H, Wang Y, Meng X, Wang Y. Causal Effect of Lp(a) [Lipoprotein(a)] Level on Ischemic Stroke and Alzheimer Disease: A Mendelian Randomization Study. *Stroke*. 2019;50(12):3532–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026872
50. Nambi V, Agha A. Inclisiran: A Game Changer in a Changing Game? *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(9):1194–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.008
51. Tanashyan M.M., Shamalov N.A., Voznyuk I.A., Yanishevskiy S.N., Vinogradov O.I., Khasanova D.R. et al. Control of dyslipidemia in the prevention of recurrent ischemic cerebrovascular accidents (expert opinion). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):108–13. [Russian: Танашиян М.М., Шамалов Н.А., Вознюк И.А., Янишевский С.Н., Виноградов О.И., Хасанова Д.Р. и др. Контроль дислипидемии в профилактике повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения (заключение экспертов). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):108–13]. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-108-113