

Ежов М. В., Тюрина А. В., Погорелова О. А., Тмоян Н. А.,
Трипотень М. И., Гомыранова Н. В., Балахонова Т. В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
им.акад. Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

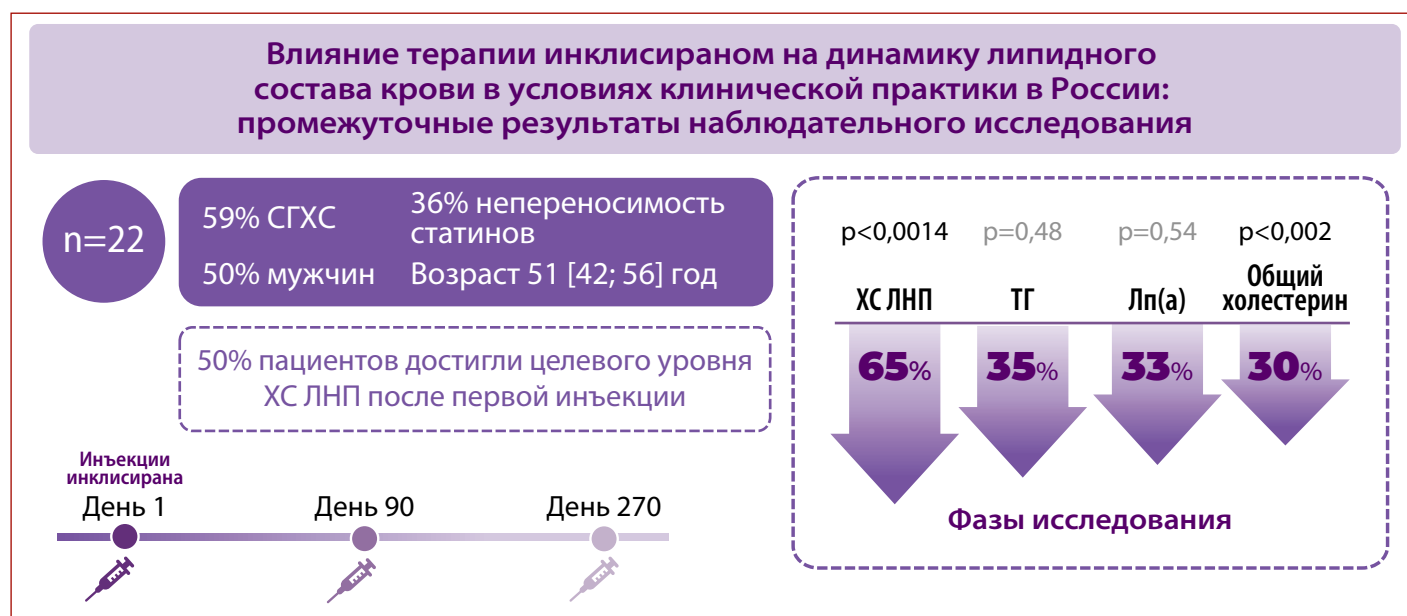
Влияние терапии инклизиромом на динамику липидного состава крови в условиях клинической практики в России: промежуточные результаты наблюдательного исследования

Цель	Оценка влияния терапии инклизиромом на липидный состав крови в течение 90 дней после первой инъекции и описание исходных структурных и ультразвуковых характеристик атеросклеротических бляшек сонных и бедренных артерий у пациентов из группы высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии, не достигших целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности, несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию.
Материал и методы	Проспективное обсервационное одноцентровое исследование включило 22 пациентов (средний возраст $50,9 \pm 8,6$ года, 50% мужчины) с дислипидемией и атеросклеротическими бляшками периферических артерий, сужающими просвет на 25–49%. Семейная гиперхолестеринемия диагностирована у 59% пациентов, непереносимость статинов – у 36%. Выполнено дуплексное сканирование сонных и бедренных артерий. Для количественной оценки эхогенности бляшки сонной артерии (СА) в настоящее время используется метод расчета медианы серой шкалы (grey-scale median, GSM). Инклизиром вводился по схеме: дни 1-й, 90-й, затем через полгода. Проведена оценка липидного состава крови, включая холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), общий холестерин (ОХС), триглицериды, липопротеин (а).
Результаты	Исходно медиана уровня ХС ЛНП составила $3,7 [2,5; 5,4]$ ммоль/л, ОХС – $5,4 [4,4; 6,8]$ ммоль/л, липопротеина (а) – $22,0 [5,0; 108,0]$ мг/дл. В сонных артериях медиана числа бляшек достигала $4,0 [2,0; 4,0]$, суммарный стеноз – $110 [63,8; 118,8]$ %, GSM – $38,6 [28,6; 52,4]$, преобладали гетерогенные бляшки (59%). В бедренных артериях медиана числа бляшек составила $2,0 [2,0; 3,0]$, суммарный стеноз – $75 [42,5; 111,3]$ %, минимальная эхогенность – $41,5 [33,4; 57,4]$ единиц серой шкалы, гетерогенные бляшки – 65%. Через 90 дней после первой инъекции инклизиромом достигнуто снижение уровня ХС ЛНП на 65% (до $1,3 [1,2; 2,9]$ ммоль/л, $p < 0,01$), ОХС – на 30% ($p < 0,01$), триглицеридов – на 35%, липопротеина (а) – на 33%.
Заключение	Инклизиром демонстрирует высокую эффективность в снижении уровня ХС ЛНП у пациентов из группы высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии, не достигших целевых уровней на фоне стандартной терапии. Выявленные характеристики атеросклеротических бляшек свидетельствуют о высоком риске развития атеротромбоза в исследуемой когорте. Оценка динамики структурных характеристик бляшек будет проведена после завершения годового наблюдения.
Ключевые слова	Инклизиром; холестерин липопротеидов низкой плотности; атеросклеротические бляшки; семейная гиперхолестеринемия; дуплексное сканирование; риск развития сердечно-сосудистых заболеваний; миРНК; липопротеин (а); гиполипидемическая терапия
Для цитирования	Ezhov M. V., Tyurina A. V., Pogorelova O. A., Tmoyan N. A., Tripoten M. I., Gomyranova N. V. et al. Inclisiran Therapy and Lipid Profile Dynamics in Real-World Clinical Practice in Russia: Interim Results of an Observational Study. <i>Kardiologiya</i> . 2026;66(1):46–54. [Russian: Ежов М. В., Тюрина А. В., Погорелова О. А., Тмоян Н. А., Трипотень М. И., Гомыранова Н. В. и др. Влияние терапии инклизиромом на динамику липидного состава крови в условиях клинической практики в России: промежуточные результаты наблюдательного исследования. <i>Кардиология</i> . 2026;66(1):46–54].
Автор для переписки	Тюрина Александра Вячеславовна. E-mail: alex.tyurina.cardio@yandex.ru

Введение

Атеросклероз и связанные с ним сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности в мире. Масштаб проблемы становится еще более оче-

видным при анализе смертности: 29% (или 56851 случай) от общего числа смертей по причине болезней системы кровообращения в возрасте моложе 65 лет связаны с повышенным уровнем холестерина липопротеидов низкой плот-



СГХС – семейная гиперхолестеринемия; Лп(а) – липопротеин(а);
ТГ – триглицериды; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ности (ХС ЛНП) [1]. Экономическое бремя, связанное с недостижением целевого уровня ХС ЛНП, составляет колоссальные суммы: 209 млрд рублей в год – социальные затраты, 51,4 млрд рублей – медицинские затраты и 29 млрд рублей – ущерб валового внутреннего продукта [1].

Патогенетически ХС ЛНП является ключевой мишенью в снижении риска развития острых сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В современной кардиологии формируется новая парадигма *preevent population* – пациенты без ССО, но с высоким риском их развития, что находится между традиционными понятиями первичной и вторичной профилактики [2, 3]. Данные по преимуществам раннего назначения гиполипидемической терапии формируют потребность в изучении возможностей регресса атеросклероза у пациентов этой категории.

Как инновационный препарат класса малых интерферирующих РНК (миРНК) инклисиран обеспечивает выраженное, стойкое и долговременное снижение уровня ХС ЛНП в крови, что обуславливает необходимость оценки его влияния не только на липидный состав крови, но и на структурные характеристики атеросклеротических бляшек (АСБ), поскольку последние служат ключевым маркером эффективности терапии и предиктором прогрессирования атеросклероза и связанных с ним ССЗ.

Цель исследования

Оценка влияния терапии инклисираном на липидный состав крови в течение 90 дней после первой инъекции и описание исходных структурных и ультразвуковых характеристик АСБ сонных и бедренных артерий у пациентов из группы высокого и очень высокого риска развития

ССО, не достигших целевых значений ХС ЛНП, несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию.

Настоящая публикация представляет собой промежуточный анализ наблюдательного исследования; оценка изменений структурных характеристик АСБ будет представлена после завершения годового периода наблюдения.

Материал и методы

Настоящее исследование представляет собой проспективное обсервационное одноцентровое неинтервенционное исследование «Прогрессирование атеросклероза у пациентов с высоким или очень высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, которые получают инклисиран». В исследование включали взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше с установленным диагнозом дислипидемии (соответствующей кодам МКБ: E78.0, E78.1, E78.2, E78.4), у которых был диагностирован атеросклероз периферических артерий, подтвержденный наличием АСБ, сужающих просвет сосудов на 25–49%. К другим критериям включения относилась принадлежность к категории высокого или очень высокого риска развития ССО в отсутствие установленного атеросклеротического ССЗ (такого как ишемическая болезнь сердца, инсульт или заболевание периферических артерий) и сахарного диабета. При этом пациенты должны были иметь недостигнутый целевой уровень ХС ЛНП, составляющий либо <1,8 ммоль/л, либо <1,4 ммоль/л в зависимости от категории риска, несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию продолжительностью не менее 3 мес. Работа выполнена в рамках государственного задания, тема № 37.

Методы ультразвукового исследования (УЗИ)

Экстракраниальный отдел брахиоцефальных артерий и артерии подвздошно-бедренного сегмента исследовали на ультразвуковой системе ACUSON Sequoia (Siemens Healthineers), оснащенной линейным датчиком 4–10 МГц. Наличие АСБ в сонных артериях оценивали при исследовании общей сонной артерии, внутренней сонной артерии и бифуркации общей сонной артерии с обеих сторон (всего 6 артериальных сегментов). Наличие АСБ в бедренных артериях оценивали при исследовании общей бедренной артерии, бифуркации общей бедренной артерии, проксимального сегмента поверхностной бедренной артерии с обеих сторон (всего 6 артериальных сегментов). Использовали В-режим сканирования, цветовое картирование потока в энергетическом и скоростном режимах, анализ спектра доплеровского сдвига частот, сканирование в продольном и поперечном сечении передним и латеральным доступом. Факт наличия АСБ в сонных и бедренных артериях выявляли с помощью критериев Манеймского консенсуса по толщине интимы-медии (ТИМ) сонной артерии и АСБ (2004–2006–2011 гг.). Полученные изображения при синхронизации с зубцом R на ЭКГ сохраняли в формате DICOM для последующей обработки на рабочей станции MultiVox (регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития ФС00262006/4783–06). Степень стеноза сонных артерий оценивали по критериям ECST (European Carotid Surgery Trial). Высоту АСБ измеряли в режиме реального времени или на УЗ-изображениях на рабочей станции MultiVox с помощью электронных калиперов в поперечном сечении артерии в месте наибольшего выпячивания АСБ в просвет сосуда. Анализируемыми УЗ-параметрами в сонных и бедренных артериях служили наличие АСБ, количество АСБ, суммарный стеноз, суммарная высота АСБ, максимальная высота АСБ, максимальный стеноз, эхогенность АСБ, структура АСБ (гетерогенная/гомогенная), а также средняя ТИМ правой и левой общей сонной артерий. Эхогенность АСБ оценивали в серой шкале с помощью модифицированной методики медианы серой шкалы (grey scale median, GSM) на рабочей станции Multivox. Под «средней GSM» понимали среднюю GSM всех АСБ у одного пациента, под «минимальной GSM» – минимальную GSM всех АСБ пациента.

Лабораторные методы

У всех пациентов определяли концентрацию липидов, общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), ХС ЛНП определяли ферментативным колориметрическим методом на биохимических анализаторах Architect

C-4000 («Abbott», США). Контроль качества осуществляли с использованием контрольных сывороток Precinorm и Precipath («Roche Diagnostics», Швейцария). Липопротеин (а) – Лп (а) – определяли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Abbott ARCHITECT/Alinity ci («Abbott Laboratories», США) с использованием оригинальных реагентов Lp (a) Latex Reagent и Lp (a) Buffer («Abbott Laboratories», США). Измерение проводили при длине волны 600/804 нм методом конечной точки. Калибровку выполняли с использованием калибраторов производителя методом сплайн-калибровки. Линейный диапазон измерений составлял от 6 до 200 мг/дл, результаты выражали в миллиграммах на децилитр (мг/дл). Контроль качества осуществлялся с применением контрольных материалов двух уровней концентрации («Abbott Laboratories», США).

Дизайн исследования

Исследование включало пациентов (n=22) с недостаточным целевым уровнем ХС ЛНП, несмотря на стабильную гиполипидемическую терапию (аторвастатин ≥ 40 мг/сут или розувастатин ≥ 20 мг/сут, в том числе в комбинации с эзетимибом у 50% пациентов) в течение не менее 3 мес, либо получающих максимально переносимые дозы статинов $\pm$ эзетимиб, либо имеющих непереносимость статинов. После включения в исследование у всех пациентов осуществляли оценку липидного состава крови и дуплексное сканирование сонных и бедренных артерий в День 1 (исходно). Затем пациенты получали инклизирин по схеме: первая инъекция 284 мг в День 1, вторая инъекция в День 90, с последующей инъекцией в День 270. Согласно протоколу исследования, оценка липидного состава крови запланирована в Дни 1, 90, 180, 270 и 360, а повторное дуплексное сканирование сонных и бедренных артерий – в День 360 для оценки динамики АСБ (рис. 1). Настоящая публикация представляет промежуточные результаты исследования с анализом липидного состава крови на 90-й день после первой инъекции инклизирин и характеристикой исходного состояния АСБ. Результаты оценки липидного состава крови в последующих временных точках (Дни 270 и 360) и анализа динамики структурных характеристик АСБ будут представлены после завершения годового периода наблюдения. В качестве основной конечной точки определен процент изменения индекса бляшек (plaque score) – показателя, рассчитываемого как суммарная высота всех АСБ в сонных и бедренных артериях.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных выполняли в программе MedCalc («MedCalc Software Ltd.», Бель-

Пр проспективное наблюдательное одноцентровое неинтервенционное исследование



МПД – максимально переносимая доза.

гия). Нормальность распределения количественных данных оценивали с применением критерия Шапиро–Уилка; при нормальном распределении результаты представляли как среднее $\pm$ стандартное отклонение, при отклонении от нормальности – как медиана и интерквартильный размах (Me [Q1; Q3]). Категориальные переменные описывали в виде n (%). Для оценки изменений липидного состава крови во времени (исходно и на 90-й день) использовали парный критерий t Стьюдента либо критерий Вилкоксона для связанных выборок (в зависимости от распределения); для сравнения независимых групп применяли критерий t или критерий Манна–Уитни, для категориальных признаков – критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. Все проверки проводили при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлены исходные демографические, антропометрические и клинические характеристики включенных в исследование пациентов ($n=22$). Средний возраст пациентов составил 51 [42; 56] год, гендерное распределение было равномерным: мужчины составили 50% ($n=11$) когорты. Средний индекс массы тела (ИМТ) достигал $28,0 \pm 4,8$ кг/м², что свидетельствует о наличии избыточной массы тела в исследуемой группе.

У 59% ($n=13$) пациентов имелся диагноз семейной гиперхолестеринемии (СГХС). Артериальная гипертензия отмечена у 55% ($n=12$), ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) диагностировано у 27% ($n=6$) пациентов, отягощенный по ССЗ семейный анамнез зарегистрирован в 41% ($n=9$)

случаев. Анализ статуса курения показал, что большинство пациентов (55%, $n=12$) никогда не курили, 41% ($n=9$) имели курение в анамнезе, и лишь один (5%) пациент продолжал курить на момент включения в исследование.

При включении в исследование 64% ($n=14$) пациентов получали терапию статинами, однако у 36% ($n=8$) была документирована непереносимость статинов, что существенно ограничивало возможности достижения целевых уровней ХС ЛНП. Эзетимиб в качестве дополнительной гиполипидемической терапии получали 50% ($n=11$) пациентов.

Таблица 1. Характеристика включенных пациентов ($n=22$)

Показатель	Значение
Средний возраст, годы	50,9 $\pm$ 8,6
Мужской пол, n (%)	11 (50)
ИМТ, кг/м ²	28,0 $\pm$ 4,8
Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, n (%)	13 (59)
Артериальная гипертензия, n (%)	12 (55)
Ожирение, n (%)	6 (27)
Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, n (%)	9 (41)
Непереносимость статинов, n (%)	8 (36)
Анамнез курения, n (%):	
Никогда	12 (55)
Курит в настоящее время	1 (5)
Курил в прошлом	9 (41)
Гиполипидемическая терапия, n (%):	
Статины	14 (64)
Эзетимиб	11 (50)

Таблица 2. Показатели липидного состава крови у обследованных пациентов

Показатель	Максимальные значения	Исходные значения
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,2; 4,9]	1,7 [1,0; 2,3]
Общий холестерин, ммоль/л	9,3 [7,0; 10,0]	5,4 [4,4; 6,8]
ХС ЛНП, ммоль/л	6,4 [4,3; 7,0]	3,7 [2,5; 5,4]
ХС ЛВП, ммоль/л	—	1,4±0,3
ХС неЛВП, ммоль/л	7,1 [5,0; 8,1]	4,4 [3,0; 6,7]
Лп (а), мг/дл	—	22,0 [5,0; 108,0]

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС неЛВП – холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности; Лп (а) – липопротеин (а); Ме – медиана.

Таким образом, исследуемая когорта представляет собой группу пациентов среднего возраста с выраженной дислипидемией, высокой частотой СГХС, множественными факторами риска развития ССО и существенными ограничениями в возможностях стандартной гиполипидемической терапии, что обосновывает необходимость применения дополнительных терапевтических стратегий.

В таблице 2 представлены показатели липидного состава крови исследуемой когорты, включающие максимальные значения, зафиксированные в анамнезе до начала любой гиполипидемической терапии, и исходные показатели на момент включения в исследование.

Зарегистрированные максимальные уровни ОХС и ХС ЛНП демонстрировали выраженную гиперхолестеринемию с медианой 9,3 [7,0; 10,0] и 6,4 [4,3; 7,0] ммоль/л соответственно. На фоне гиполипидемической терапии к моменту включения в исследование отмечалось существенное снижение уровней как ОХС, так и ХС ЛНП, тем не менее даже исходные уровни оставались значительно выше целевых для пациентов из группы высокого и очень высокого риска развития ССО.

У 1 (4,8%) пациента уровень Лп (а) определялся в зоне промежуточного риска (30–50 мг/дл), у 7 (33,3%) пациентов уровень Лп (а) был повышен (>50 мг/дл) и составил в среднем 108,5 мг/дл.

Сравнение максимальных и исходных значений демонстрирует определенную эффективность предшествующей гиполипидемической терапии, однако при включении в исследование уровни ОХС и ХС ЛНП были значительно выше целевых, несмотря на интенсивную терапию статинами и эзетимибом у большинства пациентов.

Характеристики атеросклеротических бляшек в сонных артериях

В таблице 3 представлены результаты ультразвуковой оценки атеросклеротического поражения сонных артерий у всех включенных пациентов. Медиана числа

Таблица 3. Исходные характеристики АСБ в сонных артериях обследованных пациентов (n=22, 100%)

Показатель	Значение Ме [25%; 75%]
Число АСБ	4,0 [2,0; 4,0]
Максимальная высота АСБ, мм	2,0 [1,8; 2,6]
Максимальный стеноз, %	35,0 [30,0; 35,0]
Суммарный стеноз, %	110,0 [63,8; 118,8]
Суммарная высота, мм	6,8 [4,0; 7,5]
Минимальная GSM	38,6 [28,6; 52,4]
Средняя GSM	49,9 [44,9; 59,6]
Средняя ТИМ правой ОСА, мм	0,7 [0,6; 0,9]
Средняя ТИМ левой ОСА, мм	0,7 [0,6; 0,8]

Структура АСБ в сонных артериях, n (%):

Гетерогенная	13 (59)
Гомогенная	7 (32)
Гомогенная/гетерогенная	2 (9)

АСБ – атеросклеротическая бляшка; GSM (grey scale median) – медиана серой шкалы; ТИМ – толщина интимы – меди; ОСА – общая сонная артерия.

АСБ в бассейне сонных артерий составила 4,0 [2,0; 4,0]. Максимальный стеноз по диаметру составил 35,0 [30,0; 35,0] %, что классифицируется как гемодинамически незначимое сужение (порог гемодинамической значимости ≥50%). Однако суммарный стеноз, отражающий интегральную атеросклеротическую нагрузку в бассейне сонных артерий, достиг медианы 110,0 [63,8; 118,8] %.

Минимальная эхогенность АСБ по параметру GSM составила 38,6 [28,6; 52,4]. Значения GSM ниже 40 классифицируют бляшку как гипоехогенную, что ассоциируется с богатым липидным ядром, тонкой фиброзной покрышкой и высоким риском разрыва [4–6]. То, что медиана минимальной эхогенности находится на пороговом значении (38,6), а значение 25-го перцентиля составляет 28,6, свидетельствует о наличии значительной доли нестабильных бляшек в исследуемой когорте. Средняя эхогенность АСБ составила 49,9 [44,9; 59,6], что отражает смешанный характер бляшек с преобладанием фибрино-липидного компонента.

В исследуемой когорте выявлено 8 (36,4%) из 22 пациентов с АСБ, наиболее подверженными разрыву. Ключевая комбинация морфологических характеристик высокого риска включала:

- 1) АСБ с GSM <40, указывающие на наличие большого липидного ядра;
- 2) множественное поражение с ≥3 бляшками в сонных или бедренных артериях.

У 6 пациентов наблюдались гипоехогенные бляшки в сонных артериях с GSM 22,2–28,2 в сочетании с множественными бляшками, у 2 пациентов – аналогичный паттерн в бедренных артериях. Липидный состав крови у этих пациентов в точке входа в исследование характеризовался следующими показателями: ОХС 4,62 [4,21; 5,59] ммоль/л, ХС ЛНП 2,71 [2,34; 3,97] ммоль/л,

ХС ЛВП 1,38 [1,27; 1,45] ммоль/л, ТГ 1,17 [0,99; 1,44] ммоль/л, ХС неЛВП 3,27 [2,85; 4,43] ммоль/л, Лп (а) 42,7 [8,2–68,9] мг/дл, при этом у 50% пациентов отмечался повышенный уровень Лп (а) >50 мг/дл. На 90-й день терапии у этих пациентов отмечена следующая динамика: ОХС снизился до 3,66 [3,35; 3,90] ммоль/л (–25,9%), ХС ЛНП – до 1,79 [1,34; 1,97] ммоль/л (–46,4%), ХС ЛВП повысился до 1,41 [1,24; 1,53] ммоль/л (+12,3%), уровень ТГ снизился до 0,94 [0,87; 1,11] ммоль/л (–9,5%).

Качественный анализ эхоструктуры выявил преобладание гетерогенных бляшек – у 13 (59%) пациентов. Гомогенные бляшки выявлены у 7 (32%) пациентов. У 2 (9%) пациентов отмечалось сочетание гомо- и гетерогенных бляшек в различных сегментах каротидного бассейна, что отражает гетерогенность атеросклеротического процесса с различной степенью прогрессирования и стабильности в разных артериальных сегментах.

Совокупность выявленных характеристик – множественность поражения (медиана 4 бляшки), высокая кумулятивная атеросклеротическая нагрузка (суммарный стеноз 110%), низкая эхогенность (медиана минимальной эхогенности на пороге нестабильности) и преобладание гетерогенной структуры (59%) свидетельствует о высоком риске развития атеротромбоза в исследуемой когорте.

Характеристики атеросклеротических бляшек в бедренных артериях

В таблице 4 представлены результаты ультразвуковой оценки атеросклеротического поражения бедренных артерий. Атеросклеротические бляшки в бедренных артериях обнаружены у 20 пациентов (91% от общей когорты).

Медиана числа АСБ в бассейне бедренных артерий составила 2,0 [2,0; 3,0]. Максимальный стеноз достигал 32,5 [30,0; 35,0] %, что сопоставимо с показателями в сонных артериях (35,0 [30,0; 35,0] %) и соответствует гемодинамически незначимому сужению просвета. Суммарный стеноз в бассейне бедренных артерий составил 75,0 [42,5; 111,3] %, что закономерно ниже, чем в каротидном бассейне (110,0 [63,8; 118,8] %), из-за меньшего числа бляшек, однако широкий интерквартильный размах свидетельствует о значительной вариабельности атеросклеротической нагрузки в феморальном артериальном русле среди пациентов когорты.

Минимальная эхогенность АСБ в бедренных артериях составила 41,5 [33,4; 57,4], что несколько выше, чем в сонных артериях (38,6 [28,6; 52,4]). Медиана показателя GSM превышает пороговое значение 40, что в целом характеризует бляшки как умеренно эхогенные. Средняя эхогенность АСБ составила 54,9 [41,3; 60,3], что также несколько выше, чем в сонных артериях (49,9 [44,9; 59,6]). Более вы-

Таблица 4. Исходные характеристики АСБ в бедренных артериях у обследованных больных (n=20; 91%)

Показатель	Значение Ме [25%; 75%]
Количество АСБ	2,0 [2,0; 3,0]
Максимальная высота АСБ, мм	2,6 [2,4; 3,0]
Максимальный стеноз, %	32,5 [30,0; 35,0]
Суммарный стеноз, %	75,0 [42,5; 111,3]
Суммарная высота, мм	5,8 [3,4; 8,9]
Минимальная GSM	41,5 [33,4; 57,4]
Средняя GSM	54,9 [41,3; 60,3]
Структура АСБ в бедренных артериях, n (%)	
Гетерогенная	13 (65)
Гомогенная	6 (30)
Гомогенная/гетерогенная	1 (5)

АСБ – атеросклеротическая бляшка; GSM (grey scale median) – медиана серой шкалы.

сокая эхогенность бляшек в бедренных артериях может отражать большую степень фиброза и кальцификации.

Анализ УЗ-структуры выявил еще более высокую частоту гетерогенных бляшек по сравнению с каротидным бассейном у 13 пациентов (65% против 59% в сонных артериях). Гомогенные бляшки выявлены у 6 (30%) пациентов, что несколько меньше, чем в сонных артериях (32%). У 1 (5%) пациента отмечалось сочетание гомо- и гетерогенных бляшек в различных сегментах бедренного артериального бассейна.

Динамика липидного состава крови после инъекции инклизурана

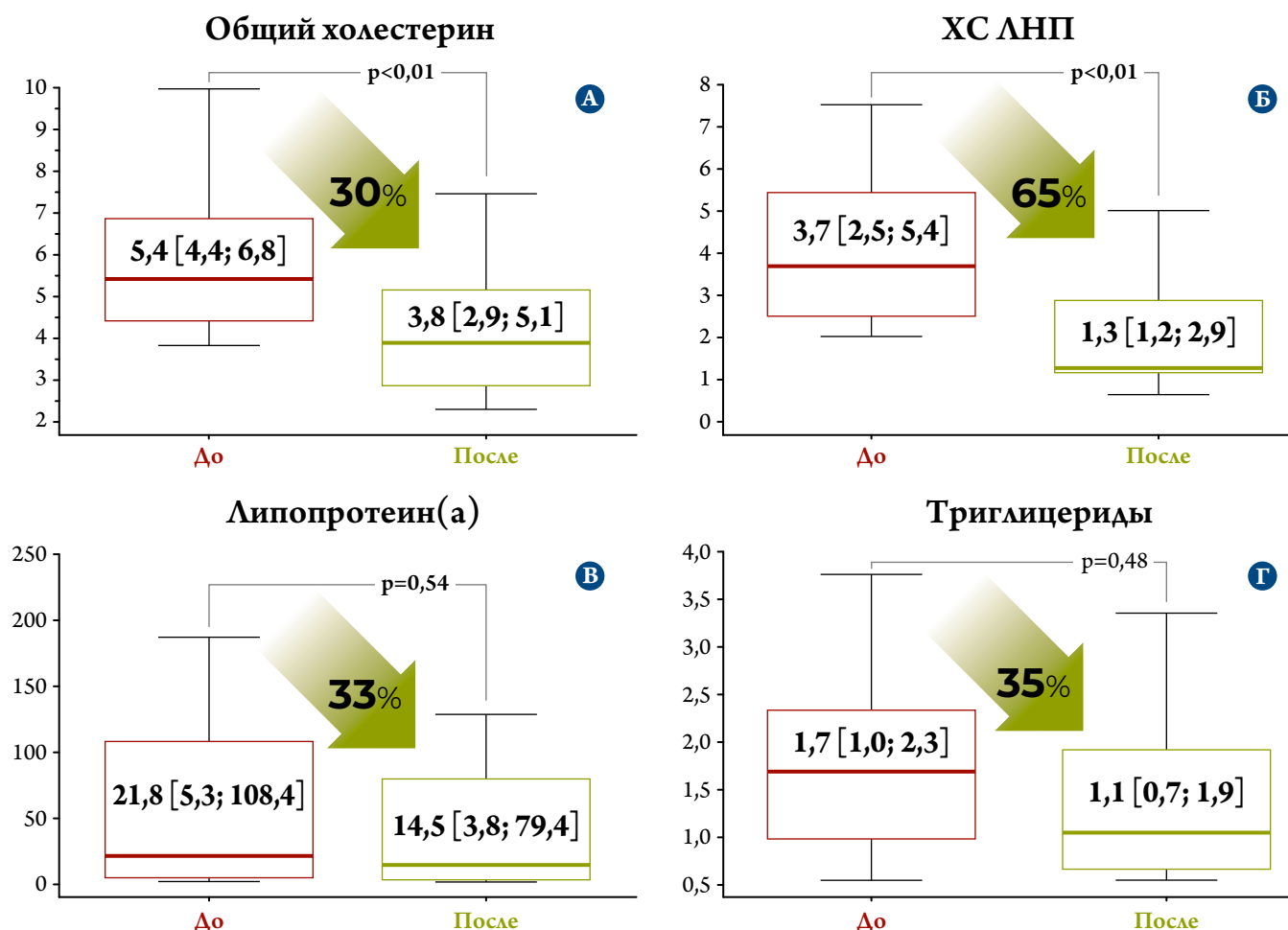
На рисунке 2 представлены результаты анализа эффективности инклизурана через 90 дней после первой инъекции. При этом отмечено статистически значимое снижение уровня ОХС до 3,8 [2,9; 5,1] ммоль/л ($p < 0,01$), которое составило 30,0 [18,5; 50,4] % и свидетельствует о выраженном гиполипидемическом эффекте препарата.

Концентрация ХС ЛНП снизилась до 1,3 [1,2; 2,9] ммоль/л, что соответствует медиане снижения 65%. Примечательно, что даже верхняя граница 75-го перцентиля после лечения (2,9 ммоль/л) существенно ниже исходной медианы, что свидетельствует о выраженном и достаточно гомогенном ответе на терапию. Достижение такого снижения уровня ХС ЛНП особенно значимо с учетом того, что у 36% пациентов имелась непереносимость статинов, а большинство уже получали максимальную переносимую комбинированную терапию.

В группе высокого риска (n=6) уровень ХС ЛНП снизился с 3,16 [2,66; 3,59] до 1,23 [1,21; 1,53] ммоль/л ($p < 0,01$; медиана редукции 61,1%). Целевой уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л достигнут у 4 (66,7%) из 6 пациентов.

В группе очень высокого риска (n=16) уровень ХС ЛНП снизился с 5,1 [2,86; 6,75] до 1,31 [1,21; 1,45] ммоль/л ($p < 0,01$; медиана редукции 73,8%). Целевой

Рисунок 2. Динамика показателей липидного состава крови после инъекции инклизирана (День 90)



А – общий холестерин; Б – холестерин липопротеидов низкой плотности; В – липопротеин (а); Г – триглицериды.

уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л достигнут у 7 (43,8%) из 16 пациентов.

Исходный уровень ТГ 1,7 [1,0; 2,3] ммоль/л снизился до 1,1 [0,7; 1,9] ммоль/л, что соответствует медиане снижения 35%. Однако различия не достигли статистической значимости (p=0,1), вероятно, вследствие относительно небольшого размера выборки (n=22).

Медиана уровня Лп (а) снизилась с 21,8 [5,3; 108,4] до 14,5 [3,8; 79,4] мг/дл, что соответствует снижению на 33%. Различия не достигли статистической значимости (p=0,1), что может быть обусловлено чрезвычайно широким интерквартильным размахом значений, отражающим генетически детерминированную гетерогенность уровней Лп (а) в популяции, а также учетом недостаточного размера выборки. Важно отметить, что значения 75-го перцентиля снизились с 108,4 до 79,4 мг/дл, что может иметь прогностическое значение для пациентов с исходно повышенными уровнями Лп (а).

Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют выраженную гиполипидемическую эффективность препарата

инклизирана в течение 90 дней после первой инъекции и согласуются с данными крупных международных исследований. Настоящая публикация также представляет детальную характеристику исходного состояния АСБ у пациентов из группы высокого и очень высокого риска развития ССО. Оценка динамики структурных характеристик АСБ будет представлена после завершения годового периода наблюдения.

Эффективность инклизирана в снижении ХС ЛНП

В нашем исследовании через 90 дней после первой инъекции инклизирана медиана снижения уровня ХС ЛНП составила 65% (с 3,7 [2,5; 5,4] до 1,3 [1,2; 2,9] ммоль/л; p<0,01). Эти результаты несколько превосходят данные, полученные в рандомизированных клинических исследованиях ORION-10 и ORION-11, в которых среднее плацебо-корректированное снижение уровня ХС ЛНП к 510-му дню составило 51,5% (95% доверительный интервал – ДИ от –54,0 до –49,0) и 52,1% (95% ДИ от –53,9 до –50,4) соответственно [7]. Более выраженное снижение уровня ХС ЛНП в нашей когорте может объясняться несколькими факторами: во-первых,

более высоким исходным уровнем ХС ЛНП (медиана 3,7 ммоль/л против 2,9–3,0 ммоль/л в ORION-10/11); во-вторых, значительной долей пациентов с СГХС (59%), характеризующейся более выраженной экспрессией PCSK9 и, соответственно, потенциально большим ответом на ингибирование PCSK9.

Абсолютное снижение уровня ХС ЛНП в нашем исследовании (медиана 2,4 ммоль/л) также превышает показатели, достигнутые в крупных РКИ: в ORION-10/11 абсолютное снижение составило 50,8 мг/дл (приблизительно 1,3 ммоль/л) [7, 8].

Особый интерес представляет эффективность инклизирана у пациентов, не достигших целевых уровней ХС ЛНП, несмотря на предшествующую интенсивную гиполипидемическую терапию. В нашей когорте 64% пациентов получали статины, а 50% – комбинированную терапию статинами и эзетимибом, что подчеркивает сложность достижения целевых уровней у этой популяции больных. Кроме того, у 36% пациентов имелась непереносимость статинов, что существенно ограничивало терапевтические возможности. У пациентов этой категории уровень ХС ЛНП снизился с 3,9 [2,71; 6,4] до 2,5 [2,4; 3,6] ммоль/л, что составило 21% снижения по медиане. В этом контексте достижение медианы уровня ХС ЛНП 1,3 ммоль/л через 90 дней после начала терапии инклизираном является клинически значимым результатом, особенно учитывая, что большинство пациентов относились к группе высокого и очень высокого риска развития ССО.

Наряду со снижением уровня ХС ЛНП, в нашем исследовании наблюдалось статистически значимое снижение уровня ОХС (медиана 30%; $p < 0,01$), что согласуется с данными объединенного анализа ORION-10/11, в котором снижение уровня ОХС составило 31,9%. Снижение уровня ТГ в нашей когорте составило 35% ($p = 0,1$), что превышает показатели, полученные в ORION-10/11 (6,7%), хотя и не достигло статистической значимости, вероятно, вследствие небольшого размера выборки [7]. В исследовании из Ближнего Востока снижение уровня ТГ составило 12,0% в группе первичной профилактики и 15,3% в группе вторичной профилактики [9]. В недавно опубликованном рандомизированном двойном слепом исследовании VICTORION-DIFFERENCE, в котором наблюдались пациенты из группы высокого и очень высокого риска развития ССО, в группе инклизирана отмечалось сопоставимое по значению снижение уровня ХС ЛНП на 59,5% ($p < 0,01$) до среднего – 1,3 ммоль/л за 1 год наблюдения [10].

Особого внимания заслуживает динамика уровня Лп (а). В нашем исследовании медиана уровня Лп (а) снизилась с 21,8 [5,3; 108,4] до 14,5 [3,8; 79,4] мг/дл, что соответствует снижению на 33% ($p = 0,1$). Хотя различия не достигли статистической значимости, что может быть обусловлено недостаточным размером выборки и сро-

ком наблюдения, направленность изменений согласуется с данными ORION-10/11, в котором снижение уровня Лп (а) составило 17,9% к 540-му дню [7]. Снижение уровня Лп (а) на фоне терапии инклизираном имеет важное прогностическое значение, так как Лп (а) является независимым фактором риска развития ССО и атеротромбоза [11].

Клиническая значимость для популяции первичной профилактики

Результаты анализа первичной профилактики в исследовании ORION-11 показали, что у 203 пациентов без установленного атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (АССЗ), но с высоким риском его развития и уровнем ХС ЛНП $\geq 2,6$ ммоль/л, несмотря на максимально переносимую терапию статинами, инклизиран обеспечил среднее снижение уровня ХС ЛНП на 43,7% (95% ДИ от –52,8 до –34,6) к 510-му дню ($p < 0,0001$), при этом 77,6% пациентов достигли уровня ХС ЛНП $< 2,6$ ммоль/л, 49,4% – $< 1,8$ ммоль/л, и 34,1% – $< 1,3$ ммоль/л [9]. Эти данные подтверждают высокую эффективность инклизирана именно в популяции первичной профилактики, что особенно важно для предотвращения первого ССО. В работе K. Ray и соавт. [12] показано снижение абсолютного риска развития тяжелых ССО в популяции, включающей пациентов из группы высокого риска развития ССО.

В нашей когорте исходная медиана ХС ЛНП составила 3,7 [2,5; 5,4] ммоль/л, что несколько выше, чем в когорте первичной профилактики ORION-11 (средний исходный уровень ХС ЛНП 3,6 ммоль/л). Тем не менее через 90 дней после первой инъекции инклизирана медиана уровня ХС ЛНП снизилась до 1,3 [1,2; 2,9] ммоль/л, что соответствует целевому уровню для пациентов из группы очень высокого риска ($< 1,4$ ммоль/л) согласно рекомендациям ESC/EAS. Это свидетельствует, что инклизиран может быть эффективным инструментом для достижения агрессивных целевых уровней ХС ЛНП у пациентов группы первичной профилактики с множественными факторами риска.

Ограничения и перспективы исследования

Настоящая работа имеет несколько ограничений. Во-первых, относительно небольшой размер выборки ($n = 22$) и отсутствие контрольной группы ограничивают статистическую мощность исследования и возможность однозначной интерпретации некоторых результатов, в частности, динамики уровня ТГ и Лп (а). Во-вторых, ультразвуковая оценка АСБ, хотя и является валидированным неинвазивным методом, указанным в клинических рекомендациях, имеет меньшую чувствительность по сравнению с инвазивными методами визуализации,

использовавшимися в некоторых других исследованиях. Тем не менее применение ультразвукового дуплексного сканирования позволяет оценить широкий спектр характеристик бляшек (количество, высоту, степень стеноза, эхогенность, структуру) в нескольких артериальных бассейнах одновременно, что дает более полное представление о системном атеросклеротическом процессе.

Важными преимуществами исследования являются:

1. Включение пациентов клинической практики с высокой частотой СГХС (59%) и непереносимости статинов (36%), что отражает популяцию, которая наиболее нуждается в дополнительных терапевтических опциях;
2. Комплексная оценка как липидного состава крови, так и структурных характеристик атеросклеротических поражений;
3. Основное внимание уделено популяции первичной профилактики высокого риска, для которой данные об эффективности инклисирана пока ограничены.

Заключение

Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность инклисирана в качестве дополнительной терапии у пациентов, не достигших целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности на фоне максимально переносимой стандартной терапии. Снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности на 65% в течение 90 дней позволяет большинству пациентов приблизиться к целевым значениям, рекомендованным для группы очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Дополнительное благоприятное влияние на уровень общего холестерина, триглицеридов и липопротеина (а) усиливает антиатерогенный потенциал терапии и создает предпосылки для замедления прогрессирования атеросклероза.

Конфликт интересов не заявлен

Статья поступила 24.11.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ignatyeva V.I., Ezhov M.V., Kontsevaya A.V., Paleev F.N., Derkach E.V., Omelianovsky V.V. et al. Socio-economic damage caused by elevated low-density lipoprotein cholesterol levels. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2025;2(47):88–98. [Russian: Игнатъева В.И., Ежов М.В., Концевая А.В., Палеев Ф.Н., Деркач Е.В., Омеляновский В.В. и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2025;2(47):88–98]. DOI: 10.17116/medtech20254702188
2. Andersson NW, Corn G, Dohlmann TL, Melbye M, Wohlfahrt J, Lund M. LDL-C Reduction With Lipid-Lowering Therapy for Primary Prevention of Major Vascular Events Among Older Individuals. Journal of the American College of Cardiology. 2023;82(14):1381–91. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.07.027
3. Vallejo-Vaz AJ, Robertson M, Catapano AL, Watts GF, Kastelein JJ, Packard CJ et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Among Men With Primary Elevations of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels of 190 mg/dL or Above: Analyses From the WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 5-Year Randomized Trial and 20-Year Observational Follow-Up. Circulation. 2017;136(20):1878–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027966
4. Kadoglou N, Moulakakis KG, Mantas G, Spathis A, Gkoukoudi E, Mylonas SN et al. Novel Biomarkers and Imaging Indices for the “Vulnerable Patient” with Carotid Stenosis: A Single-Center Study. Biomolecules. 2023;13(9):1427. DOI: 10.3390/biom13091427
5. Ruiz-Ares G, Fuentes B, Martínez-Sánchez P, Díez-Tejedor E. A Prediction Model for Unstable Carotid Atheromatous Plaque in Acute Ischemic Stroke Patients: Proposal and Internal Validation. Ultrasound in Medicine & Biology. 2014;40(9):1958–65. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.04.015
6. Spanos K, Tzorbatzoglou I, Lazari P, Maras D, Giannoukas AD. Carotid artery plaque echomorphology and its association with histopathologic characteristics. Journal of Vascular Surgery. 2018;68(6):1772–80. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.01.068
7. 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
8. 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/NEJMoa1912387
9. Iqbal S, Sabbour HM, Ashraf T, Santos RD, Buckley A. First Report of Inclisiran Utilization for Hypercholesterolemia Treatment in Real-world Clinical Settings in a Middle East Population. Clinical Therapeutics. 2024;46(3):186–93. DOI: 10.1016/j.clinthera.2023.12.003
10. Landmesser U, Laufs U, Schatz U, Winzer EB, Nowak B, Kassner U et al. Inclisiran-based treatment strategy in hypercholesterolaemia: the VICTORION-difference trial. European Heart Journal. 2025;ehaf685. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf685
11. 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
12. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros MJ, Koenig W, Leiter LA et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. European Heart Journal. 2023;44(2):129–38. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac594