

Современные возможности интенсивного лечения дислипидемии: обзор литературы

В.Н. Ларина[✉], М.Г. Головки, В.Г. Ларин, Т.Н. Миронова, Д.А. Орлов

ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

В статье обсуждаются современные подходы к скринингу дислипидемии и её контролю, целевые уровни липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), инициация гиполипидемической терапии в зависимости от суммарного риска по шкале Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), учитывающего эффект возраста, пола, курения, артериального давления, содержания липидов, что имеет ключевое значение для выбора профилактической и лечебной стратегии у пациентов с сочетанием нескольких факторов риска. Обсуждаются разные виды терапии дислипидемии как в виде монотерапии статинами, так и в комбинации с эзетимибом, ингибиторами фермента пропротеинконвертазы субтилизин-кесина типа 9 (PCSK9). Освещены новые гиполипидемические средства: бемпедоевая кислота и инклизирин – синтетическая малая интерферирующая РНК (миРНК), конъюгированная с углеводородом трёхантенного N-ацетилгалактозамина, которая задействует естественный механизм РНК-интерференции для расщепления мРНК фермента PCSK9 и предотвращения её трансляции в белковую молекулу, увеличивая количество рецепторов к ЛПНП и снижая их число в крови. Инновационные биотехнологические лекарственные средства на основе человеческих моноклональных антител или антисмысловых олигонуклеотидов создают дополнительные возможности в совершенствовании терапии статин-резистентных форм дислипидемий у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Статья имеет своей целью повысить уровень знаний врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-кардиологов первичного звена здравоохранения о современных подходах к гиполипидемической терапии, а также будет интересна и другим специалистам.

Ключевые слова: дислипидемия, статины, гиполипидемическая терапия

Для цитирования: Ларина В.Н., Головки М.Г., Ларин В.Г., Миронова Т.Н., Орлов Д.А. Современные возможности интенсивного лечения дислипидемии: обзор литературы. CardioСоматика. 2022;13(3):XXX–XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS133705>

REVIEW

Modern possibilities of intensive treatment of dyslipidemia and gaps in its control: literature review

Vera N. Larina[✉], Milada G. Golovko, Vladimir G. Larin, Tatyana N. Mironova*, Denis A. Orlov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article discusses modern approaches to screening for dyslipidemia and its control, target levels of low-density lipoproteins (LDL), initiation of lipid-lowering therapy depending on the total risk on the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) scale, considering the effects of age, gender, smoking, blood pressure, lipid levels, which are of crucial importance for selecting preventive and therapeutic strategies in patients with several risk factors. Different types of therapy for dyslipidemia are discussed as of monotherapy with statins and, in combination with ezetimibe, inhibitors of the enzyme proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9). New lipid-lowering drugs are highlighted: bempedoic acid and inclisiran, a synthetic small interfering RNA (siRNA) conjugated with a hydrocarbon of three-antennary N-acetylgalactosamine, which activates the natural RNA interference mechanism to cleave the mRNA of the PCSK9 enzyme and prevent its translation into a protein molecule. This increases the number of receptors for LDL and reducing their amount in the blood. We present our results of assessing the use of lipid-lowering therapy and achievement of the target LDL value in very high-risk patients. Innovative biotechnological drugs based on human monoclonal antibodies or antisense oligonucleotides create additional opportunities for improving the treatment of statin-resistant forms of dyslipidemia in patients with a very high cardiovascular risk. The article aims to increase the level of knowledge about modern approaches to lipid-lowering therapy of general practitioners, cardiologists of the primary care settings and will be of interest to other specialists.

Keywords: dyslipidemia, statins, lipid-lowering therapy

For citation: Larina VN, Golovko MG, Larin VG, Mironova TN, Orlov DA. Modern possibilities of intensive treatment of dyslipidemia and gaps in its control: literature review. CardioSomatics. 2022;13(3):XXX–XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS133705>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат

БК – бемпедоевая кислота

ГМГ-КоА – β3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

мРНК – матричные РНК

миРНК – малые интерферирующие РНК

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ – отношение шансов

РНК – рибонуклеиновая кислота

РНКи – РНК-интерференция

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

GalNAc – N-ацетилгалактозамин

PCSK9 – пропротеин-конвертаза субтилизин / кесина типа 9

RISC – РНК-индуцируемый комплекс выключения гена

ОБОСНОВАНИЕ

Среди ведущих причин смерти населения планеты выделяют хронические неинфекционные болезни, среди которых важное место отводится именно сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), в особенности ишемической болезни сердца (ИБС) и острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК). При этом стандартизованный коэффициент смертности от болезней системы кровообращения сохраняется на высоком уровне. Основную массу летальных исходов возможно предотвратить за счёт влияния на модифицируемые факторы риска [1, 2]. Немодифицируемые факторы риска включают мужской пол, возраст 55 лет и старше для лиц мужского пола и 65 лет и старше – для лиц женского пола, отягощённый анамнез по ССЗ, модифицируемые – артериальную гипертензию, сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе, избыточную массу тела или ожирение, гиподинамию и вредные привычки (курение, употребление алкоголя), повышенный уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), низкое содержание липопротеинов высокой плотности [3, 4].

В настоящее время скрининг на дислипидемию показан всем пациентам с ССЗ при отягощённом семейном анамнезе и при ряде заболеваний / состояний, ассоциированных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) [3, 5].

Дислипидемия включает в себя разнообразный перечень нарушений липидного обмена и предполагается в ситуациях, когда содержание липидов и липопротеидов крови выходит за пределы нормальных величин, что может быть вызвано как приобретёнными, так и наследственными причинами. Принципиальной позицией большинства экспертов по дислипидемии является акцент на определении пациентов с очень высоким ССР и своевременном назначении им комплексной медикаментозной терапии с целью интенсивного снижения концентрации липидов в сыворотке крови [6, 7]. Контроль дислипидемии – одна из важнейших целей вторичной профилактики ССЗ, а снижение уровня общего холестерина и ЛПНП может предотвратить развитие ССЗ и их осложнений [8, 9].

Инициация гиполипидемической терапии показана в зависимости от уровня риска по шкале SCORE (шкала вероятности развития сердечно-сосудистого события атеросклеротического генеза за определённый период) и содержания ЛПНП. Суммарный ССР, учитывающий эффект возраста, пола, курения, артериального давления, уровня липидов, имеет ключевое значение для выбора профилактической и лечебной стратегии у пациентов с сочетанием нескольких факторов риска. Целевой уровень ЛПНП для всех категорий ССР, за исключением низкого, составляет <3 ммоль/л. При промежуточном ССР целевой уровень колеблется от <3 до <2,6 ммоль/л, при высоком – от <2,6 до <1,8 ммоль/л, при очень высоком – от <1,8 до <1,4 ммоль/л. Категория пациентов с экстремальным риском включает лиц, у которых несмотря на терапию максимально высокими дозами статинов в комбинации с эзетимибом в течение ближайшего года наблюдают повторные сердечно-сосудистые осложнения. Учитывая всё вышесказанное, рекомендуемое целевое значение ЛПНП составляет <1,0 ммоль/л [10].

Цель работы – повысить осведомлённость врачей первичного звена здравоохранения (врачей-терапевтов, врачей общей практики, кардиологов и других специалистов) о современных принципах назначения гиполипидемической терапии и контроля её эффективности у пациентов с очень высоким ССР.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Поиск публикаций на русском и английском языке осуществляли на базе электронных ресурсов PubMed (MEDLINE), Scopus, Cochrane Library, eLIBRARY и Google Scholar по следующим ключевым

словам: «дислипидемия»; «статины»; «гиполипидемическая терапия»; «dyslipidemia»; «statins»; «lipid-lowering therapy». В представленном обзоре литературы рассмотрены только статьи с полным текстом в открытом доступе. При подготовке обзора проведён анализ публикаций с 1994 года. Дата последнего поиска – 20.11.2022.

ОБСУЖДЕНИЕ

СТАТИНЫ

Статины применяют в клинической практике вот уже на протяжении 40 лет, они являются наиболее изученным и одним из самых широко используемых классов гиполипидемических средств в профилактике ССЗ и их осложнений, имеют уровень доказательности I (A) [11, 12].

Исследование T.R. Pedersen [13], проведённое в 1994 году с участием 4444 пациентов из 94 клинических центров и больниц Скандинавии в возрасте 35–70 лет со стенокардией напряжения или инфарктом миокарда в анамнезе с периодом наблюдения на протяжении 5,4 лет, было первым, продемонстрировавшим преимущества лечения больных ИБС ингибиторами фермента β3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) статинами (симвастатин), что в дальнейшем неоднократно подтверждалось другими исследователями [14].

10 лет спустя работа S. Murphy, в которой изучали сравнительную эффективность аторвастатина в дозе 80 мг и правастатина в дозе 40 мг, показала преимущества терапии статинами в высокой, по сравнению с умеренной, дозировкой у пациентов с недавним острым коронарным синдромом (ОКС) [15].

Доступные результаты отечественных и зарубежных исследований дают возможность предположить, что клиническая эффективность определяется не типом статина, а выраженностью снижения сывороточной концентрации холестерина ЛПНП [16]. В связи с этим при решении вопроса о назначении этой группы препаратов важно следовать нижепредставленным рекомендациям:

- оценить общий ССР пациента;
- провести образовательную беседу с пациентом и его родственниками (при необходимости) об особенностях и важности соблюдения мер по профилактике ССЗ;
- определить целевое значение холестерина ЛПНП;
- выбрать статин, обеспечивающий достижение целевого значения ЛПНП;
- в случае неэффективности монотерапии статинами рассмотреть возможность комбинация статина и эзетимиба.

ЭЗЕТИМИБ

Из-за вероятности остаточного риска повторных сердечно-сосудистых событий, в том числе и жизнеугрожающих, а также проблем с безопасностью и переносимостью, связанных с терапией высокими дозами статинов, был осуществлён поиск дополнительной липид-модифицирующей терапии. В 2015 году двойное слепое рандомизированное исследование C. Sappin и соавт. IMPROVE-IT, проведённое с участием 18 144 пациентов в возрасте ≥50 лет из 1147 центров 39 стран мира, госпитализированных в связи с ОКС в течение предшествующих 10 дней с уровнем ЛПНП 1,3–2,6 ммоль/л в случае приёма и 1,3–3,2 ммоль/л – неприёма липидснижающей терапии, показало преимущества добавления эзетимиба к симвастатину в дозе 40 мг с целью снижения концентрации ЛПНП и улучшения сердечно-сосудистых исходов на протяжении медианы наблюдения в 6 лет [17]. Средний возраст пациентов, включённых в исследование, составил 64 года, из них 24% – лица женского пола, 27% имели сахарный диабет. Коро-

нароангиография была проведена 88%, чрескожное коронарное вмешательство во время госпитализации – 70% пациентов. Всего 34% обследуемых лечились статинами во время эпизода острого сердечно-сосудистого события, 77% получали терапию статинами в период госпитализации. Дозу симвастатина увеличивали до 80 мг при высоком уровне холестерина ЛПНП у 27% пациентов в группе монотерапии статином и у 6% – в группе совместного приёма симвастатина и эзетимиба. Приём исследуемого препарата прекратили 10,1% пациентов в группе монотерапии и 10,6% – в группе комбинированной терапии. В группе активного лечения (40 мг симвастатина + 10 мг эзетимиба) наблюдали уменьшение концентрации ЛПНП на 16,7 мг/дл ($p < 0,001$) и снижение частоты сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда и инсульта, нестабильной стенокардии и чрескожных вмешательств (отношение шансов, ОШ=0,93, 95% доверительный интервал, ДИ, 0,89–0,99) по сравнению с группой контроля (40 мг симвастатина + плацебо).

Эзетимиб избирательно воздействует на транспортный С1-подобный белок Ниманна–Пика (NPC1L1), снижая всасывание холестерина из тонкого кишечника. При добавлении эзетимиба к статинам уровень ЛПНП в среднем дополнительно снижается на 23–24% [6, 18].

Таким образом, комбинированная терапия статином и эзетимибом даёт дополнительные возможности лучшего контроля гиперлипидемии у пациентов очень высокого ССР.

ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТА ПРОПРОТЕИН-КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН / КЕКСИНА ТИПА 9

Подтверждение значимости фермента пропротеин-конвертазы субтилизин / кексинатипа 9 (PCSK9) в регуляции концентрации общего холестерина и его фракций, особенно низкой плотности, способствовало развитию нового медикаментозного гипохлипидемического направления с последующим созданием моноклональных антител – ингибиторов PCSK9 [19].

Два крупнейших исследования с участием пациентов группы высокого ССР и после перенесённого ОКС на фоне приёма алирокумаба продемонстрировали существенные преимущества добавления к усиленной гипохлипидемической терапии пациентов с очень высоким ССР ингибитора фермента PCSK9 – белка, регулирующего экспрессию рецепторов к ЛПНП гепатоцитов.

Участие PCSK9 в регуляции рецепторов ЛПНП и уровня холестерина в плазме крови обнаружили в 2003 году. Это основополагающее открытие в дальнейшем позволило рассматривать PCSK9 в качестве мишени для лекарственных препаратов. 15 лет спустя было завершено 2 крупных клинических исследования моноклональных антител-ингибиторов PCSK9. Эволокумаб оценивали в исследовании FOURIER [20], алирокумаб – в исследовании ODYSSEY OUTCOMES [21]. Лечение пациентов этими препаратами оказалось чрезвычайно успешным в части получения более низких концентраций холестерина ЛПНП в плазме крови, чем когда-либо ранее достигалось с помощью гипохлипидемической терапии (табл. 1) [21].

В исследовании FOURIER показано, что добавление ингибитора PCSK9 эволокумаба (140 мг каждые 2 нед или 420 мг ежемесячно) к лечению статинами позволило снизить уровень ЛПНП до 0,9–1,4 ммоль/л при уменьшении риска сердечно-сосудистых осложнений на 7–15%, а в исследовании ODYSSEY OUTCOMES было отмечено снижение общей смертности (ОШ=0,85, 95% ДИ 0,78–0,93; $p < 0,001$) у лиц с ОКС в анамнезе при добавлении ингибитора PCSK9 алирокумаба к терапии статином или статином в комбинации с эзетимибом.

В нашей стране ингибиторы PCSK9 одобрены к применению в 2016 году, а с 2017 года они вошли в список жизненно необходимых важнейших лекарственных средств. Пациенты с семейной гиперхолестеринемией и ассоциированными ССЗ имеют право на бесплатное получение этих препаратов за счёт федерального или регионального бюджета [5, 22].

Несомненным достоинством данной группы препаратов является их способность не только регулировать плотность рецепторов ЛПНП в мембране гепатоцитов и блокировать их эффекты, но и влиять на активность тромбоцитов, коррелирующую с концентрацией фибриногена при ИБС и тканевого фактора, что следует учитывать у пациентов очень высокого ССР. Этот факт чрезвычайно важен, поскольку сами по себе ЛПНП принимают участие в выработке тканевого фактора, активирующего тромбоциты, вырабатывают провоспалительные цитокины, способствуют экстравазации моноцитов с дальнейшим образованием атеромы, влияют на функциональную активность клеточных мембран и др.

Поскольку не подтверждена прогностическая значимость коронарных вмешательств у пациентов со стабильным течением ИБС, умеренной или значимой ишемией миокарда по результатам нагрузочных тестов [23], медикаментозная профилактика сердечно-сосудистых осложнений с применением гипохлипидемических препаратов разных классов имеет принципиально важное значение.

БЕМПЕДОЕВАЯ КИСЛОТА

Существует популяция пациентов, имеющих противопоказания к приёму вышеперечисленных групп препаратов, а у некоторых из них сложно добиться достижения целевого значения липидов, несмотря на назначение комбинированной терапии в максимальной дозе. В связи с этим продолжают синтез и изучение новых гипохлипидемических препаратов, среди которых не последнее место отводят бемпедоевой кислоте (БК). БК представляет собой пероральный ингибитор аденозинтрифосфат (АТФ) цитратлиазы – фермента, действующего «выше» по каскаду синтеза холестерина, чем ГМГ-КоА, являющейся «мишенью» для статинов, катализируя выработку ацетилкоэнзима А – предшественника мевалонатного пути синтеза холестерина. Результаты рандомизированных контролируемых исследований длительностью около 12 нед свидетельствуют о снижении содержания холестерина ЛПНП до 30% при монотерапии БК и до 50% – при сочетании БК с эзетимибом [24, 25].

Исследование с участием 654 783 пациентов, среди которых 105 429 человек страдали ССЗ, показало более низкий уровень липидов при подавлении АТФ-цитратлиазы: при снижении концентрации холестерина ЛПНП на 10 мг/дл ОШ для сердечно-сосудистых событий составило 0,823 (95% ДИ 0,78–0,87), что послужило основанием для создания нового гипохлипидемического препарата [26].

В 2018 году завершилась серия крупных плацебоконтролируемых исследований III фазы, в которых изучали эффективность и безопасность терапии БК в качестве гипохлипидемического средства и сопоставимость с плацебо по числу нежелательных явлений: CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial ($n=779$, средний возраст участников 64,3 года, пациенты с высоким ССР и/или гетерозиготной семейной гиперлипидемией, период лечения 3 мес) [27]; CLEAR Serenity Trial ($n=345$, средний возраст участников 65,2 года, пациенты с гиперхолестеринемией и непереносимостью статинов, период лечения 24 нед) [28]; CLEAR Harmony Trial ($n=2230$, пациенты с выраженным атеросклерозом и/или гетерозиготной семейной гиперлипидемией, период лечения 54 нед) [29].

Таблица 1. Сравнительный анализ результатов исследований FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES [20, 21]

Table 1. Comparative analysis of FOURIER and ODYSSEY OUTCOMES studies [20, 21]

Показатели	FOURIER	ODYSSEY OUTCOMES
<i>Характеристики исследования и участников</i>		
Год публикации	2017	2018
Пробный дизайн	Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование	Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование
Распределение по препаратам	Эволокумаб подкожно по 140 мг каждые 2 нед или 420 мг ежемесячно	Алирокумаб (доза скорректирована для достижения целевого уровня холестерина ЛПНП в 25–50 мг/дл)
Средний период наблюдения, лет	2,2	2,8
Число участников, n	27 564	18 924
Средний возраст пациентов, лет	62,5±9,1 (эволокумаб) 62,5±8,9 (плацебо)	58,5±9,3 (алирокумаб) 58,6±9,4 (плацебо)
Доля пациентов мужского пола, %	75,4 (эволокумаб) 75,5 (плацебо)	74,7 (алирокумаб) 74,9 (плацебо)
Основные критерии включения	Возраст >40, но <85 лет Клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза Дополнительные характеристики высокого риска: • холестерин ЛПНП натощак ≥70 мг/дл, • или холестерин не-ЛПВП ≥100 мг/дл при оптимальной терапии	Возраст >40 лет Госпитализирован с ОКС за 1–12 мес до рандомизации холестерин ЛПНП ≥70 мг/дл • Холестерин не-ЛПВП ≥100 мг/дл, • или аполипопротеин В ≥80 мг/дл
Фоновая терапия	Статины в высокой дозировке (69,3%) Статины в умеренной дозировке (30,4%) Статины в низкой дозе / нет данных (0,03%) Зетимиб (5,3%)	Аторвастатин / розувастатин в высокой дозировке (88,9%) Аторвастатин / розувастатин в умеренной / низкой дозировке (8,5%) Другой статин (0,25%) Нет статинов (2,4%) Зетимиб (2,9%)
<i>Конечные точки и результаты</i>		
Первичная конечная точка	Сочетание сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации: ОШ=0,85, 95% ДИ 0,79–0,92 по сравнению с плацебо	Сочетание смерти от ишемической болезни сердца, нефатального инфаркта миокарда, фатального или нефатального ишемического инсульта или нестабильной стенокардии, требующей госпитализации: ОШ=0,85, 95% ДИ 0,78–0,93 по сравнению с плацебо
<p>Примечание. ОКС – острый коронарный синдром, холестерин ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал. Note. ОКС – acute coronary syndrome, холестерин ЛПНП – low-density lipoprotein, холестерин ЛПВП – high-density lipoprotein, ОШ – hasard ratio, ДИ – confidence interval.</p>		

Безопасность терапии статинами весьма актуальна, поскольку настороженность врачей относительно возможных статинассоциированных нежелательных явлений нередко ограничивает назначение пациентам рекомендованных им доз для достижения целевых значений липидов. АТФ-цитратлиаза действует только в клетках печени и инактивируется в мышечной ткани, в связи с чем препараты, влияющие на этот фермент, не приводят к развитию миопатии, характерной для блокаторов ГМГ-КоА-редуктазы, что является возможной перспективой при её назначении пациентам с непереносимостью статинов [30, 31].

Показаниями к применению БК являются гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, гиперхолестеринемия у пациентов с подтверждённым ССЗ атеросклеротического генеза, не поддающаяся полной коррекции на фоне терапии статинами. БК рекомендована к назначению в дополнение к статинам в дозе 180 мг 1 раз/сут независимо от приёма пищи. При совместном применении с симвастатином доза последнего не должна превышать 20, а правастатина – 40 мг. Один из распространённых нежелательных эффектов препарата – развитие подагры. Таким образом, БК наравне со статинами может стать ещё одним вариантом лечения для указанной группы пациентов.

ИНКЛИСИРАН

Уровень индивидуального риска развития ССЗ и их осложненный зависит как от факторов окружающей среды и образа жизни, так и от генетических особенностей организма. В связи с этим в последние годы учёные активно используют технологии, основанные на генетических исследованиях, с целью идентификации новых высокочувствительных терапевтических мишеней и синтеза инновационных лекарственных препаратов (например, молекулы РНК, олигонуклеотиды, препараты, влияющие на процессы транскрипции и трансляции) [32, 33].

Нобелевские лауреаты по физиологии и медицине Эндрю Файер и Крейг Мелло в 2006 году открыли эпоху РНК-препаратов – высокоспецифичных лекарственных средств. Препараты этой группы воздействуют естественный биологический путь РНК-интерференции (РНКи) – естественный клеточный процесс, который подавляет экспрессию гена, способствуя деградации молекул информационных (матричных) РНК (мРНК) с определённой последовательностью, и контролирует синтез белка. Малые интерферирующие РНК (миРНК) – короткие двухцепочечные нкРНК, которые участвуют в подавлении экспрессии генов и теоретически могут воздействовать на любой ген, представляющий исследовательский интерес [34–36].

Инклизиран представляет собой синтетическую миРНК, конъюгированную с углеводородом трёхантенного N-ацетилгалактозамина (GalNAc), которая задействует естественный механизм РНКи для расщепления мРНК фермента PCSK9 и предотвращения её трансляции в белковую молекулу, тем самым увеличивая количество рецепторов к ЛПНП и снижая их содержание в крови. GalNAc – высокоаффинный лиганд асиалогликопротеинового рецептора (ASGPR), в большом количестве экспрессируемый на поверхности гепатоцитов и быстро возвращающийся в повторный цикл (15 мин). Конъюгация трёхвалентных групп GalNAc (GalNAc3) с антисмысловым олигонуклеотидом или миРНК способствует эффективной таргетной доставке в гепатоциты. Инклизиран связывается с ASGPR через 3X-GalNAc и поглощается с помощью эндоцитоза. Соединение доставляется в эндосому благодаря связи с GalNAc. Кислая среда в лизосоме способствует диссоциации и окончательной деградации GalNAc. ASGPR возвращается обратно на поверхность клетки. Инклизиран медленно высвобождается из эндосомы и попадает в цитоплазму для включения в РНК-индуцируемый комплекс выключения гена (RISC). Таким образом, механизм действия инклизирана заключается в блокировании синтеза белка в клетке на уровне трансляции мРНК по механизму РНКи с образованием комплекса RISC [37–41].

В отличие от ингибиторов PCSK9, инклизиран не является моноклональным антителом. Гиполипидемический эффект инклизирана сохраняется длительное время после однократного введения, что позволяет применять его 1 раз с интервалом в 6 мес в дозе 300 мг у пациентов с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией, что является существенным его преимуществом. Препарат активно изучают в рамках программы рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований ORION у пациентов с ССЗ. Так, целью двойного слепого плацебоконтролируемого (в параллельных группах) исследования III фазы ORION-9 была оценка эффективности и безопасности терапии инклизираном в сравнении с плацебо у пациентов (средний возраст 56 лет, 47% мужчин) с наличием семейной гиперхолестеринемии (подтвержденной данными генетического тестирования) и/или с документированным уровнем ЛПНП >190 мг/л, семейной историей гиперхолестеринемии (ЛПНП ≥100 мг/л, ТГ <400 мг/дл) на момент скрининга. На фоне приёма инклизирана, назначаемого каждые 6 мес, авторы наблюдали снижение уровня ЛПНП на 47,9% (95% ДИ –53,5– –42,3; $p < 0,001$). Частота нежелательных явлений (1 и более) в группе лечения ($n=185$, 76,8%) и плацебо ($n=172$, 71,7%) была сопоставимой (ОШ=1,1, 95% ДИ 1,0–1,2), такой же оказалась и частота развития серьёзных нежелательных явлений ($n=18$, 7,5% и $n=33$, 13,8% соответственно; ОШ=0,5, 95% ДИ 0,3–0,9) [42].

Терапия инклизираном пациентов с ССЗ атеросклеротического генеза (ORION-10, $n=1561$, возраст пациентов, принимавших инклизиран – $66,4 \pm 8,9$ лет, возраст группы плацебо – $65,7 \pm 8,9$ лет) и лиц с факторами риска ССЗ (ORION-11, $n=1617$, возраст пациентов, принимавших инклизиран – $64,8 \pm 8,3$ лет, возраст группы плацебо – $64,8 \pm 8,7$ лет) к 510-му дню терапии привела к статистически значимому снижению концентрации ЛПНП на 52,3% (95% ДИ 48,8–55,7) в исследовании ORION-10 и на 49,9% (95% ДИ 46,6–53,1) – в исследовании ORION-11. Частота развития нежелательных явлений в группе приёма инклизирана и плацебо была сопоставимой (2,6% vs 0,9% в исследовании ORION-10 и 4,7% vs 0,5% – в исследовании ORION-11) [43].

Разработка инновационных биотехнологических лекарственных средств на основе человеческих моноклональных антител или антисмысловых олигонуклеотидов открыла дополнительные

перспективы в части улучшения терапии и коррекции статин-резистентных форм дислипидемий с последующим достижением ремиссии заболевания у лиц с очень высоким ССР. Кроме того, пациенты этой категории получают дополнительную мотивацию к повышению приверженности лечению.

К перспективам изучения инклизирана в широкой клинической практике относится оценка безопасности препарата при длительном назначении и изучение его влияния на иммунную систему. Инклизиран возможно вводить сразу после последней дозы моноклонального антитела-ингибитора PCSK9. Для поддержания содержания ЛПНП на низком уровне рекомендовано введение инклизирана в течение 2 нед после последней дозы ингибитора PCSK9.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рекомендации по липидснижающей терапии включают «агрессивный» контроль концентрации ЛПНП на фоне ступенчатой комбинированной липидснижающей терапии, ориентиром которой служит суммарный ССР. Лечение в большинстве случаев начинается с монотерапии статином. В случае недостижения целевого уровня ЛПНП показана комбинация статина в высокой дозе и эзетемиба. Если целевое содержание ЛПНП не достигнуто и на комбинации статина и эзетемиба, то показаны ингибиторы PCSK9, инклизиран.

В настоящее время существуют возможности для улучшения достижения целевых значений липидов у пациентов очень высокого ССР, которые требуют дальнейшего активного внедрения в широкую клиническую практику параллельно с повышением информированности как врачей, так и пациентов о новых лекарственных гиполипидемических средствах и принципах контроля дислипидемии.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. В.Н. Ларина – разработка концепции, сбор, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственная за все аспекты работы; М.Г. Головкин – сбор, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, ответственный за все аспекты работы; В.Г. Ларин, Т.Н. Миронова, Д.А. Орлов – сбор, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, подготовка рукописи, ответственный за все аспекты работы.

Author's contribution. V.N. Larina – development of the concept, collection, analysis and interpretation of data, verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication, responsible for all aspects of the work; M.G. Golovko – collection, analysis and interpretation of data, verification of critical intellectual content, responsible for all aspects of the work; V.G. Larin, T.N. Mironova, D.A. Orlov – collection, analysis and interpretation of data, verification of critical intellectual content, preparation of the manuscript, responsible for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Вера Николаевна Ларина** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7825-5597; eLibrary SPIN: 3674-9620

Головко Милада Геннадиевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. ORCID: 0000-0003-2196-6739; eLibrary SPIN: 2329-0384

Ларин Владимир Геннадьевич – канд. мед. наук, доц., доц. каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. ORCID: 0000-0002-3177-3407; eLibrary SPIN: 9394-2871

Миронова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. ORCID: 0000-0002-6430-7111; eLibrary SPIN: 1089-3342

Орлов Денис Александрович – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. ORCID: 0000-0002-0994-8880; eLibrary SPIN: 3867-5378

✉ **Vera N. Larina** – MD, D. Sci. (Med.), Prof., Department Head, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7825-5597; eLibrary SPIN: 3674-9620

Milada G. Golovko – MD, Cand. Sci. (Med.), associate prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-2196-6739; eLibrary SPIN: 2329-0384

Vladimir G. Larin – MD, Cand. Sci. (Med.), associate prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-3177-3407; eLibrary SPIN: 9394-2871

Tatyana N. Mironova – MD, Cand. Sci. (Med.), department assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-6430-7111; eLibrary SPIN: 1089-3342

Denis A. Orlov – MD, Cand. Sci. (Med.), department assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-0994-8880; eLibrary SPIN: 3867-5378

ЛИТЕРАТУРА

- Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе // *Кардиология*. 2019. Т. 59, № 3. С. 53–59. doi: 10.18087/cardio.2019.3.10242
- Бубнова М.Г., Парнес Л.Е. Современные принципы управления атерогенной дислипидемией в особых группах больных // *CardioСоматика*. 2020. Т. 11, № 1, С. 6–15. doi: 10.26442/22217185.2020.1.200089
- Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020 // *Атеросклероз и дислипидемии*. Т. 1, № 38. С. 7–42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
- Tsaban G. Low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk: a necessary causal agent but an insufficient predictor // *Eur J Prev Cardiol*. 2022. Vol. 29, N 3. P. 125–127. doi: 10.1093/eurjpc/zwab098
- Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.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 (2020) // *Евразийский кардиологический журнал*. 2020. № 2. С. 6–29. doi: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29
- Mach F, Baigent C., Catapano A.L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // *Eur Heart J*. 2020. Vol. 41, N 1. P. 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
- Кухарчук В.В. О новой версии рекомендаций по коррекции дислипидемии с целью профилактики атеросклероза и его осложнений // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020. Т. 1, № 38. С. 5–6. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0001
- Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022 // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022. Т. 21, № 4. С. 3235. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235
- Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, N 34. P. 3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
- Сергиенко И.В., Шестакова М.В., Бойцов С.А., и др. Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений. Консенсус Совета экспертов // *Фарматека*. 2019. Т. 26, № 4. С. 138–143. doi: 10.18565/pharmateca.2019.4.138-143
- Ежов М.В., Матвеева М.А., Алексеева И.А. Розувастатин + эзетимиб: возможности применения в эпоху новой коронавирусной инфекции // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2021. Т. 3, № 44. С. 14–25. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.03.0002
- Сивков А.С., Ших Е.В., Осадчук М.А., и др. Комплексная оценка эффективности широкоприменяемых статинов в клинической практике // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018. Т. 17, № 3. С. 22–26. doi: 10.15829/1728-8800-2018-3-22-26
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Study (4S) // *Lancet*. 1994. Vol. 344, N 8934. P. 1383–1389.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C., Blackwell L., et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // *Lancet*. 2010. Vol. 376, N 9753. P. 1670–1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
- Murphy S.A., Cannon C.P., Wiviott S.D., et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes: from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial // *J Am Coll Cardiol*. 2009. Vol. 54, N 25. P. 2358–2362. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.005
- Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet*. 2020. Vol. 396, N 10263. P. 1637–1643. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32332-1
- Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes // *N Engl J Med*. 2015. Vol. 372, N 25. P. 2387–2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489
- Morrone D., Weintraub W.S., Toth P.P., et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials // *Atherosclerosis*. 2012. Vol. 223, N 2. P. 251–261. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016
- Смолина М.О., Бенимецкая К.С., Рагино Ю.И., и др. PCSK9: новые победы и горизонты // *Атеросклероз*. 2018. Т. 14, № 3. С. 70–77. doi: 10.15372/ATER20180311
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 376, N 18. P. 1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
- Banach M, Penson PE. What have we learned about lipids and cardiovascular risk from PCSK9 inhibitor outcome trials: ODYSSEY and FOURIER? // *Cardiovasc Res*. 2019. Vol. 115, N 3. P. 26–31. doi: 10.1093/cvr/cvy301
- Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии // *Атеросклероз*. 2019. Т. 15, № 1. С. 58–98.
- Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382, N 15. P. 1395–1407. doi: 10.1056/NEJMoa1915922

24. Ballantyne C.M., Banach M., Mancini G.B.J., et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study // *Atherosclerosis*. 2018. N 277. P. 195–203. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002
25. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., и др. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска // *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т. 25, № 5. С. 3826. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826
26. Ference B.A., Ray K.K., Catapano A.L., et al. Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease // *N Engl J Med*. 2019. Vol. 380, N 11. P. 1033–1042. doi: 10.1056/NEJMoa1806747
27. Goldberg A.C., Leiter L.A., Stroes E.S.G., et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2019. Vol. 322, N 18. P. 1780–1788. doi: 10.1001/jama.2019.16585
28. Laufs U., Banach M., Mancini G.B.J., et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance // *J Am Heart Assoc*. 2019. Vol. 8, N 7. P. e011662. doi: 10.1161/JAHA.118.011662
29. Ray K.K., Bays H.E., Catapano A.L., et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol // *N Engl J Med*. 2019. Vol. 380, N 11. P. 1022–1032. doi: 10.1056/NEJMoa1803917
30. Арабидзе Г.Г. Обзор материалов 88 Конгресса Европейского общества по атеросклерозу (EAS), проходившего 04–07 октября 2020 г. в online-формате // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020. Т. 4, № 41. С. 44–46. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0006
31. Близняк С.А., Бубнова М.Г., Ежов М.В. Семейная гиперхолестеринемия: современное состояние проблемы и лечебно-профилактическая помощь // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020. Т. 19, № 5. С. 247–252. doi: 10.15829/1728-8800-20202532
32. Драпкина О.М., Иванова А.А. Возможности персонализированной медицины в борьбе с хроническими неинфекционными заболеваниями: достижения и перспективы // *Кардиология*. 2021. Т. 61, № 11. С. 98–103. doi: 10.18087/cardio.2021.11.n1233
33. Шахтштейн Е.В., Орлов П.С., Щербакова Л.В., и др. Панель генетических маркеров для анализа риска отдаленного неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний // *Атеросклероз*. 2018. Т. 14, № 3. С. 12–19. doi: 10.15372/ATER20180302
34. 2006 Nobel Prize in Physiology or Medicine NobelPrize.org. Режим доступа: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2006/summary/>. Дата обращения: 17.02.2023.
35. Crooke S.T., Witztum J., Bennett C., et al. RNA-Targeted Therapeutics // *Cell Metab*. 2018. Vol. 27, N 4. P. 714–739. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.004
36. Афанасьева О.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Антисмысловые олигонуклеотиды и терапевтические моноклональные антитела – как основа для создания новых поколений биологических липидснижающих препаратов // *Российский кардиологический журнал*. 2018. № 8. С. 99–109. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-99-109
37. Wittrup A., Lieberman J. Knocking down disease: a progress report on siRNA therapeutics // *Nat Rev Genet*. 2015. Vol. 16, N 9. P. 543–552. doi: 10.1038/nrg3978
38. Barba A.A., Bochicchio S., Dalmoro A., et al. Lipid Delivery Systems for Nucleic-Acid-Based-Drugs: From Production to Clinical Applications // *Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11, N 8. P. 360. doi: 10.3390/pharmaceutics11080360
39. Khorova A. Oligonucleotide Therapeutics – A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 376, N 1. P. 4–7. doi: 10.1056/NEJMp1614154
40. Чубыкина У.В., Ежов М.В., Саидова М.А., и др. Тяжелый стеноз аортального клапана в сочетании с быстро прогрессирующим атеросклерозом у молодой женщины с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией: возможности хирургического и медикаментозного лечения // *Кардиологический вестник*. 2021. Т. 16, № 2. С. 65–71. doi: 10.17116/Cardiobulletin20211602165
41. Cupido A.J., Kastelein J.J.P. Inclisiran for the treatment of hypercholesterolaemia: implications and unanswered questions from the ORION trials // *Cardiovasc Res*. 2020. Vol. 116, N 11. P. 136–139. doi: 10.1093/cvr/cvaa212
42. Raal F.J., Kallend D., Ray K.K., et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382, N 16. P. 1520–1530. doi: 10.1056/NEJMoa1913805
43. Ray K.K., Wright R.S., Kallend D., et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol for the ORION-10 and ORION-11 Investigators // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382, N 16. P. 1507–1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387

REFERENCES

1. Boytsov SA, Demkina AE, Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. *Kardiologiya*. 2019;59(3):53–59. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2019.3.10242
2. Bubnova MG, Parnes LE. Modern principles of atherogenic dyslipidemia management in special groups of patients. *Cardiosomatics*. 2020;11(1): 6–16. (In Russ). doi: 10.26442/22217185.2020.1.200089
3. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;1(38):7–42. (In Russ). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
4. Tsuban G. Low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk: a necessary causal agent but an insufficient predictor. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(3):125–127. doi: 10.1093/eurjpc/zwab098
5. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC) / Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). *Eurasian Heart Journal*. 2020;2:6–29. (In Russ). doi: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC / EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
7. Kukharchuk VV. About the new version of recommendations for the correction of dyslipidemia for the prevention of atherosclerosis and its complications. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;1(38):5–6. (In Russ). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0001
8. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in Of the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235
9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
10. Sergienko IV, Shestakova MV, Boitsov SA, et al. Extreme risk category in the stratification of cardiovascular complications. Consensus Council of experts. *Farmateka*. 2019;26(4):138–143. (In Russ). doi: 10.18565/farmateca.2019.4.138-143
11. Ezhov MV, Matveeva MA, Alekseeva IA. Rosuvastatin + ezetimibe: possibilities of usage in a novel coronavirus infection era. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2021;3(44):14–25. (In Russ). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.03.0002
12. Sivkov AS, Shih EV, Osadchuk MA, et al. Complex assessment of efficacy of statins prescribed at most by clinicians. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(3):22–26. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2018-3-22-26
13. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383–1389.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5

15. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes: from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(25):2358–2362. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.005
16. Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10263):1637–1643. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32332-1
17. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489
18. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):251–261. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016
19. Smolina MO, Benimetskaya KS, Ragino Yul, et al. PCSK9: new victory and horizons. *Atherosclerosis* 2018;14(3):70–77. (In Russ). doi: 10.15372/ATER20180311
20. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
21. Banach M, Penson PE. What have we learned about lipids and cardiovascular risk from PCSK9 inhibitor outcome trials: ODYSSEY and FOURIER? *Cardiovasc Res*. 2019;115(3):26–31. doi: 10.1093/cvr/cvy301
22. Ezhov MV, Bazhan SS, Ershova AI, et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2019;15(1):58–98. (In Russ).
23. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1395–1407. doi: 10.1056/NEJMoa1915922
24. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018;277:195–203. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002
25. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3826. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826
26. Ference BA, Ray KK, Catapano AL, et al. Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1033–1042. doi: 10.1056/NEJMoa1806747
27. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(18):1780–1788. doi: 10.1001/jama.2019.16585
28. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(7):e011662. doi: 10.1161/JAHA.118.011662
29. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1022–1032. doi: 10.1056/NEJMoa1803917
30. Arabidze GG. Review based on the materials of the 88th congress of the European atherosclerosis society (EAS) held on October 04–07, 2020 in on-line format. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;4(4):44–46. (In Russ). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0006
31. Bliznyuk SA, Bubnova MG, Ezhov MV. Familial hypercholesterolemia: current status of the problem, treatment, and prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):247–252. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-20202532
32. Drapkina OM, Ivanova AA. Personalized medicine in non-communicable diseases: latest advances and future prospects. *Kardiologiia*. 2021;61(11):98–103. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2021.11.n1233
33. Shakhshneider EV, Orlov PS, Shcherbakova LV, et al. A panel of genetic markers for analyzing the risk of long-term adverse prognosis of cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*. 2018;14(3):12–19. (In Russ). doi: 10.15372/ATER20180302
34. 2006 Nobel Prize in Physiology or Medicine NobelPrize.org. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2006/summary/>. Accessed: 17.02.2023.
35. Crooke ST, Witztum J, Bennett C, et al. RNA-Targeted Therapeutics. *Cell Metab*. 2018;27(4):714–739. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.004
36. Afanasieva OI, Ezhov MV, Pokrovsky SN. Antisense oligonucleotides and therapeutical monoclonal antibodies as a basement for novel biological lipid-lowering drugs. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;8:99–109. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-99-109
37. Witttrup A, Lieberman J. Knocking down disease: a progress report on siRNA therapeutics. *Nat Rev Genet*. 2015;16(9):543–552. doi: 10.1038/nrg3978
38. Barba AA, Bochicchio S, Dalmoro A, et al. Lipid Delivery Systems for Nucleic-Acid-Based-Drugs: From Production to Clinical Applications. *Pharmaceutics*. 2019;11(8):360. doi: 10.3390/pharmaceutics11080360
39. Khorova A. Oligonucleotide Therapeutics – A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. *N Engl J Med*. 2017;376(1):4–7. doi: 10.1056/NEJMp1614154
40. Chubykina UV, Ezhov MV, Saidova MA, et al. Severe aortic valve stenosis with rapidly progressive atherosclerosis in a young woman with homozygous familial hypercholesterolemia: the possibilities of surgical and therapeutic treatment. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(2):65–71. (In Russ). doi: 10.17116/Cardiobulletin20211602165
41. Cupido AJ, Kastelein JJP. Inclisiran for the treatment of hypercholesterolaemia: implications and unanswered questions from the ORION trials. *Cardiovasc Res*. 2020;116(11):136–139. doi: 10.1093/cvr/cvaa212
42. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020; 382(16):1520–1530. doi: 10.1056/NEJMoa1913805
43. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol for the ORION-10 and ORION-11 Investigators. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507–1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.01.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.08.2022

Статья опубликована / Article published: 26.09.2022