

## Эффект смены класса препаратов PCSK9-таргетной терапии в рамках комбинированной липидснижающей терапии у пациентки очень высокого сердечно-сосудистого риска (клинический случай и анализ данных литературы)

В.В. Кашталап, д.м.н., проф., проф. РАН, Д.Ю. Седых, д.м.н., О.Л. Барбараш, д.м.н., проф., академик РАН

Адрес для переписки: Дарья Юрьевна Седых, md-sedih@mail.ru

Для цитирования: Кашталап В.В., Седых Д.Ю., Барбараш О.Л. Эффект смены класса препаратов PCSK9-таргетной терапии в рамках комбинированной липидснижающей терапии у пациентки очень высокого сердечно-сосудистого риска (клинический случай и анализ данных литературы). Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (33): 104–114.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-33-104-114

**Цель.** На примере клинического наблюдения амбулаторной пациентки очень высокого сердечно-сосудистого риска оценить эффекты замены моноклонального антитела к PCSK9 (алирокумаба) на инклисиран в составе комбинированной липидснижающей терапии (КЛСТ) в отношении достижения целевых значений липидограммы при переходе с одного препарата на другой не по клиническим показаниям и провести анализ данных реальной клинической практики по переключению терапии между классами PCSK9-таргетных препаратов.

**Основные положения.** Представлено описание клинического случая пациентки очень высокого сердечно-сосудистого риска, наблюдаемой в рамках амбулаторной практики в липидном центре Кузбасского клинического кардиологического диспансера имени академика Л.С. Барбараша. КЛСТ, включающая алирокумаб, приводила к более выраженному снижению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) к шестому месяцу терапии (63,9%) по сравнению с лечением инклисираном (38,4%). В результате применения алирокумаба уровень ХС ЛНП составил 1,46 ммоль/л, а после перехода на терапию инклисираном – 2,23 ммоль/л. Анализ опубликованных данных реальной клинической практики свидетельствует о том, что при смене моноклональных антител к PCSK9 на инклисиран происходит повышение уровня ХС ЛНП, тогда как переключение с инклисирана на моноклональные антитела ассоциировано с дополнительным снижением уровня ХС ЛНП. Таким образом, данные реальной клинической практики подтверждают необходимость персонализированного подхода к выбору PCSK9-таргетной терапии и ее последовательности.

**Заключение.** У пациентов очень высокого риска, не достигающих целевых значений ХС ЛНП при длительном назначении подобранной КЛСТ, следует избегать клинически необоснованных изменений в ее составе во избежание снижения эффективности лечения.

**Ключевые слова:** дислипидемия, очень высокий сердечно-сосудистый риск, липидснижающая терапия, PCSK9-таргетная терапия, медикаментозная профилактика

### Введение

В структуре смертности в РФ число смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с атеросклерозом, составляет около 0,4–0,5 млн ежегодно [1–6]. Повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) служит центральным этиопатогенетическим звеном развития системного атеросклеротического процесса [3]. В то же время более двух третей пациентов с дислипидемией не достигают целевого уровня ХС ЛНП на фоне

имеющейся в арсенале кардиолога пероральной терапии (максимально переносимые дозы статинов и эзетимиб) [7, 8]. Возможное решение этой проблемы – обеспечение таких пациентов инъекционной PCSK9-таргетной терапией, в рамках которой используются два класса препаратов – моноклональные антитела (мАТ) к PCSK9 (кумабы) и малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК) к PCSK9 (единственный представитель – инклисиран) [9, 10]. С учетом разной фармакодинамики и фармакокинетики, с одной



стороны, и сложностей с обеспечением, с другой, практически ценно рассмотреть вопросы переключения между этими лекарственными средствами по причинам, не связанным напрямую с медицинскими показаниями. В данной работе представлено клиническое наблюдение пациентки с описанием ситуации подобного переключения терапии, а также проанализированы доступные на сегодняшний день данные литературы, которые могут помочь клиницисту принять рациональное решение в рамках ведения пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР).

**Цель статьи** – на примере клинического наблюдения амбулаторной пациентки очень высокого ССР оценить параметры липидограммы при замене лекарственного препарата из группы PCSK9-таргетной терапии (алирокумаба) другим (инклисираном) в составе комбинированной липидснижающей терапии (КЛСТ) не по клиническим показаниям, а также оценить влияние терапии при переключении между классами PCSK9-таргетных препаратов на динамику уровня ХС ЛНП на основе анализа опубликованных данных реальной клинической практики.

### Клиническое наблюдение

Пациентка Е., 54 года, работающая, образование высшее, замужем. Жалобы активно не предъявляет. Амбулаторно проходит лечение в липидном центре города Кемерово. Пациенткой подписано информированное добровольное согласие на публикацию обезличенных данных своего наблюдения. Форма согласия одобрена локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ.

**Анамнез заболевания.** Клинические симптомы артериальной гипертензии наблюдаются с 25 лет. Максимальное артериальное давление (АД) – 160/100 мм рт. ст., АД – 120/70 мм рт. ст. Обследована, диагноз гипертонической болезни установлен. Антигипертензивная терапия регулярная. Дислипидемия диагностирована с 2013 г. (максимальное повышение уровня общего холестерина (ОХС) плазмы крови – до 16 ммоль/л, ХС ЛНП – до 11,8 ммоль/л), начало медикаментозной коррекции с 2018 г. (аторвастатин, 20 мг), гиполипидемическую диету соблюдает, умеренная физическая активность регулярная. С осени 2021 г. на основании жалоб и результатов дообследования установлен диагноз ишемической болезни сердца (ИБС): стабильная стенокардия, функциональный класс (ФК) III, направлена на плановую коронароангиографию (КАГ) – запись на 29 марта 2022 г. Пациентка экстренно госпитализирована 18 марта 2022 г. с клинической картиной прогрессирующей стенокардии, проведена КАГ, по результатам которой выявлено множественное поражение коронарных артерий (КА) со значимым стенозом ствола левой КА (85%), незначимыми стенозами передней нисходящей КА и правой КА (45%), кальцинозом аортального синуса и КА. Кроме того, при поступлении в стационар по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) верифицирован гемодинамически значимый дегенеративный стеноз аортального клапана (площадь открытия 0,7 см<sup>2</sup>, максимальный градиент 75 мм рт. ст., средний градиент 46 мм рт. ст.). Обследованы другие

артериальные бассейны: с помощью цветового дуплексного сканирования выявлен церебральный атеросклероз (стенозы внутренней сонной артерии слева и справа по 50%) и атеросклероз артерий нижних конечностей (стенозы общей бедренной артерии слева и справа по 40%). Коллективно принято решение о выполнении без выписки из стационара аортокоронарного шунтирования (шунты левой внутренней грудной артерии к передней нисходящей КА, большой подкожной вены к ветви тупого края и правой КА) с протезированием аортального клапана механическим протезом «МедИнж-2», оперативное вмешательство проведено 22.03.2022 г. Назначенные после операции аторвастатин (80 мг) и его заменяющий розувастатин (40 мг) пациентка принимать не смогла в связи с выраженным цитоллизом, превышающим три верхних границы нормы, повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК), диспепсией и миалгией, в связи с чем липидолог заменил препарат на питавастатин в дозе 4 мг в сочетании с эзетимибом в дозе 10 мг.

С июня по ноябрь 2024 г. пациентка участвовала в поисковом научном исследовании НИИ КПССЗ и получала в дополнение к питавастатину и эзетимибу алирокумаб в дозе 300 мг один раз в месяц подкожно. Клинических симптомов стенокардии у пациентки не наблюдалось, функция протеза клапана удовлетворительная, международное нормализованное отношение (МНО) крови в целевом диапазоне 2,0–3,0, признаки сердечной недостаточности – I стадии и II ФК с сохранной фракцией выброса левого желудочка, зафиксировано повышение уровня липопротеида (а) до 56 мг/дл. Пациентка хорошо переносила КЛСТ, без местных и общих нежелательных реакций.

В рамках обновления тарифов региональной программы адресной медицинской помощи с апреля 2025 г. амбулаторный врач без дополнительных клинических показаний отменил прием алирокумаба и инициировал лечение инклисираном в дозе 284 мг подкожно раз в три месяца (даты инъекций – апрель, июль, декабрь), питавастатин был заменен на аторвастатин, 20 мг/сут (данные липидного профиля и показатели безопасности КЛСТ представлены в табл. 1 и 2).

**Таблица 1. Динамика липидограммы и лабораторных показателей безопасности на фоне комбинированной липидснижающей терапии (питавастатин, 4 мг; эзетимиб, 10 мг; алирокумаб, 300 мг)**

| Показатель       | До начала лечения | Через 2 месяца лечения | Через 3 месяца лечения | Через 4 месяца лечения | Через 5 месяцев лечения | Через 6 месяцев лечения |
|------------------|-------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| ОХС, ммоль/л     | 6,3               | 5,4                    | 5,3                    | 4,6                    | 3,5                     | 3,2                     |
| ХС ЛНП, ммоль/л  | 4,05              | 3,19                   | 3,04                   | 2,55                   | 1,7                     | 1,46                    |
| ТГ, ммоль/л      | 1,0               | 0,8                    | 0,6                    | 0,5                    | 0,6                     | 0,5                     |
| ХС ЛВП, ммоль/л  | 1,8               | 1,83                   | 1,97                   | 1,82                   | 1,55                    | 1,73                    |
| АЛТ, Ед/л        | 30                | –                      | –                      | –                      | –                       | 32                      |
| АСТ, Ед/л        | 25                | –                      | –                      | –                      | –                       | 28                      |
| КФК, Ед/л        | 78                | –                      | –                      | –                      | –                       | 80                      |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,6               | –                      | –                      | –                      | –                       | 5,4                     |

Примечание. ТГ – триглицериды; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.



**Таблица 2. Динамика липидограммы и лабораторных показателей безопасности на фоне комбинированной липидснижающей терапии (аторвастатин, 20 мг; эзетимиб, 10 мг; инклисиран, 284 мг)**

| Показатель       | До начала лечения | Через месяц лечения | Через 3 месяца лечения | Через 6 месяцев лечения | Через 9 месяцев лечения |
|------------------|-------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| ОХС, ммоль/л     | 5,0               | 4,27                | 3,87                   | 4,14                    | 4,5                     |
| ХС ЛНП, ммоль/л  | 3,05              | 2,5                 | 1,85                   | 1,88                    | 2,23                    |
| ТГ, ммоль/л      | 0,5               | 0,59                | 0,79                   | 0,52                    | 0,5                     |
| ХС ЛВП, ммоль/л  | 1,72              | 1,5                 | 1,66                   | 1,75                    | 1,85                    |
| АЛТ, Ед/л        | 28                | –                   | –                      | 31                      | –                       |
| АСТ, Ед/л        | 25                | –                   | –                      | 29                      | –                       |
| КФК, Ед/л        | 70                | –                   | –                      | 75                      | –                       |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,3               | –                   | –                      | 5,7                     | –                       |

С сентября 2025 г. у пациентки отмечено рецидивирование проявлений стенокардии в пределах ФК I, симптомы сердечной недостаточности не нарастали, МНО было в целевом диапазоне. По данным ЭхоКГ, признаков дисфункции протеза клапана не выявлено. Был назначен эхокардиографический стресс-тест с физической нагрузкой, результат визуализации локальных нарушений сократительной активности миокарда был сомнительный, пациентка направлена на КАГ, согласно данным которой новых поражений КА не выявлено, шунты проходимы. Кардиолог заподозрил микрососудистую стенокардию и усилил коронароактивную терапию. В январе 2026 г. пациентка обратилась за повторной консультацией липидолога для оптимизации терапии ввиду недостижения целевых показателей липидограммы.

Пациентка принимает варфарин, 7,5 мг/сут; бисопролол, 5 мг/сут; периндоприл, 2,5 мг/сут; эплеренон, 25 мг/сут; дапаглифлозин, 10 мг/сут; аторвастатин, 20 мг/сут; эзетимиб, 10 мг/сут; триметазидин, 80 мг/сут.

**Анамнез жизни.** С 2022 г. диагностирован сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7%, рекомендовано соблюдение диеты, контроль гликемии и HbA1c. С 2026 г. пациентка принимает дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут. Туберкулез, вирусные гепатиты, инфекции, передаваемые половым путем, травмы отрицает. Не курит и не употребляет алкоголь. Операции: кесарево сечение, медицинские аборт, протезирование аортального клапана и коронарное шунтирование. Беременностей шесть: двое родов, четыре медицинских аборта. Менопауза с 52 лет. Аллергия ранее не отмечалась. Есть наследственная предрасположенность к развитию ССЗ (отец в 60 лет перенес инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения, у ребенка пациентки с 12 лет наблюдаются ксантомы, максимальный уровень ОХС у женщины достигал 10 ммоль/л, с 19 лет она принимает питавастатин, 4 мг). Гемотрансфузий не было.

**Физикальное обследование.** Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы и слизистые оболочки чистые, физиологического цвета, умеренной влажности. Отеков нет. Индекс массы тела – 21,8 кг/м<sup>2</sup>.

Нормотермия. Дыхание везикулярное, без патологических дыхательных шумов. Частота дыхания – 16 в минуту. Сатурация – 98%. Тоны сердца ритмичные, ясные, звук работы механического клапана – четкий. Частота сокращений сердца – 66 уд/мин. АД – 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена. Стул регулярный оформленный. Область почек не изменена, симптом поколачивания безболезненный с двух сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное, адекватно гидратации. Ксантелазм нет, липоидная дуга роговицы отсутствует, ксантом в момент обследования нет (ранее были). Расчетное значение по шкале диагностики семейной гиперхолестеринемии (Dutch Lipid Clinic Network, DLCN) – 9 баллов. Определена семейная гиперхолестеринемия.

Пациентка относится к категории очень высокого ССР (целевое значение ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л).

**Диагноз.** Основной: мультифокальный атеросклероз. ИБС. Микрососудистая форма стенокардии, ФК I. Коронарный атеросклероз: стеноз ствола левой КА (85%), передней нисходящей артерии (45%), правой КА (45%). Приобретенный порок сердца. Дегенеративный стеноз аортального клапана. Протезирование аортального клапана протезом «МедИнж-2», аортокоронарное шунтирование 22.03.2022 г. шунтом от левой внутренней грудной артерии к передней нисходящей артерии, большой подкожной вены к ветви тупого края и правой КА. Хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка, стадия I, ФК II. Церебральный атеросклероз. Стенозы внутренней сонной артерии справа и слева по 50%. Атеросклероз артерий нижних конечностей. Стенозы общей бедренной артерии справа и слева по 40%. Фоновый диагноз: гипертоническая болезнь III стадии с риском 4, контролируемая артериальная гипертензия с риском 4. Целевой уровень АД < 130/80 мм рт. ст. достигнут. Чистая гиперхолестеринемия (определенная семейная гиперхолестеринемия). Гиперлипидемия IIА типа по классификации Фредриксона. Балл по шкале DLCN – 9. Гиперлипидопропротеидемия (а). Сахарный диабет 2 типа, целевой HbA1c менее 7%.

Результаты обследований на момент осмотра:

- 1) общий анализ крови и мочи – без отклонений;
- 2) биохимический анализ крови – повышение уровня ОХС до 3,8 ммоль/л, ХС ЛНП до 1,85 ммоль/л, ХС ЛВП до 1,66 ммоль/л, ТГ до 0,79 ммоль/л (через один месяц после третьей инъекции инклисирана);
- 3) электрокардиография (ЭКГ) – ритм синусовый, частота сердечных сокращений – 64 уд/мин, нормальное положение электрической оси сердца, нарушений питания миокарда нет;
- 4) ЭхоКГ – сократительная способность миокарда левого желудочка не нарушена (фракция выброса левого желудочка 61%), гипертрофия миокарда левого желудочка, состояние перикарда без особенностей, состояние после протезирования аортального клапана, функция протеза удовлетворительная.

Пациентке даны рекомендации.

1. Соблюдение гипохолестериновой и низкоуглеводной диеты (низкое содержание животных жиров



в рационе, предпочтение цельнозерновым продуктам, свежим овощам, рыбе, ограничение поваренной соли до 5 г в сутки).

2. Увеличение физической активности минимум до 2–3 занятий в неделю, более 45 минут длительностью каждая, аэробные тренировки (дозированная ходьба, скандинавская ходьба, езда на велосипеде, ходьба на лыжах, плавание) умеренной интенсивности (150–300 минут в неделю) или высокой интенсивности (75–150 минут в неделю).

3. Регулярное ведение дневника АД (целевое 120/70–79 мм рт. ст.), частоты сердечных сокращений (целевое значение 55–60 уд/мин в покое).

4. Контроль гликемии и МНО.

5. Наблюдение кардиолога, эндокринолога, ангионевролога, сосудистого хирурга один раз в год (или при ухудшении самочувствия).

6. К дообследованию: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, гликированный гемоглобин, ЭКГ, ЭхоКГ, цветное дуплексное сканирование церебральных артерий и артерий нижних конечностей.

7. Контроль липидограммы (уровня ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ), глюкозы, АЛТ и АСТ, КФК через 4–6 недель, уровня липопропротеида (а) через один год лечения.

Назначено лечение: варфарин (7,5 мг) в 17:00, бисопролол (5 мг) утром, периндоприл (2,5 мг) вечером, эплеренон (25 мг) утром, дапаглифлозин (10 мг/сут), аторвастатин (20 мг) вечером, эзетимиб (10 мг) утром, бемпедовая кислота (180 мг) утром, алирокумаб (300 мг) подкожно 1 раз в месяц (в рамках финансирования генно-инженерной терапии по программе обязательного медицинского страхования).

С учетом опыта применения различных препаратов PCSK9-таргетной терапии в качестве оптимальной КЛСТ для данной пациентки липидолог предложил четырехкомпонентное лечение. При сопоставимом благоприятном профиле клинической и лабораторной переносимости с инклисираном (табл. 1–2) алирокумаб стал препаратом выбора для КЛСТ наряду с эзетимибом и статином ввиду оптимального снижения уровня ХС ЛНП за шесть месяцев (63,9% при терапии алирокумабом против 38,4% при лечении инклисираном).

Таким образом, в конкретном клиническом случае замена алирокумаба инклисираном без установленных клинических показаний сопровождалась потерей эффективности КЛСТ в отношении снижения уровня ХС ЛНП, что в дальнейшем потребовало возврата прежней схемы лечения пациента с дополнительным назначением бемпедовой кислоты как составляющей КЛСТ для уверенного достижения целевых значений уровня ХС ЛНП. Следует отметить, что одним из преимуществ PCSK9-таргетной терапии алирокумабом перед инклисираном для конкретного пациента очень высокого ССР с быстрым прогрессированием атеросклероза является частота инъекций препарата один раз в месяц. Такая кратность инъекций способствует улучшению приверженности пациентки наблюдению у врача-липидолога. В данном конкретном клиниче-

ском случае более редкая частота введения препарата не способствовала повышению приверженности лечению КЛСТ.

## Обсуждение

Нарушения липидного обмена являются одной из ключевых причин развития атеросклеротических ССЗ (АССЗ), характеризующихся длительным субклиническим течением и клинически манифестирующих у 71% мужчин и 43% женщин уже в среднем возрасте [1]. Распространенность нарушений липидного обмена в Российской Федерации, по данным исследования ЭССЕ-РФ-3 (2020–2022 гг.), составляет 60%, при этом повышенный уровень ХС ЛНП встречается примерно у 70% населения (наиболее часто среди женщин 55–64 лет и мужчин 45–54 лет) [2]. Известно, что длительное воздействие повышенного уровня ХС ЛНП приводит к увеличению бремени атеросклероза, в том числе ИБС и ее осложнений в более молодом возрасте [3, 11]. Так, около 55% случаев острых форм ИБС и до 50% ишемических инфарктов мозга обусловлены высоким уровнем ХС ЛНП [12]. При этом, по данным исследования прогрессирования раннего субклинического атеросклероза (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis, PESA),  $n = 4184$ , чем выше исходный уровень ХС ЛНП у человека (начиная с пороговых значений 1,6–1,8 ммоль/л), тем больше вероятность наличия и распространенность атеросклеротического поражения в нескольких артериальных бассейнах ( $p < 0,001$ ) [13].

Нацеленность системы здравоохранения на максимально раннее выявление нарушений липидного обмена, назначение эффективных мер первичной и вторичной профилактики, включая комбинированную фармакотерапию с акцентом на достижение целевого уровня ХС ЛНП и долговременное удержание пациентов в рамках достигнутой цели, является краеугольным камнем борьбы с АССЗ [14–16]. Доказано, что снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л позволяет уменьшить риск АССЗ на 27%, риск острых нарушений мозгового кровообращения – на 17–22%, риск кардиоваскулярной смерти – на 14%, риск инфаркта миокарда или смерти от ИБС – на 23%, риск крупных сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) – на 21% [9, 17, 18]. Однако в реальной клинической практике (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-3) только 7,6% пациентов получают липидснижающую терапию. Эта цифра недопустимо низкая, с учетом того, что уже с 55 лет большинство пациентов в Российской Федерации имеют высокий и очень высокий риск развития и прогрессирования АССЗ [2]. Согласно действующим клиническим рекомендациям, к категории очень высокого ССР относят пациентов, имеющих:

- АССЗ, подтвержденное клинически или по результатам обследования, включая стабильную стенокардию, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование или другие операции на артериях, острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторную ишемическую атаку, поражения периферических артерий;



- значимую или осложненную атеросклеротическую бляшку (стеноз > 50%) любой локализации по данным ангиографии или ультразвукового обследования;
- сахарный диабет с поражениями органов-мишеней или с тремя факторами риска и более, раннее начало сахарного диабета с длительностью более 20 лет;
- хроническую болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- семейную гиперхолестеринемию в сочетании с факторами риска;
- расчетный кардиоваскулярный риск по шкале SCORE2, составляющий 7,5% и более (возраст < 50 лет), 10% и более (возраст 50–69 лет), 15% и более (возраст ≥ 70 лет) [9].

В реальной практике наибольшая частота назначений липидснижающей терапии среди пациентов, относящихся к группе очень высокого ССР, отмечается после перенесенного инфаркта миокарда, а наименьшая – среди пациентов с периферическим атеросклерозом [19]. При этом наличие такого риска в рамках первичной профилактики в большинстве случаев не служит достаточным аргументом для назначения КЛСТ с целью снижения уровня ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л и на 50% от исходного значения.

Проблема неэффективного использования КЛСТ при очень высоком ССР актуальна: по данным исследований, только 5% таких пациентов достигают уровня ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л [7]. Согласно данным Института показателей и оценки здоровья (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME) по оценке глобального бремени болезней за 2020–2024 гг., в российской популяции отмечается самый высокий среди развитых стран средний показатель уровня ХС ЛНП, при этом приверженность КЛСТ, способной наиболее эффективно снижать риск MACE, остается крайне недостаточной [20, 21]. В амбулаторном регистре Getting to an Improved Understanding of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Dyslipidemia Management (GOULD) путем опроса пациентов с АССЗ и их врачей попытались разобраться в возможных причинах недостижения целевого уровня ХС ЛНП: 66% больных указали на неэффективность назначенного лечения, 9% – на высокую стоимость препаратов, ограничивающую доступность лечения, и только 1% пациентов назвали виновниками побочные эффекты, среди которых лишь треть была связана с лечением статинами. Таким образом, часть пациентов, принимающих хорошо подобранную липидснижающую терапию, по истечении определенного времени прекращают лечение не из-за клинических показаний по поводу развития побочных эффектов или осложнений. Такой отказ может быть обусловлен недостаточными усилиями врача по удержанию пациента в программе лечения и мотивации его к неопределенно долгому приему хорошо подобранной КЛСТ. Следует подчеркнуть, что 69% пациентов вообще не были проинформированы о задачах лечения и индивидуальных целевых уровнях ХС ЛНП, что снижало мотивацию соблюдать схему приема КЛСТ [22].

По данным исследования SANTORINI, причины недостижения целевых уровней ХС ЛНП или неназначения эффективной КЛСТ связаны с инертностью врачей наряду с ошибочным трактованием уровня рисков: практикующие специалисты определили очень высокий ССР только у 70,8% пациентов исследования, тогда как экспертное сообщество – у 91%. Лишь 16% пациентов очень высокого риска в результате получали КЛСТ [23, 24].

Статины при отсутствии непереносимости служат базовой составляющей липидснижающей терапии, их высокая эффективность и безопасность в первичной и вторичной профилактике АССЗ доказаны [25]. При недостижении целевого уровня ХС ЛНП и его снижения на 50% от исходного через 4–6 недель показано увеличение дозы статинов до максимально переносимой и/или инициация КЛСТ (сочетание статинов с эзетимибом и/или с препаратом из группы PCSK9-таргетной терапии) в случае значительного повышения исходного уровня ХС ЛНП (выше 4,0 ммоль/л) у больных очень высокого ССР [26, 27]. Следует отметить, что эффективность снижения уровня ХС ЛНП с помощью разных препаратов различна: эзетимиб снижает исходный уровень ХС ЛНП на 20%, бемпедоевая кислота – на 23%, умеренная статинотерапия – на 30%, эзетимиб + бемпедоевая кислота – на 38%, интенсивная статинотерапия – на 50%, инклисиран – на 50–55%, интенсивная статинотерапия с добавлением бемпедоевой кислоты – на 58%, МАТ к PCSK9 (терапия кумабами) – на 60%, интенсивная статинотерапия и эзетимиб – на 60%, интенсивная статинотерапия и эзетимиб с бемпедоевой кислотой – на 68%, МАТ к PCSK9 и эзетимиб – на 70%, МАТ к PCSK9 и эзетимиб с бемпедоевой кислотой – на 75%, интенсивная статинотерапия и МАТ к PCSK9 – на 75%, интенсивная статинотерапия и эзетимиб с МАТ к PCSK9 – на 80%, интенсивная статинотерапия и эзетимиб с МАТ к PCSK9 и бемпедоевой кислотой – на 86% [10, 26]. Поскольку интенсивность снижения уровня ХС ЛНП с помощью разных групп препаратов PCSK9-таргетной терапии различна, это необходимо учитывать в каждом конкретном случае при выборе парентеральной составляющей КЛСТ.

Моноклональные антитела к PCSK9 (алирокумаб и эволюкумаб) и миРНК (инклисиран) относятся к разным классам липидснижающих препаратов и различаются по механизму действия. Белок PCSK9, секретируемый преимущественно гепатоцитами, а также энтероцитами кишечника, почечным эпителием и адипоцитами, связывается с рецепторами ЛНП главным образом на гепатоцитах и индуцирует их эндоцитоз и деградацию в лизосомах [28, 29]. Алирокумаб и эволюкумаб связывают циркулирующий PCSK9 и блокируют его действие. В результате рецепторы ЛНП дольше остаются на поверхности гепатоцитов и подвергаются рециркуляции после захвата ЛНП, что приводит к снижению уровня ХС ЛНП в плазме крови [30]. Имеется обширная доказательная база в отношении профиля безопасности, интенсивности снижения ХС ЛНП, эффективности и влияния на прогноз (профилактика MACE и снижение общей смертности для



алирокумаба) МАТ к PCSK9 [31–33]. В исследовании ODYSSEY OUTCOMES через четыре месяца применения алирокумаба средний уровень ХС ЛНП снизился на 62,7% по сравнению с плацебо [31]. В группе алирокумаба в дополнение к высокоинтенсивной терапии статинами продемонстрировано снижение риска MACE и общей смертности на 15% по сравнению с плацебо, в пост-хок анализе свыше трех лет – на 17 и 22% соответственно [31, 32]. Наибольшие клинические преимущества алирокумаба (снижение MACE на 24%, общей смертности на 29%) наблюдались у пациентов с исходно высоким уровнем ХС ЛНП ( $\geq 2,6$  ммоль/л). При этом отмечен протективный эффект в виде снижения относительного риска инсультов (28%), коронарных событий (27%), событий, связанных с периферическим атеросклерозом (31%), а также коронарной реваскуляризации (12%). Пост-хок анализ рандомизированного исследования ODYSSEY OUTCOMES показал, что алирокумаб эффективно снижает уровень ХС ЛНП после острого коронарного синдрома, позволяя достичь целевых значений у 95% пациентов, в НИИ КИССЗ также есть опыт успешной интенсификации КЛСТ алирокумабом у данной когорты пациентов [34–36]. Если требуется снижение уровня ХС ЛНП на 50%, рекомендуется назначать алирокумаб в дозе 75 мг раз в две недели, если более 60% – доза увеличивается до 150 мг раз в две недели или 300 мг один раз в месяц. Благоприятный профиль безопасности алирокумаба по сравнению с плацебо был продемонстрирован в том числе в уязвимых группах, выявленных до рандомизации, таких как пожилые люди и пациенты с сахарным диабетом, перенесенным ишемическим инсультом и хронической болезнью почек [31, 32].

Инклизирин представляет собой двухцепочечную миРНК, конъюгированную с тремя остатками N-ацетилгалактозамина (GalNAc), обеспечивая селективный захват гепатоцитами с помощью асиалогликопротеиновых рецепторов. После поступления в клетку инклизирин в составе РНК-индуцируемого комплекса сайленсинга (RISC) вызывает деградацию матричной РНК PCSK9, снижая синтез белка в печени [34]. В исследованиях ORION-10 и ORION-11 применение инклизирана приводило к снижению уровня ХС ЛНП на 52,3 и 49,9% соответственно [37]. Влияние приема препарата на сердечно-сосудистые исходы продолжают изучать в исследовании ORION-4 [38]. В отдельных метаанализах продемонстрировано снижение риска MACE на фоне терапии инклизирин, однако по результатам других метаанализов не подтверждено его статистически значимое влияние на сердечно-сосудистые исходы [39–42].

Разница в глубине липидснижающего эффекта МАТ и инклизирана может быть ассоциирована с остаточным уровнем PCSK9. Так, МАТ к PCSK9 (алирокумаб и эволокумаб) связывают практически весь циркулирующий в плазме свободный PCSK9, тогда как инклизирин подавляет синтез PCSK9 главным образом в печени, снижая уровень свободного PCSK9 примерно на 70% [30, 37]. Данные различия в степени подавления PCSK9 могут объяснить более выраженную

липидснижающую активность МАТ по сравнению с инклизирин.

В Российской Федерации препараты PCSK9-таргетной терапии можно получить по полису обязательного медицинского страхования, в рамках федеральной или региональной льгот, а также приобрести за личные средства. Эти препараты включены в клинические рекомендации, посвященные ведению пациентов с АССЗ и ассоциированными состояниями (например, сахарным диабетом и хронической болезнью почек) [9, 43–50]. При возможности выбора препарата КЛСТ практикующие врачи зачастую сталкиваются с ситуацией по замене одного препарата из группы PCSK9-таргетной терапии другим. В таких случаях эффект по снижению уровня ХС ЛНП часто оказывается неравнозначным, что напрямую влияет на то, сохранится ли преимущество подобранной КЛСТ. Надо отметить, что объективной медицинской информации с позиций доказательной медицины, характеризующей последствия замены одного препарата из группы PCSK9-таргетной терапии другим в рамках КЛСТ, явно недостаточно.

В исследовании 14 липидных клиник Германии с февраля 2021 г. по июль 2022 г. было продемонстрировано, что эффективность снижения уровня ХС ЛНП при лечении инклизирин индивидуально варьируется и значимо ниже у пациентов, ранее получавших лечение МАТ к PCSK9 [51]. Нидерландский опыт в реальных клинических условиях свидетельствует о том, что при замене ингибиторов PCSK9 на инклизирин значимо повышается уровень ХС ЛНП при сходном профиле безопасности обоих препаратов [52]. Имеются публикации, в которых показано, что незапланированная смена инклизирана на алирокумаб у пациентов, переживших острый коронарный синдром, ведет к дополнительному снижению уровня ХС ЛНП без развития нежелательных явлений [53]. Представляет интерес и возможность перевода пациентов с МАТ к PCSK9 на инклизирин в ситуации, когда уже достигнут целевой уровень ХС ЛНП. На примере серии клинических случаев в Российской Федерации было выявлено отсутствие необходимости смены PCSK9-таргетного препарата в силу неблагоприятного изменения липидного состава крови [54]. Если по независимым причинам такая смена произошла, авторы считают целесообразным проводить регулярный контроль уровня ХС ЛНП [54]. В ретроспективном наблюдательном исследовании в г. Лермонтов показано, что переход с инклизирана на МАТ к PCSK9 позволил улучшить липидный контроль в группах высокого, очень высокого и экстремального ССР, обеспечив более частое достижение терапевтических целей, что в свою очередь может оказывать благоприятное влияние на прогноз у пациентов [55].

В целях анализа литературных данных проведен поиск работ в PubMed, Google Scholar и eLibrary, включавших клинические серии с данными до и после перехода на другой класс препаратов PCSK9-таргетной терапии, достаточными для расчета относительного изменения

Таблица 3. Сводные данные метаанализа

| Группа           | Модель | k | n общее | Изменение уровня ХС ЛНП, % | СО    | 95% ДИ нижний | 95% ДИ верхний | p        | Q     | P_Q   | $\tau^2$ | I <sup>2</sup> |
|------------------|--------|---|---------|----------------------------|-------|---------------|----------------|----------|-------|-------|----------|----------------|
| мАТ → инклисиран | Fixed  | 4 | 76      | 0,345                      | 0,078 | 0,193         | 0,498          | < 0,0001 | NaN   | NaN   | 0,000    | NaN            |
| мАТ → инклисиран | Random | 4 | 76      | 0,345                      | 0,078 | 0,193         | 0,498          | < 0,0001 | 2,963 | 0,397 | 0,000    | 0,000          |
| инклисиран → мАТ | Fixed  | 2 | 39      | -0,268                     | 0,035 | -0,337        | -0,200         | < 0,0001 | NaN   | NaN   | 0,000    | NaN            |
| инклисиран → мАТ | Random | 2 | 39      | -0,275                     | 0,043 | -0,360        | -0,190         | < 0,0001 | 1,251 | 0,263 | 0,001    | 20,092         |

Примечание. СО – стандартная ошибка; ДИ – доверительный интервал; NaN – Not-a-Number (не число).

## Относительное изменение уровня ХС ЛНП после смены PCSK9-таргетного препарата

### Исследование

#### мАТ → инклисиран

Chua S.K. et al., 2025 (n = 9)

Calcaterra I.L. et al., 2026/SHIFT-FH (n = 19)

Tabata T. et al., 2026 (n = 28)

Mulder J.W.C.M. et al., 2023 (n = 20)

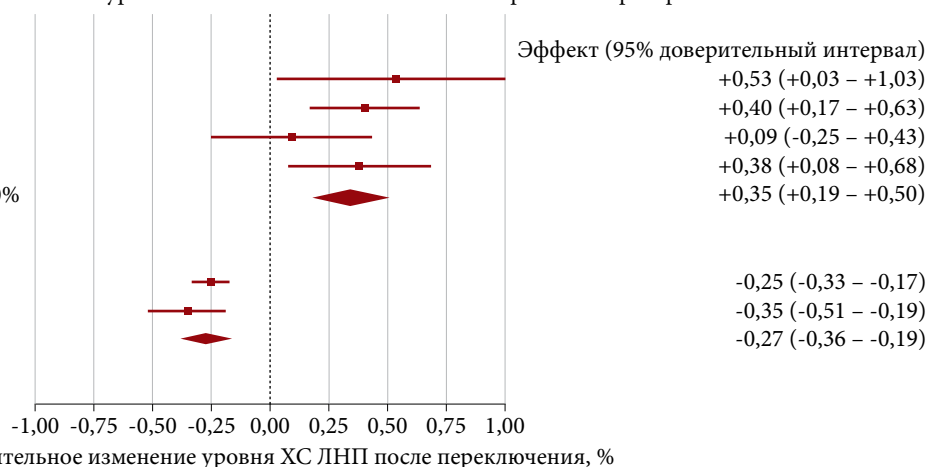
Пуллированный случайный эффект (n = 76); I<sup>2</sup> = 0%

#### Инклисиран → мАТ

Соколова И.В. и соавт., 2026 (n = 13)

Некрасов А.А. и соавт., 2026 (n = 26)

Пуллированный случайный эффект (n = 39); I<sup>2</sup> = 20%



Форест-плот относительного изменения уровня ХС ЛНП после переключения между различными классами PCSK9-таргетной терапии. Положительные значения соответствуют повышению уровня ХС ЛНП после переключения, отрицательные – его снижению. Ромбы отражают пуллированные оценки модели случайных эффектов, горизонтальные линии – 95% доверительные интервалы

ХС ЛНП и его стандартной ошибки. Поиск охватывал публикации с января 2020 г. по июнь 2026 г. по ключевым словам: PCSK9, inclisiran, alirocumab, evolokumab, switch, LDL-cholesterol, real-world. Первичный скрининг выявил 127 публикаций, после удаления дубликатов полнотекстовой оценке подверглись 36 работ. Критериями включения были наличие группы пациентов, фактически переключенных с одной PCSK9-таргетной терапии на другую, указание числа пациентов и возможность извлечения или реконструкции эффекта переключения по ХС ЛНП. Исключались публикации с единичными клиническими случаями (n = 8), работы без сопоставимых количественных данных до и после переключения (n = 14), а также публикации с недостаточной статистической информацией для реконструкции стандартных ошибок (n = 8), итого исключено 30 работ. Оставшиеся данные использовались только для качественного обсуждения.

В метаанализ включены четыре клинические серии [52, 56–58], оценивавшие переход терапии с мАТ к PCSK9 на инклисиран (n = 76), и две клинические серии [53, 55], где изучали переключение с терапии инклисираном на мАТ к PCSK9 (n = 39). С учетом клинической и методологической неоднородности между исследованиями в качестве основной использовалась модель случайных эффектов. Основной конечной точкой было относительное изменение уровня ХС ЛНП после переключения терапии. Положительные значения соответствовали увеличению уровня ХС ЛНП после переключения, отрицательные –

снижению. Если данные были представлены как медиана и межквартильный размах, медиану использовали как приближение среднего значения, а стандартное отклонение оценивали с помощью межквартильного размаха. При отсутствии стандартного отклонения изменения его реконструировали из вариальности показателей до и после переключения с использованием предполагаемой корреляции (r = 0,5) между парными измерениями. Если в публикации был доступен p-value парного теста, стандартную ошибку эффекта реконструировали на его основе. Метаанализ выполнен с помощью пакетов Python версии 3.10.4 (пакеты pandas, NumPy, SciPy, matplotlib, statsmodels) отдельно для двух направлений переключения (мАТ → инклисиран, инклисиран → мАТ). Для каждого исследования приводили относительное изменение уровня ХС ЛНП и соответствующую дисперсию, рассчитанную по стандартной ошибке. Пуллированные оценки рассчитывали с использованием модели фиксированного эффекта и модели случайных эффектов Дер-Симоньяна – Лэрда; основной интерпретационной моделью считали модель случайных эффектов. Гетерогенность оценивали по Q,  $\tau^2$  и I<sup>2</sup> (табл. 3). Результаты представлены в виде форест-плота (рисунок). С учетом малого размера выборки и реконструкции части параметров данный анализ рассматривается как эксплораторный.

При переключении с терапии мАТ на лечение инклисираном относительное изменение уровня ХС ЛНП варьировало от +9 до +53% между отдельными исследованиями. Пуллированная оценка в модели



случайных эффектов составила +35% (95% ДИ +19 – +50%), что свидетельствует о статистически значимом повышении уровня ХС ЛНП после перевода пациентов на терапию инклисираном. Гетерогенность между исследованиями отсутствовала ( $I^2 = 0\%$ ).

При переключении с терапии инклисираном на мАТ к PCSK9 во всех включенных исследованиях продемонстрировано дополнительное снижение уровня ХС ЛНП. Относительное изменение составило от -25 до -35%, а пулливированный эффект равнялся -27% (95% ДИ -36 – -19%). Гетерогенность между исследованиями была низкой ( $I^2 = 20\%$ ).

### Заключение

У пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостижением целевых значений уровня ХС ЛНП при длительном назначении подобранной КЛСТ

следует избегать клинически необоснованных изменений в ее составе во избежание снижения эффективности лечения. ➔

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках поискового научного исследования № 0419-2026-0005 «Модели оценки, профилактики и коррекции кардиоваскулярного риска на основе изучения психологических факторов и коморбидности соматических патологий у пациентов с болезнями системы кровообращения» (тема № 419\_9 «Эффекты применения PCSK9-таргетной терапии у пациентов с дегенеративным стенозом аортального клапана для замедления прогрессирования заболевания»).

### Литература

1. Borén J., Chapman M.J., Krauss R.M., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (24): 2313–2330.
2. Драпкина О.М., Имаева А.Э., Куценко В.А. и др. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023; 22 (8S): 3791.
3. Ference B.A., Graham I., Tokgozoglu L., et al. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC Health Promotion Series. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72 (10): 1141–1156.
4. Росстат. URL: rosstat.gov.ru (дата обращения: 12.12.2024).
5. Вайсман Д.Ш., Енина Е.Н. Показатели смертности от ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ряде регионов: особенности динамики и структуры. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024; 23 (7): 3975.
6. Вайсман Д.Ш. Смертность от цереброваскулярных заболеваний в Российской Федерации до и в период эпидемии COVID-19: региональные различия. Профилактическая медицина. 2024; 27 (4): 12–17.
7. Ежов М.В., Чубыкина У.В., Дмитриев В.А. Трудности достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях реальной клинической практики. Атеросклероз и дислипидемии. 2023; 4 (53): 27–34.
8. Ray K.K., Aguiar C., Arca M., et al. Use of combination therapy is associated with improved LDL cholesterol management: 1-year follow-up results from the European observational SANTORINI study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2024; 31 (15): 1792–1803.
9. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023; 28 (5): 5471.
10. Mach F., Koskinas K.C., Roeters van Lennep J.E., et al. 2025 Focused update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* 2025; 46 (42): 4359–4378.
11. Ray K.K., Ference B.A., Séverin T., et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. *Glob. Heart.* 2022; 17 (1): 75.
12. Игнатъева В.И., Ежов М.В., Концевая А.В. и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2025; 47 (2): 88–98.
13. Fernández-Friera L., Fuster V., López-Melgar B., et al. Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70 (24): 2979–2991.
14. Schubert J., Leosdottir M., Lindahl B., et al. Intensive early and sustained lowering of non-high-density lipoprotein cholesterol after myocardial infarction and prognosis: the SWEDEHEART registry. *Eur. Heart J.* 2024; 45 (39): 4204–4215.
15. Banach M., Reiner Ž., Surma S., et al. 2024 Recommendations on the optimal use of lipid-lowering therapy in established atherosclerotic cardiovascular disease and following acute coronary syndromes: a position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Drugs.* 2024; 84 (12): 1541–1577.
16. 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.
17. Kim M.K., Han K., Kim H.S., et al. Cholesterol variability and the risk of mortality, myocardial infarction, and stroke: a nationwide population-based study. *Eur. Heart J.* 2017; 38 (48): 3560–3566.
18. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005; 366 (9493): 1267–1278.



19. Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15 (4): 29–37.
20. Farnier M., Santos R.D., Cosin-Sales J., et al. Projected impact of treatment intensification with statin, ezetimibe, and statin plus ezetimibe fixed-dose combination on MACE across six countries. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2022; 29 (17): 2264–2271.
21. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (39): 2999–3058.
22. Arnold S.V., Cannon C.P., de Lemos J.A., et al. What do US physicians and patients think about lipid-lowering therapy and goals of treatment? Results from the GOULD registry. *J. Am. Heart Assoc.* 2021; 10 (16): e020893.
23. Ray K.K., Haq I., Bilitou A., 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. *Lancet Reg. Health Eur.* 2023; 29: 100624.
24. Anguiar C. Lipid lowering therapy in Europe: Where do we stand? Oral presentation on 27 May 2024. EAS 2024. Lyon, France. URL: <https://eas-society.org/content/lipid-lowering-therapy-in-europe-where-do-we-stand/> (дата обращения: 08.06.2026).
25. Yang C., Wu Y.J., Qian J., Li J.J. Landscape of statin as a cornerstone in atherosclerotic cardiovascular disease. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2023; 24 (12): 373.
26. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Балахонова Т.В. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2025). *Евразийский кардиологический журнал.* 2025; 2: 6–34.
27. Mhaimeed O., Burney Z.A., Schott S.L., et al. The importance of LDL-C lowering in atherosclerotic cardiovascular disease prevention: Lower for longer is better. *Am. J. Prev. Cardiol.* 2024; 18: 100649.
28. Seidah N.G., Benjannet S., Wickham L., et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100 (3): 928–933.
29. Bordinchia M., Spannella F., Ferretti G., et al. PCSK9 is expressed in human visceral adipose tissue and regulated by insulin and cardiac natriuretic peptides. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (2): 245.
30. Roth E.M., Davidson M.H. PCSK9 inhibitors: mechanism of action, efficacy, and safety. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2018; 19 (S1): S31–S46.
31. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (22): 2097–2107.
32. Goodman S.G., Steg P.G., Poulouin Y., et al. Long-term efficacy, safety, and tolerability of alirocumab in 8242 patients eligible for 3 to 5 years of placebo-controlled observation in the ODYSSEY OUTCOMES trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2023; 12 (18): e029216.
33. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (18): 1713–1722.
34. Wilkinson M.J., Bajaj A., Brousseau M.E., et al. Harnessing RNA interference for cholesterol lowering: the bench-to-bedside story of inclisiran. *J. Am. Heart Assoc.* 2024; 13 (6): e032031.
35. Федорова Н.В., Седых Д.Ю., Кашгалап В.В. и др. Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов с острым коронарным синдромом на госпитальном этапе (клиническое наблюдение). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2019; 8 (4S): 121–129.
36. Шишкова Д.К., Седых Д.Ю., Хрячкова О.Н. и др. Влияние комбинированной липидснижающей терапии на параметры липидного и минерального гомеостаза у пациентов с дислипидемией, острым коронарным синдромом и стабильной ишемической болезнью сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2025; 14 (2): 186–199.
37. Ray K.K., Phill M., Scot Wright R., et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *NEJM.* 2020; 382: 1507–1519.
38. A randomized trial assessing the effects of inclisiran on clinical outcomes among people with cardiovascular disease (ORION-4). URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03705234?cond=NCT03705234%20&viewType=Card&rank=1> (дата обращения: 07.07.2026).
39. Khan S.A., Naz A., Qamar Masood M., Shah R. Meta-analysis of inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2020; 134: 69–73.
40. Ray K.K., Raal F.J., Kallend D.G., et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur. Heart J.* 2023; 44 (2): 129–138.
41. Luo M., Liu Y., Xu X., et al. Efficacy and safety of inclisiran in stroke or cerebrovascular disease prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Pharmacol.* 2023; 14: 1158274.
42. Dutta S., Shah R., Singhal S., et al. A systematic review and meta-analysis of tolerability, cardiac safety and efficacy of inclisiran for the therapy of hyperlipidemic patients. *Expert Opin. Drug Saf.* 2024; 23 (2): 187–198.
43. Landmesser U., McGinniss J., Steg P.G., et al. Achievement of ESC/EAS LDL-C treatment goals after an acute coronary syndrome with statin and alirocumab. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2022; 29 (14): 1842–1851.
44. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/154\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/154_4) (дата обращения: 08.06.2026).

# Для обеспечения **максимального снижения риска** повторных сердечно-сосудистых событий

Рекомендуется достичь и поддерживать уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л

Необходимо оценить эффективность терапии и скорректировать её при необходимости уже на 4-6 неделе

1,

4

ммоль/л

+ снижение на >50% от исходного

Правило  
1 4 6

6  
неделе

Реклама

ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

1. Клинические рекомендации. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST

электрокардиограммы. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. [Электронный ресурс] URL: Рубрикатор КР (дата доступа: 15.12.2024)

2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction appears in Eur Heart J. 2020 Nov 21;41(44):4255]. Eur Heart J. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455. 3. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191

## ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



45. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/157\\_5](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/157_5) (дата обращения: 08.06.2026).
46. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/155\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/155_2) (дата обращения: 08.06.2026).
47. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/290\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/290_2) (дата обращения: 08.06.2026).
48. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1) (дата обращения: 08.06.2026).
49. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/469\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/469_3) (дата обращения: 08.06.2026).
50. Хроническая ишемия нижних конечностей с клиникой перемежающейся хромоты. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/958\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/958_1) (дата обращения: 08.06.2026).
51. Makhmudova U., Schatz U., Perakakis N., et al. High interindividual variability in LDL-cholesterol reductions after inclisiran administration in a real-world multicenter setting in Germany. Clin. Res. Cardiol. 2023; 112 (11): 1639–1649.
52. Mulder J.W.C.M., Galema-Boers A.M.H., Roeters van Lennep J.E. First clinical experiences with inclisiran in a real-world setting. J. Clin. Lipidol. 2023; 17 (6): 818–827.
53. Некрасов А.А., Тимошенко Е.С., Ерофеева С.Г. и др. Динамика параметров липидного обмена при смене таргетной терапии гиперхолестеринемии после перенесенного острого коронарного синдрома. Терапевтический архив. 2026; 98 (2): 105–109.
54. Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю. Особенности ведения пациентов при смене препаратов, влияющих на пропротеинконвертазу субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9). Кардиология. 2025; 65 (6): 74–80.
55. Соколова И.В., Аверина И.А., Коновальчук Н.А. и др. Клинический опыт смены PCSK9-таргетных препаратов: влияние на липидные параметры и частоту достижения терапевтических целей. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2026; 19 (2): 58–64.
56. Chua S.K., Hung H.F., Jong B.H., et al. Paradoxical LDL-C increase after switching from PCSK9 inhibitors to inclisiran: a real-world case series. Acta Cardiol. Sin. 2025; 41 (6): 822–824.
57. Calcaterra I.L., De Luca C., Valletta L.J., et al. Real-world lipid outcomes after switching PCSK9-targeting therapies in heterozygous familial hypercholesterolemia: the SHIFT-FH study. Intern. Emerg. Med. 2026. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11739-026-04417-8> (дата обращения: 08.06.2026).
58. Tabata T., Chinen T., Nakamura K. Real-world low-density lipoprotein cholesterol control after transitioning from evolocumab to inclisiran. Circ. Rep. 2026; 8 (7): 1185–1187.

## Effect of Switching PCSK9-Targeted Therapies as Part of Combination Lipid-Lowering Therapy in a Patient at Very High Cardiovascular Risk (Clinical Case and Literature Analysis)

V.V. Kashtalap, PhD, Prof., Prof. of RAS, D.Yu. Sedykh, PhD, O.L. Barbarash, PhD, Prof., Academician of RAS  
*Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo*

Contact person: Darya Yu. Sedykh, md-sedih@mail.ru

**Aim.** To evaluate, using the example of a clinical observation of an outpatient with very high cardiovascular risk, the effects of replacing one previously prescribed drug from the PCSK9-targeted therapy group (alirocumab) with another (inclisiran) as part of combination lipid-lowering therapy (CLLT) in relation to achieving target lipid profile values, when switching from one drug to another not according to clinical indications and to analyze real-world clinical practice studies on switching therapy between classes of PCSK9-targeted drugs.

**Key points.** The article presents a description of a clinical case of a patient with very high cardiovascular risk, observed as part of outpatient practice at the lipid center of the Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash. CLLT, including alirocumab, was accompanied by a more pronounced reduction in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) by the sixth month of therapy (63.9%) compared with inclisiran therapy (38.4%). As a result of alirocumab use, the LDL-C level was 1.46 mmol/L, and after switching to inclisiran therapy – 2.23 mmol/L. Analysis of published data from real-world clinical practice shows that switching from monoclonal antibodies to PCSK9 to inclisiran was accompanied by an increase in LDL-C levels, while switching from inclisiran to monoclonal antibodies is associated with an additional reduction in LDL-C levels. Thus, the available data from real-world clinical practice confirm the need for a personalized approach to the selection of PCSK9-targeted therapy and its sequence.

**Conclusion.** In very high-risk patients who fail to achieve LDL-C targets, clinically unjustified changes in the composition of the selected CLLT should be avoided during long-term treatment to avoid compromising treatment effectiveness.

**Keywords:** dyslipidemia, very high cardiovascular risk, lipid-lowering therapy, PCSK9-targeted therapy, drug prevention