

Татаринцева З. Г.^{1,2}, Тхатль Л. К.^{1,2}, Барбухатти К. О.^{1,2}, Космачева Е. Д.^{1,2}

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского», Краснодар, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Клинический случай успешного лечения инклизираном гиперлипидемии после трансплантации сердца

Прогноз после трансплантации сердца продолжает улучшаться. Поэтому профилактика хронических посттрансплантационных последствий, таких как хроническая болезнь почек, васкулопатия трансплантата и злокачественные новообразования, становится все более актуальной. Эверолимус – ингибитор мишени рапамицина (mTOR) млекопитающих, все чаще используется для иммуносупрессии после трансплантации сердца. Тем не менее эверолимус может вызывать характерную совокупность побочных эффектов, включая дислипидемию, и в настоящее время не существует рекомендаций по долгосрочному скринингу и лечению дислипидемии у реципиентов трансплантата сердца, получающих эверолимус. Представлен клинический случай гиперхолестеринемии, развившейся после начала применения эверолимуса у реципиента сердца. Пациент – мужчина 39 лет, перенесший ортотопическую трансплантацию сердца по поводу ишемической кардиомиопатии в 2012 г. (в возрасте 27 лет). В 2019 г. пациенту проведена конверсия иммуносупрессивной терапии с микофенолата мофетила на эверолимус в связи с развившейся васкулопатией трансплантата. На фоне смены иммуносупрессивной терапии отмечено повышение уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, которые не снижались на фоне комбинированной липидснижающей терапии (максимальные дозы розувастатина, эзетимиб, фенофибрат). Достигнуть снижения уровня липидов удалось благодаря применению блокатора синтеза печеночной пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа на уровне микрорибонуклеиновой кислоты (инклизирана). Приведенный случай демонстрирует сложности в коррекции дислипидемии у пациентов с сердечным аллотрансплантатом, так как лечение иммуносупрессивным препаратом эверолимусом усугубляет имеющуюся дислипидемию, а комбинированная липидснижающая терапия с воздействием на разные звенья патогенеза (в частности, сочетание подавления фермента гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы с помощью статинов с ингибированием всасывания холестерина из тонкого кишечника с помощью эзетимиба и с ингибированием матричной РНК PCSK9 с помощью инклизирана) позволяет эффективно контролировать уровень липидов крови и минимизировать неблагоприятные последствия иммуносупрессивной терапии, такие как васкулопатия трансплантата.

Ключевые слова Гиперхолестеринемия; дислипидемия; трансплантация сердца; иммуносупрессивная терапия; эверолимус; инклизиран; блокатор синтеза печеночной пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа

Для цитирования Tatarintseva Z.G., Tkhatl L.K., Barbuhatti K.O., Kosmacheva E.D. A Case of Successful Treatment of Severe Hyperlipidemia After Heart Transplantation With Inclisiran. *Kardiologiia*. 2024;64(7):72–76. [Russian: Татаринцева З.Г., Тхатль Л.К., Барбухатти К.О., Космачева Е.Д. Клинический случай успешного лечения инклизираном гиперлипидемии после трансплантации сердца. *Кардиология*. 2024;64(7):72–76].

Автор для переписки Татаринцева Зоя Геннадьевна. E-mail: z.tatarintseva@list.ru

Введение

Прогноз жизни пациентов после пересадки сердца продолжает улучшаться. Поэтому профилактика хронических посттрансплантационных осложнений, таких как хроническая болезнь почек, васкулопатия трансплантата и злокачественные новообразования, становится все более актуальной. Эверолимус – ингибитор мишени рапамицина (mTOR) млекопитающих, все чаще используется для иммуносупрессии после трансплантации сердца. Его использование позволяет смягчить действие ингибиторов кальциневрина, снизить неблагоприятное воздействие на функцию почек и риск развития злокачественных новообразований [1]. Тем не менее эверолимус может выступать одним из факторов формирования васкулопатии с последующей хронической дисфункцией трансплантата за счет развития дислипидемии. Известно, что дислипидемия после трансплантации сердца чаще возникает у пациентов, принимающих эвероли-

мус, циклоспорин, глюкокортикостероиды, и несколько реже у тех, кто принимает такролимус. В настоящее время не существует рекомендаций по долгосрочному скринингу и лечению дислипидемии у реципиентов сердца, получающих эверолимус [2]. Кроме того, гиперхолестеринемия с развитием болезни коронарных артерий (КА) пересаженного сердца встречается у более 90% пациентов через 5 лет после трансплантации [3]. Иммуносупрессивный режим, системное воспаление, метаболический синдром и эпизоды острого отторжения являются факторами, связанными с развитием гиперхолестеринемии. Для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов сердца международной ассоциацией рекомендовано применение статинов вне зависимости от уровня холестерина (ХС) и его фракций в крови. Показано, что терапия статинами улучшает выживаемость пациентов, перенесших трансплантацию, и способствует уменьшению фатальных отторжений, снижению риска

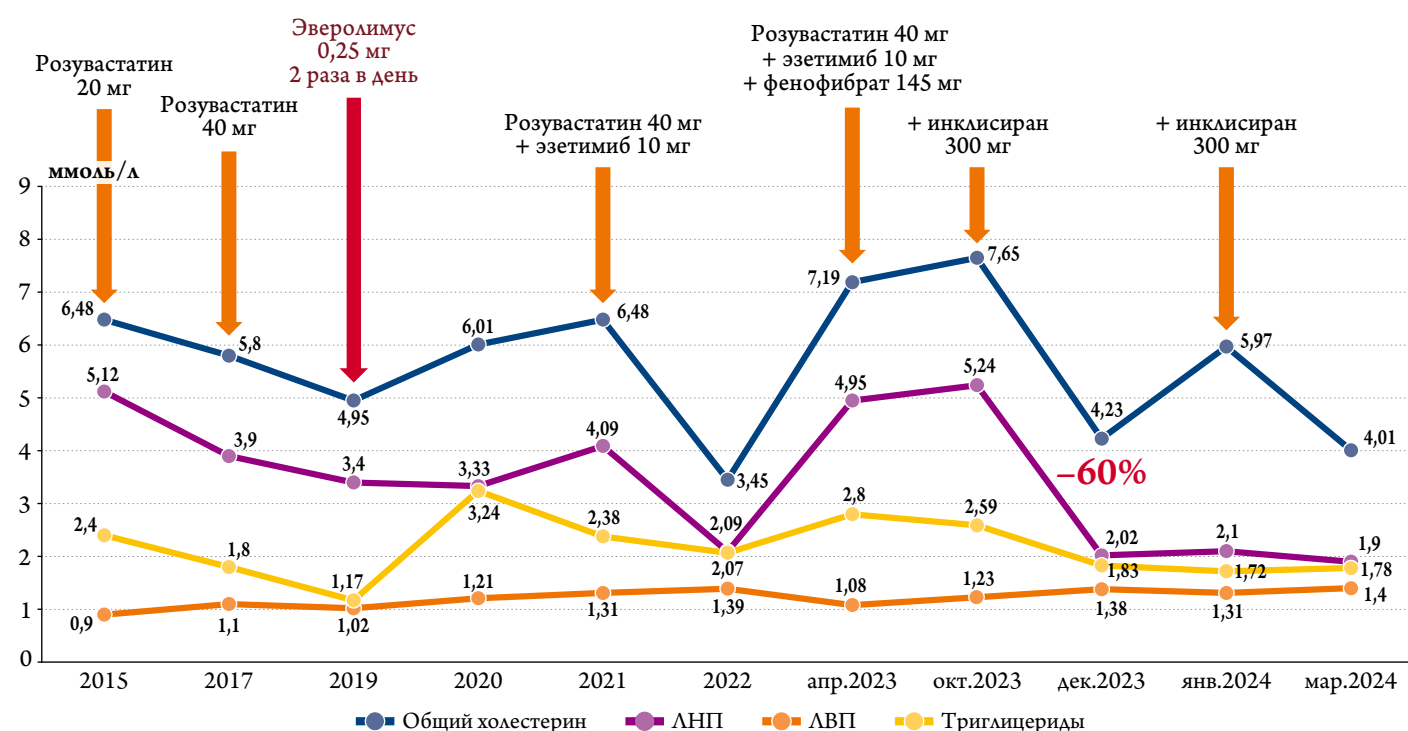
развития терминального рака и болезни КА пересаженного сердца [4]. Поэтому для данной группы липидснижающих препаратов получены рекомендации по лечению класса I независимо от уровня ХС после трансплантации сердца [5]. Однако некоторые пациенты не переносят статины или они недостаточно эффективны, несмотря на лечение в максимальных дозах и комбинации с эзетимбом и другими липидснижающими препаратами. В подобных ситуациях в действующих российских рекомендациях по нарушению липидного обмена, рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по атеросклерозу с одинаковым уровнем доказательности IA рекомендован прием ингибиторов печеночной пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа – PCSK9 (алирокумаб или эволокумаб) или химически модифицированной двухцепочечной малой интерферирующей рибонуклеиновой кислоты – миРНК (инклизирин). В гепатоцитах инклизирин использует механизм РНК-интерференции, чтобы нацелиться на матричную РНК PCSK9 и запустить процесс ее деградации, тем самым увеличивая рециркуляцию и экспрессию рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛНП), с последующим увеличением захвата матричной РНК PCSK9 и уменьшением уровня ХС ЛНП в крови [6, 7].

Клинический случай

Мужчина, 39 лет, из группы очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений в 2012 г. (в возрасте 27 лет) перенес ортотопическую трансплантацию сердца по поводу ишемической кардиомиопатии

(в анамнезе перенесенный Q-позитивный переднераспространенный инфаркт миокарда с реканализацией передней нисходящей артерии в 2011 г.). После трансплантации сердца первоначальный иммуносупрессивный режим включал стандартную терапию такролимусом, микофенолата мофетиллом (ММФ) и преднизолоном. С 2015 г. у пациента развилась васкулопатия трансплантата с прогрессивным увеличением количества атеросклеротических бляшек в КА и увеличением площади стенозирования сосудов. Это потребовало выполнения ангиопластики со стентированием передней нисходящей артерии в 2017 г. В связи с данным осложнением с 2019 г. пациенту проведена конверсия иммуносупрессивной терапии с ММФ на эверолимус в дозе 0,25 мг 2 раза в день с рекомендованным диапазоном концентрации от 3 до 8 нг/мл. Для коррекции дислипидемии в начале заболевания (2015 г.) использовался розувастатин в дозе 20 мг, в дальнейшем в связи с недостижением целевых уровней ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (3,9 ммоль/л в 2017 г.) доза препарата была увеличена до 40 мг/сут, на фоне чего отмечалось снижение концентрации общего ХС и ХС ЛНП. Однако уровни указанных лабораторных маркеров не достигали целевых, а начиная с 2020 г. уровень ХС ЛНП вновь стал повышаться до 4,09 ммоль/л, в связи с чем в 2021 г. к лечению был добавлен эзетимб в дозе 10 мг. На фоне комбинированной липидснижающей терапии в 2022 г. также отмечалось кратковременное снижение концентрации ХС ЛНП в крови до 2,09 ммоль/л, а в 2023 г. она вновь стала повышаться до 4,95 ммоль/л. На ситуацию не повлияло до-

Рисунок 1. Липидограмма пациента в зависимости от липидснижающей терапии



бавление к терапии третьего липидснижающего препарата – фенофибрата в дозе 145 мг/сут, в связи с чем в октябре 2023 г., когда уровень ХС ЛНП достиг 5,24 ммоль/л, пациенту была выполнена первая инъекция натриевой соли инклисирана в дозе 300 мг. Уже через 12 нед уровень ХС ЛНП снизился на 60% и составил 2,1 ммоль/л. Согласно инструкции к применению препарата, была выполнена вторая инъекция, на фоне чего уровень ХС ЛНП снизился до 1,9 ммоль/л в марте 2024 г. На рисунке 1 представлены уровни общего ХС и его фракций в зависимости от проводимой гиполипидемической терапии и указана связь дислипидемии с инициацией иммуносупрессивной терапии эверолимусом. В дальнейшем планируются регулярные инъекции препарата 1 раз в 6 мес с анализом показателей липидограммы в динамике.

Обсуждение

Эверолимус оказывает важное влияние на предотвращение отторжения трансплантата. Однако его применение может сопровождаться неблагоприятным влиянием на липидный обмен и привести к резкому повышению концентрации липидов в сыворотке крови, как это наблюдалось у нашего пациента. Эверолимус модулирует экспрессию ферментов, участвующих в метаболизме липидов, таких как липопротеидлипаза (ЛПЛ). ЛПЛ необходима для гидролиза триглицеридов, связанных с липопротеидами, и обеспечения поглощения и хранения триглицеридов. В результате способность жировой ткани выводить липиды из плазмы нарушается [7]. В наблюдательных исследованиях гиперлипидемия, связанная с применением ингибиторов mTOR, встречается у 75% пациентов, получавших лечение, хотя тяжелая гипертриглицеридемия встречается реже. Эверолимус обычно вызывает менее выраженную гипертриглицеридемию по сравнению с другими ингибиторами mTOR, такими как сиролимус [8].

В настоящее время не существует конкретных рекомендаций по долгосрочному лечению гиперлипидемии у реципиентов сердца, которым назначены ингибиторы mTOR. Опубликованные в 2020 г. рекомендации носят общий характер и содержат указания по таким стратегиям, как оптимизация образа жизни, повышение физической активности и рассмотрение распространенных фармакотерапевтических средств, снижающих уровень липидов, таких как статины, фибраты и рыбий жир. Тем не менее в большинстве случаев терапия статинами считается терапией первой линии. После трансплантации обычно выбирают правастатин, поскольку он незначительно взаимодействует с цитохромами P450, которые регулируют печеночный метаболизм некоторых препаратов, используемых после пересадки солидных органов, включая эверолимус, который метаболизируется цитохромом P450, семейство 3, подсемейство A [2].

Наше клиническое наблюдение показывает, что терапия инклисираном, который применяется в виде подкожной инъекции 3 раза в первый год, а затем 2 раза в год, приводит к значительному снижению уровня ХС ЛНП у реципиентов сердца с гиперхолестеринемией и терапевтической неэффективностью комбинации максимальной дозы статина, эзетимиба и фенофибрата. Кроме того, в отличие от ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, инклисиран не является субстратом, ингибитором или индуктором ферментов или транспортеров CYP450, поэтому не ожидаются лекарственные взаимодействия, в том числе, модификация эффекта ингибиторов и индукторов ферментов CYP450 или транспортеров.

Предыдущие публикации демонстрируют данные об уровнях PCSK9 у пациентов после трансплантации сердца, которые были переведены с иммуносупрессивного режима на основе кальциневрина, состоящего из такролимуса или циклоспорина, на иммуносупрессивный режим на основе mTOR с сиролимусом в среднем через $51 \pm 30,2$ нед (медиана 40 нед) после трансплантации [9]. Переход на сиролимус был связан с повышением уровня PCSK9 (с 316 ± 105 до 343 ± 107 нг/мл; $p=0,041$) и увеличением уровня ХС ЛНП на 23% (с $102,1 \pm 37,8$ до $125,7 \pm 50,6$ ммоль/л; $p<0,002$). Хотя мы не измеряли уровни PCSK9 у наших пациентов, мы смогли продемонстрировать, что PCSK9-таргетная терапия с применением миРНК (инклисирана) действительно снижала уровни ХС ЛНП у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию.

Васкулопатия сердечного аллотрансплантата (ВСА) является частым осложнением после трансплантации сердца, частота развития которого в сроки наблюдения 1 год, 5 и 10 лет составляет 8, 30 и 50% соответственно [10]. ВСА стоит на третьем месте среди осложнений посттрансплантационного периода, приводящих к потере сердечного трансплантата, что обуславливает 30% от всех смертей, произошедших через 1 год после пересадки сердца [11].

Механизмы развития ВСА до конца не изучены [12]. Считается, что иммунологические факторы, такие как несовместимость гистосовместимости, наличие *de novo* образованных антител к HLA (лейкоцитарный антиген человека), эпизоды острого антителоопосредованного отторжения и хроническое воспаление, играют важную роль в развитии васкулопатии и гиперплазии интимы КА пересаженного сердца. Неиммунологические факторы, способствующие развитию ВСА, включают цитомегаловирусную инфекцию, возраст, пол, ожирение, сахарный диабет, артериальную гипертензию, курение, ишемически-реперфузионное повреждение, а также дислипидемию [13].

Недавний ретроспективный анализ, включавший 402 пациентов через 8,9 года после трансплантации сердца, показал, что у пациентов, которые были переведены с иммуносупрессии на основе кальциневрина на ингиби-

тор mTOR сиролимус, наблюдалось значительное замедление прогрессирования объемов бляшек ($2,8 \pm 2,3 \text{ мм}^3/\text{мм}$ против $0,46 \pm 1,8 \text{ мм}^3/\text{мм}$; $p < 0,0001$), а также снижалась смертность (скорректированный коэффициент риска: 0,47; 95% доверительный интервал 0,31–0,70; $p = 0,0002$) и частота событий, связанных с ВСА (скорректированный коэффициент риска: 0,35; 95% доверительный интервал: 0,21–0,59; $p < 0,0001$). Эти результаты были более выражены у пациентов, переведенных на сиролимус ранее чем через 2 года после трансплантации сердца. В группе сиролимуса наблюдалась тенденция к повышению уровня ХС ($192,9 \pm 50,6 \text{ мг/дл}$ против $181,2 \pm 45,8 \text{ мг/дл}$; $p = 0,06$; $p = 0,10$ после корректировки исходных показателей), но дислипидемия не коррелировала с неблагоприятными клиническими проявлениями [14].

Предыдущее исследование, включившее 10 пациентов (9 мужчин; средний возраст 58 ± 6 лет), перенесших трансплантацию сердца $8,3 \pm 4,5$ (диапазон 3–15) года назад, продемонстрировало эффективность лечения гиперхолестеринемии эволокумабом или алирокумабом. Продолжительность лечения составляла в среднем 296 ± 125 дней и приводила к снижению уровня общего ХС (с 281 ± 52 до $197 \pm 36 \text{ мг/дл}$; $p = 0,002$) и ХС ЛНП (с 170 ± 22 до $101 \pm 39 \text{ мг/дл}$; $p = 0,001$) [15]. Насколько нам известно, это один из первых описанных опытов при-

менения инклизирана у пациентов после трансплантации сердца. Требуются дальнейшие наблюдения и исследования в данной области.

Закключение

Мы представили клинический случай пациента с дислипидемией, усугубившейся приемом эверолимуса, который был назначен в связи с развившейся васкулопатией сердечного аллотрансплантата. Дислипидемия была успешно скорректирована введением инклизирана без развития побочных эффектов.

Учитывая способность эверолимуса повышать уровень липидов в сыворотке, мы рекомендуем тщательно контролировать липидный состав крови у всех пациентов, получающих ингибиторы mTOR.

Пациентам, получающим эверолимус, уровень липидов следует контролировать более регулярно, начиная с исходного уровня, через 4 нед после начала лечения, а в дальнейшем рекомендуем контроль каждые 6 мес.

Отсутствует конфликт интересов, связанный со спонсированием написания и размещения публикации и иными видами влияния на независимость материала.

Статья поступила 17.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hirt SW, Bara C, Barten MJ, Deuse T, Doesch AO, Kaczmarek I et al. Everolimus in Heart Transplantation: An Update. *Journal of Transplantation*. 2013;2013:683964. DOI: 10.1155/2013/683964
- Lo P, Kearney K, Muir CA, Song N, Eisman JA, Macdonald PS. Severe Hypertriglyceridemia Associated With Everolimus Treatment After Heart Transplantation. *AACE Clinical Case Reports*. 2020;6(5):e269–72. DOI: 10.4158/ACCR-2020-0191
- Som R, Morris PJ, Knight SR. Graft Vessel Disease Following Heart Transplantation: A Systematic Review of the Role of Statin Therapy. *World Journal of Surgery*. 2014;38(9):2324–34. DOI: 10.1007/s00268-014-2543-x
- Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, Von Scheidt W, Krobot K et al. Simvastatin Initiated Early After Heart Transplantation: 8-Year Prospective Experience. *Circulation*. 2003;107(1):93–7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000043241.32523.EE
- Costanzo MR, Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2010;29(8):914–56. DOI: 10.1016/j.healun.2010.05.034
- 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
- Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplantation Reviews*. 2014;28(3):126–33. DOI: 10.1016/j.trre.2014.03.002
- Houde VP, Brûlé S, Festuccia WT, Blanchard P-G, Bellmann K, Deshaies Y et al. Chronic Rapamycin Treatment Causes Glucose Intolerance and Hyperlipidemia by Upregulating Hepatic Gluconeogenesis and Impairing Lipid Deposition in Adipose Tissue. *Diabetes*. 2010;59(6):1338–48. DOI: 10.2337/db09-1324
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(16):1489–99. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031
- Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-first Official Adult Heart Transplant Report—2014; Focus Theme: Retransplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014;33(10):996–1008. DOI: 10.1016/j.healun.2014.08.003
- Alba AC, Foroutan F, Ng Fat Hing NKV, Fan CS, Manlhiot C, Ross HJ. Incidence and predictors of sudden cardiac death after heart transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Transplantation*. 2018;32(3):e13206. DOI: 10.1111/ctr.13206
- Merola J, Jane-wit DD, Pober JS. Recent advances in allograft vasculopathy: Current Opinion in Organ Transplantation. 2017;22(1):1–7. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000370
- Ramzy D, Rao V, Brahm J, Miriuka S, Delgado D, Ross HJ. Cardiac allograft vasculopathy: a review. *Canadian Journal of Surgery*. 2005;48(4):319–27. PMID: 16149368
- Asleh R, Briassoulis A, Kremers WK, Adigun R, Boilson BA, Pereira NL et al. Long-Term Sirolimus for Primary Immunosuppression in Heart Transplant Recipients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(6):636–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.005
- Kühl M, Binner C, Jozwiak J, Fischer J, Hahn J, Addas A et al. Treatment of hypercholesterolaemia with PCSK9 inhibitors in patients after cardiac transplantation. *PLOS ONE*. 2019;14(1):e0210373. DOI: 10.1371/journal.pone.0210373