



Дислипидемия. Настало время перемен! Эпоха света в «темные времена»

Дислипидемия играет первостепенную роль в развитии атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний. На симпозиуме д.м.н., профессор, руководитель лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, президент Национального общества по изучению атеросклероза Марат Владиславович ЕЖОВ рассказал о современных подходах к лечению дислипидемии.

В период пандемии COVID-19 в России отмечался высокий уровень общей смертности и смертности от болезней системы кровообращения. С 2022 г. прослеживается тенденция к снижению уровня смертности от болезней системы кровообращения, что позволяет надеяться на достижение в будущем целевых показателей. Смертностью от болезней системы кровообращения в российской популяции имеет ряд важных особенностей. Прежде всего это высокая вариабельность региональной специфики за счет социально-демографических различий, в том числе соотношения городского и сельского населения, возможности финансирования и удаленность крупных населенных пунктов от городского центра. Кроме того, более высокий процент внебольничной смертности по сравнению со странами Западной Европы и Северной Америки обусловлен недостаточным уровнем

санитарного просвещения населения. Как следствие – позднее обращение за медицинской помощью при угрожающих жизни состояниях. В нашей стране отмечается также значительная разница между показателями смертности мужчин и женщин: уровни смертности в России среди мужчин почти в два раза выше, чем среди женщин. При этом высокий показатель смертности наблюдается у мужчин в возрасте 40–59 лет¹.

Существенный вклад в увеличение смертности вносит широкая распространенность нарушений липидного обмена среди населения. Российское кардиологическое общество и Национальное общество атеросклероза на протяжении десяти лет проводят исследование ЭССЕ-РФ. Согласно данным исследования, нарушение липидного обмена зарегистрировано более чем у половины взрослого населения РФ. Так, гиперхолестеринемия имеют около 60% трудо-

способного населения в возрасте 25–64 лет, у каждого третьего мужчины и каждой четвертой женщины выявляется гипертриглицеридемия².

Установлено, что основным фактором поражения сосудов и развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний – высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Опубликованные еще в 2004 г. результаты многоцентрового исследования INTERHEART, в котором участвовали 52 страны, включая РФ, показали, что гиперлипидемия – самый распространенный фактор риска сердечно-сосудистых событий. К менее распространенным потенциально модифицируемым факторам риска инфаркта миокарда относятся курение, питание, физическая активность, высокий уровень артериального давления, сахарный диабет³.

По данным проспективных исследований, постоянное дол-

¹ Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в РФ и возможные механизмы ее изменения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 8: 98–103.

² Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016; 19 (1): 15–23.

³ Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004; 364 (9438): 937–952.

госрочное снижение уровня холестерина ЛПНП приводит к пропорциональному уменьшению сердечно-сосудистого риска атеросклеротического генеза⁴.

Метаанализ 21 рандомизированного клинического исследования продемонстрировал, что преимущества снижения уровня холестерина ЛПНП неуклонно возрастают с увеличением продолжительности лечения. Так, на фоне уменьшения уровня холестерина ЛПНП на 1 ммоль/л в течение года терапии риск развития сердечно-сосудистых событий снижается на 12%, в течение трех лет – на 20%, на пятый год – на 23%, на седьмой год – на 29%. Таким образом, доказаны преимущества длительной липидснижающей терапии для уменьшения риска развития основных сердечно-сосудистых событий⁵.

Целевые уровни холестерина ЛПНП определяют в зависимости от сердечно-сосудистого риска. В отличие от предыдущих в последних европейских и российских рекомендациях по лечению дислипидемии предусмотрены более низкие целевые уровни холестерина ЛПНП для пациентов со средним, высоким и очень высоким риском. В частности, предложен более низкий целевой уровень холестерина ЛПНП для категории очень высокого риска – 1,4 ммоль/л.

В ряде исследований установлена прямая зависимость частоты достижения целевых значений

холестерина ЛПНП от применения/неприменения гиполипидемической терапии. По данным исследований реальной клинической практики в США, 41% больных атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями очень высокого риска достигают целевого уровня холестерина ЛПНП на фоне терапии. При этом в большинстве случаев пациенты получают монотерапию статинами (69%) и высокоинтенсивными статинами (36%), реже – комбинированную терапию статинами с эзетимибом или другими липидснижающими препаратами (5 и 16% соответственно), 2% принимают ингибиторы PCSK9. Данные субанализа чешской когорты исследования EUROASPIRE V показали, что в реальной клинической практике целевые значения холестерина ЛПНП достигаются в 30% случаев. На фоне двойной комбинированной терапии статином и эзетимибом целевых значений холестерина ЛПНП достигают 73,3% пациентов, а на фоне тройной терапии статином, эзетимибом и ингибитором PCSK9 – 99,8% пациентов⁶.

Результаты исследований, проведенных в разных странах, свидетельствуют о том, что среди пациентов, получающих гиполипидемическую терапию, более половины не достигают целевых уровней холестерина ЛПНП. Таким образом, выявляется значительный разрыв между кли-

ническими рекомендациями и клинической практикой в отношении коррекции нарушений липидного обмена⁷.

Британские ученые проанализировали данные медицинских историй болезни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из первичного звена здравоохранения за период свыше десяти лет. Установлено, что уровень холестерина ЛПНП снижается незначительно: с 2,2 до 2,1 ммоль/л в когорте больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и с 2,2 до 2,0 ммоль/л у пациентов с инфарктом миокарда. В реальной клинической практике среднее снижение уровня холестерина ЛПНП более чем за десять лет составляет всего 8 мг/дл, несмотря на использование высокоинтенсивной терапии статинами⁸.

В опубликованной в прошлом году статье председателя Европейского общества по атеросклерозу, профессора К. Ray и соавт. была предложена комбинированная гиполипидемическая терапия в качестве стратегии первой линии у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском⁹. Таким образом, рекомендована стартовая комбинированная терапия статином и эзетимибом. Цель терапии – снизить уровень холестерина ЛПНП более чем на 50% и достичь показателей уровня холестерина ЛПНП менее 1,4 ммоль/л. При недостижении

⁴ Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 2017; 38 (32): 2459–2472.

⁵ Wang N., Woodward M., Huffman M.D., Rodgers A. Compounding benefits of cholesterol-lowering therapy for the reduction of major cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2022; 15 (6): e008552.

⁶ Vorlíčková P., Mayer O.Jr., Bruthans J., et al. Změny v adherenci k doporučené cílové hodnotě LDL cholesterolu mezi lety 2006 a 2017 u českých pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční. *Cor et Vasa.* 2019; 61 (1): 20–27.

⁷ Vrablik M., Seifert B., Parkhomenko A., et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. *Atherosclerosis.* 2021; 334: 66–75.

⁸ Danese M., Sidelnikov E., Villa G., et al. Longitudinal evaluation of treatment patterns, risk factors and outcomes in patients with cardiovascular disease treated with lipid-lowering therapy in the UK. *BMJ Open.* 2022; 12 (4): e055015.

⁹ Ray K.K., Reeskamp L.F., Laufs U., et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur. Heart J.* 2022; 43 (8): 830–833.



указанных целей следует рассматривать вопрос о таргетной терапии, назначении ингибиторов PCSK9.

В настоящее время выделяют группу пациентов с экстремальным сердечно-сосудистым риском. К ним относят пациентов с сочетанием доказанного атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания и сахарного диабета, семейной гиперхолестеринемией, инфарктом в анамнезе, сердечно-сосудистым событием, атеросклерозом периферических артерий, многососудистым поражением коронарного русла. По мнению экспертов, пациентам с экстремальным сердечно-сосудистым риском необходимо назначать стартовую тройную терапию: статины + эзетимиб + ингибитор PCSK9.

Препараты нового поколения демонстрируют многообещающие результаты в снижении уровня холестерина ЛПНП. В 2022 г. в России был зарегистрирован лекарственный препарат с действующим веществом инклизирин, который является первым и единственным препаратом для снижения уровня холестерина ЛПНП на основе малой интерферирующей РНК (миРНК). Инклизирин характеризуется уникальным механизмом действия, основанным на имитации естественного процесса интерференции РНК, проходящего в цитоплазме¹⁰.

Инклизирин представляет двухцепочечную миРНК, состоящую из направляющей и несущей цепочек, и N-ацетилгалактозамина (GalNAc). Конъюгация с GalNAc способствует захвату гепатоцитами и интернализации путем эндоцитоза¹¹. Инклизирин поступает в гепатоциты, где использует механизм интерференции РНК и запуска-

ет каталитический распад, нарушая синтез PCSK9. Подавление продукции белка, который способствует увеличению уровня холестерина ЛПНП в крови, приводит к снижению уровня холестерина ЛПНП в крови. Инклизирин действует крайне избирательно, инактивируя таргетную определенную матричную РНК. Механизм действия инклизирин позволяет рекомендовать следующую схему его применения: после первой подкожной инъекции препарат вводят повторно через три месяца, а затем каждые шесть месяцев. Гиполипидемическая терапия с использованием инклизирин позволяет достигать стойкого снижения уровня холестерина ЛПНП даже у пациентов с очень высоким и экстремальным риском.

Профессор М.В. Ежов подчеркнул, что появление нового гиполипидемического препарата миРНК инклизирин с уникальным режимом дозирования и высоким уровнем безопасности позволяет перевести комплаентность пациентов с нарушениями липидного обмена на принципиально новый уровень. За последние два десятилетия достигнуты значительные успехи

в разработке новых препаратов для коррекции уровня холестерина ЛПНП. Механизм снижения уровня холестерина современными препаратами связан с увеличением числа рецепторов ЛПНП. Открытие в 2003 г. молекулы PCSK9 и определение ее роли в гомеостазе холестерина привели к созданию гиполипидемических препаратов, моноклональных антител, мишенью которых служит PCSK9. Эволюция гиполипидемических препаратов продолжается, и сегодня разработан препарат инклизирин, механизм которого направлен на таргетное выключение секреции PCSK9 в гепатоцитах.

Подводя итог, профессор М.В. Ежов констатировал, что на сегодняшний день достоверно доказана связь уровня холестерина ЛПНП с развитием атеросклероза, сердечно-сосудистыми событиями и прогнозом пациента. С внедрением принципиально новых терапевтических схем с использованием инновационного препарата двухцепочечной миРНК инклизирин открываются широкие возможности для успешного контроля над атеросклерозом и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний. ☺

¹⁰ Khvorova A. Oligonucleotide therapeutics – a new class of cholesterol-lowering drugs. N. Engl. J. Med. 2017; 376 (1): 4–7.

¹¹ Springer A.D., Dowdy S.F. GalNAc-siRNA conjugates: leading the way for delivery of RNAi therapeutics. Nucleic. Acid Ther. 2018; 28 (3): 109–118.