

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1714>

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Г.Э. Кордзахия^{1,2}, С.В. Спиридонов¹, И.П. Климчук², И.А. Халькин¹, Е.М. Дровило²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь¹4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко, г. Минск, Республика Беларусь²

УДК 616.13-004.6-085.273

Ключевые слова: атеросклероз, вакцина, иммунная система, дислипидемия.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Г.Э. Кордзахия, С.В. Спиридонов, И.П. Климчук, И.А. Халькин, Е.М. Дровило. Современные тенденции применения гиполипидемических препаратов для лечения пациентов с атеросклерозом. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1714–1722.

Создание гиполипидемических препаратов стало одним из самых крупных достижений медицины за последние 100 лет. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания, вызванные атеросклерозом, являются основной причиной смерти в большинстве стран. Атеросклероз – это сложный патологический процесс, включающий в себя отложение липидов и активацию иммунных и воспалительных реакций в стенке артерии, которые в конечном итоге приводят к сердечно-сосудистым заболеваниям в результате частичного или полного перекрытия просвета

сосуда. На сегодняшний день одной из основных стратегий в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных атеросклерозом, является липид-модифицирующая терапия. Хотя клинические исследования средств, снижающих уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) (статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK9 [субтилизин/кексин 9] пропротеинконвертазы), достоверно указывают на снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний, у значительной части пациентов по-прежнему сохраняется относительно высокий риск кардиоваскулярных событий.

MODERN TRENDS IN THE USE OF LIPID-LOWERING DRUGS FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS

George E. Kordzakhia¹, Serhei V. Spiridonov¹, Ivan P. Klimchuk², Ivan A. Khalkin¹, Elena M. Drovilo²Scientific and Practical Centre of Cardiology, Minsk, Republic of Belarus¹4th City Clinical Hospital named after M. Saŭčanka, Minsk, Republic of Belarus²**Key words:** atherosclerosis, vaccine, immune system, dyslipidemia.**FOR REFERENCES.** George E. Kordzakhia, Serhei V. Spiridonov, Ivan P. Klimchuk, Ivan A. Khalkin, Elena M. Drovilo. Modern trends in the use of lipid-lowering drugs for the treatment of patients with atherosclerosis. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1714–1722.

The creation of lipid-lowering drugs has become one of the greatest achievements of medicine over the past 100 years. Nowadays, cardiovascular diseases caused by atherosclerosis are the leading cause of death in most countries. Atherosclerosis is a complex process involving the deposition of lipids and the activation of immune and inflammatory responses that ultimately lead to cardiovascular disease as a result of arterial occlusion. Currently, the main

strategy for the treatment of cardiovascular diseases caused by atherosclerosis is lipid-modifying therapy. Although clinical trials of agents that lower low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (statins, ezetimibe, PCSK9 [subtilisin/kexin 9] proprotein convertase inhibitors) reliably indicate a decrease in cardiovascular events, a relatively high risk of cardiovascular events persists in a significant proportion of patients despite such treatment.

Введение

По данным Министерства здравоохранения численность населения Республики Беларусь на 2019 год составляет 9 миллионов 475 тыс. человек, из которых около 43,3% составляет население в возрасте старше 45 лет.

Процент выхода на первичную инвалидность в связи с заболеванием системы кровообращения среди населения в возрасте от 45 лет и выше в Республике Беларусь за 2019 год составил 58,98%, из них 82% связано с ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярной болезнью (ЦВБ). За 2019 год

умерло 134 тыс. человек, из них около 60% от болезни системы кровообращения [1].

Высокая заболеваемость атеросклерозом, его наиболее тяжелые и распространенные проявления, особенно коронарные и церебральные, в большей степени свойственны для старших возрастных групп. На сегодняшний день анализ распространенности атеросклероза дает право оценить эту проблему как своеобразную «эпидемию», свойственную развитым странам. Достаточно сказать, что в настоящее время более половины взрослого населения планеты умирает от заболеваний, связанных с атеросклерозом.

Атеросклероз, являясь хроническим заболеванием, возникает в результате нарушения белкового и липидного обмена, характеризуется поражением артерий и приводит к нарушениям органного либо общего кровообращения. Основными чертами атеросклероза являются постоянное прогрессирование и множественность поражения магистральных артерий различных бассейнов [2, 3].

Само слово атеросклероз происходит от греческих слов «athero» – каша, и «sclerosis» – затвердевание. При развитии атеросклероза происходит отложение холестерина, продуктов распада клеток, кальция и других веществ на внутренней поверхности артерий. Жировое вещество располагается в центральной сердцевине бляшки, покрытой фиброзным слоем [4, 5].

Как только процесс атеросклероза инициируется, возникает цепь последовательных событий, результатом которых является образование жировых пятен.

Первоначальным звеном в патофизиологии атеросклероза является эндотитоз эндотелиальными клетками ХС-ЛПНП. В организме поддерживается баланс между внутри- и внеклеточными концентрациями ХС-ЛПНП. Повышение уровня липидов в плазме крови также приводит к их проникновению в межклеточный матрикс. Таким образом метаболизм клеток, с захваченным ХС-ЛПНП смещается в сторону ацидоза, молекулы липидов насыщают межклеточное пространство, что в итоге приводит к формированию атеросклеротических бляшек [5].

Патогенез атеросклероза

Патофизиология атеросклероза артерий различных локализаций во многом схожа, и в настоящее время не существует надежных маркеров, указывающих на первичную уязвимость конкретного артериального бассейна. Одной из ведущих причин атеросклероза является окисление ХС-ЛПНП за счет фермента миелопероксидазы, который содержится в фагоцитах. При активации фагоцитов молекулы миелопероксидазы высвобождаются и запускают окислительный каскад. Макрофаги начинают активно по-

глощать окисленный ХС-ЛПНП, превращаясь в «пенистые клетки», содержащие модифицированные фосфолипиды и холестерин. Возникающий при этом в стенках артерий вялотекущий воспалительный процесс дает старт формированию морфологического субстрата атеросклероза – атеросклеротической бляшке. Затем гладкие мышечные клетки мигрируют из средней артериальной оболочки в интиму, делятся и формируют внеклеточный матрикс, в котором накапливаются липиды образуя ядро бляшки. Слой соединительной ткани, окружающий ядро, формирует фиброзную покрышку бляшки, устойчивость которой во многом определяет характер клинического прогрессирования атеросклероза. Воспаление внутри бляшки, маркером которого является уровень фермента фосфолипазы А₂, приводит к разрушению и разрыву покрышки, что дает возможность элементам крови контактировать с компонентами бляшки. Тромбообразование на поверхности бляшки и кровоизлияние внутрь бляшки способствует прогрессированию сужения просвета артерии и соответствующей клинической картины.

Цитокины и окисленные липиды играют важную роль в активации эндотелиальных клеток. На ранних стадиях атеросклероза моноциты и Т-лимфоциты проникают в интиму артерий. В интиме моноциты дифференцируются в макрофаги и накапливают липиды, превращаясь в пенистые клетки по мере возрастания содержания липидов [6].

Некоторые пенистые клетки в развивающемся поражении интимы погибают в результате апоптоза. Моноциты, кроме продуцирующих пенистые клетки, могут продуцировать цитотоксические вещества, такие как фактор некроза опухоли (ФНО), фактор роста, прекоагуляционные вещества (включая тканевые факторы) и свободные радикалы. Эти вещества могут вызывать большее повреждение эндотелия, а также большее окисление ХС-ЛПНП, что приводит к большим метаболическим изменениям [7].

Процесс проникновения моноцитов и Т-лимфоцитов требует экспрессии молекул адгезии лейкоцитов и хемокинов, в которых транскрипция осуществляется фактором NF-αβ. Этот фактор является фактором транскрипции и активируется, когда провоспалительные цитокины связываются со своими рецепторами на эндотелиальной поверхности.

Молекулы адгезии лейкоцитов участвуют в первичных стадиях атеросклероза. Эндотелиальные клетки – важные источники для производства молекул адгезии на лейкоцитах.

Рецепторы молекул адгезии экспрессируются на определенных лейкоцитах, гладкомышечных клетках (ГМК) или эндотелиальных клетках сосудов. Молекулы адгезии играют важную роль в производстве и высвобождении молекул аттрактанта и/или хемокинов. Хемокины – это белки или аттрак-

танты цитокинов с низкой молекулярной массой (8-10 кДа), которые играют ключевую роль в активации и миграции лейкоцитов. Более того, специфические хемокины вызывают миграцию эндотелия и ГМК [8].

Повреждение стенки артерии происходит, когда ГМК и эндотелиальные клетки секретируют небольшие пептиды, такие как цитокины, факторы роста, интерлейкин 1 (IL-1) и ФНО, который вызывает рост клеток. Эти факторы вызывают миграцию ГМК в просвет стенки сосуда. В этом состоянии миграция гладкомышечных клеток и синтезированный внеклеточный матрикс образуют фиброзную оболочку. Фиброзная оболочка состоит из богатых коллагеном волокон тканей, ГМК, макрофагов и Т-лимфоцитов. Все они образуют зрелую атеросклеротическую бляшку, которая «выпячивается» в просвет сосуда и уменьшает кровоток [9].

Лечение атеросклероза статинами

Атеросклероз остается ведущей причиной заболеваемости и смертности в развитых странах, и его заболеваемость продолжает расти. Атерогенез обычно начинается

в раннем возрасте и является обратимым, пока бляшка еще не фиброзна или кальцифицирована. В настоящее время точно установлено, что липопротеины, содержащие апопротеин В100, особенно ХС-ЛПНП, являются основным фактором атерогенеза [10]. Использование гиполипидемических препаратов для снижения уровня атерогенных липопротеинов в сыворотке снижает скорость развития атерогенности.

В данной статье обобщены основные рекомендации, которые установили их эффективность, и рассмотрены некоторые существующие вопросы, касающиеся их использования, которые требуют дальнейшего изучения.

Статины, или ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – гиполипидемические лекарственные препараты, используемые для снижения показателей ХС-ЛПНП. У многих пациентов целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности достигаются путем монотерапии, но значительное количество пациентов высокого риска требуют комбинированной терапии [11].

Было показано, что терапия статинами снижает уровень ХС-ЛПНП на 20–50%, а также снижает уровень триглицеридов на 10–20%, и вызывает возможное повышение в сыворотке крови уровня холестерина липопротеидов высокой плотности на 5–10% [12]. Есть убедительные доказательства, подтверждающие пользу терапии статинами для сердечно-сосудистой системы. В статье Кокрановского обзора за январь 2013 г. основанной на 18 рандомизированных контрольных исследованиях с общим количеством 56 934 участника, было обнаружено, что терапия статинами снижает общую смертность (отношение шансов (ОШ) 0,86, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,79–0,94), снижает частоту нефатальных сердечно-сосудистых событий (отношение рисков (ОР) 0,75 95% ДИ 0,67-0,80) и частоту смертельных и нефатальных исходов (ОР 0,78, 95% ДИ 0,68-0,89) [13]. Экспертами по контролю холестерина в 2010 году был проведен метаанализ из 26 исследований (21 – по сравнению статинов с плацебо и 5 – по сравнению с терапией статинами низкой и высокой интенсивности) с общим количеством участников более 170 000 и средним периодом наблюдения почти пять лет. Этот метаанализ показал общее снижение смертности от всех причин на 10% при снижении уровня ХС-ЛПНП на каждые 1,0 ммоль/л (ОР 0,90, 95% ДИ 0,87-0,93, $p < 0,001$) [14]. Кроме того, было значительное сокращение основных сосудистых событий, включая инфаркт миокарда и ишемический инсульт. Из-за огромного количества доказательств терапия статинами рекомендуется Европейским обществом кардиологов и Американской кардиологической ассоциацией (табл. 1, 2) [15].

Пациентам с очень высоким риском и сохраняющимся высоким риском несмотря на применение статинов в максимально пере-

Таблица 1. Рекомендации Европейского кардиологического общества (ESC) и Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS) (2019 год)

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
При первичной и вторичной профилактике у пациентов очень высокого риска рекомендовано снижение ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного уровня с достижением целевых значений $< 1,4$ ммоль/л	I	A
Пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) атеросклеротического генеза, перенесшим второе сосудистое событие в течении 2 лет на фоне максимально переносимой дозы статина, может быть рекомендовано снижение уровня ХС-ЛПНП $< 1,0$ ммоль/л	IIb	B
Пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного уровня с достижением целевых значений $< 1,8$ ммоль/л	I	A
Пациентам с умеренным риском следует рекомендовать целевой уровень ХС-ЛПНП составляет $< 2,6$ ммоль/л	IIa	A
Пациентам с низким риском можно рекомендовать целевой уровень ХС-ЛПНП составляет $< 3,0$ ммоль/л	IIb	A

Table 1. European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) recommendations

Recommendations	Class	Level
In primary and secondary prevention for patients at very-high risk an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baselined and an LDL-C goal of < 1.4 mmol/L are recommended	I	A
For patients with atherosclerotic cardiovascular disease who experience a second vascular event within 2 years while taking maximally tolerated doses of statins, an LDL-C goal of < 1.0 mmol/L may be considered	IIb	B
In patients at high risk an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baselined and an LDL-C goal of < 1.8 mmol/L are recommended	I	A
In individuals at moderate risk an LDL-C goal of < 2.6 mmol/L should be considered	IIa	A
In individuals at low risk an LDL-C goal < 3.0 mmol/L may be considered	IIb	A

носимых дозах рекомендована комбинация статинов с эзетимибом, а при отсутствии достижения целевых показателей – добавление ингибитора PCSK9 [16].

Гиперхолестеринемия может сопровождаться системной воспалительной реакцией [17]. По данным многочисленных исследований была доказана эффективность статинов не только при гиперхолестеринемии, но и при имеющейся воспалительной реакции. Так у пациентов с хроническим повышением С-реактивного белка (СРБ) более 2 мг/л терапия статинами способствовала уменьшению числа сердечно-сосудистых событий (ССС), что было показано в исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluation Rosuvastatin). Отдельно препараты эзетимиб и ингибиторы PCSK9 не снижали уровень СРБ, но в дополнении к статинам происходило дополнительное снижение риска ССС [18].

По данным Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ) и Американской коллегии эндокринологов (АСЕ) пациентам с дислипидемией, у которых уровень ХС-ЛПНП выше 4,9 ммоль/л, необходимо назначение максимально переносимых доз статинов при любой степени риска. Если на фоне лечения уровень ХС-ЛПНП остается выше 2,6 ммоль/л, необходимо рассмотреть назначение эзетимиба. В ситуации, когда не удается достигнуть целевого значения ХС-ЛПНП ниже 1,8 ммоль/л, необходимо рассмотреть применение ингибитора PCSK9 (табл. 3) [19].

Таблица 2. Рекомендации ESC и EAS (2019 год)

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется назначение высокоэффективного статина вплоть до максимально переносимой дозы с целью достижения целевых показателей для конкретного уровня риска	I	A
Если на фоне приема максимально переносимой дозы статина не достигнуты целевые показатели, рекомендуется комбинация с эзетимибом	I	B
Для первичной и вторичной профилактики у пациентов очень высокого риска при отсутствии достижения целевого уровня на фоне приема максимально переносимой дозы статина и эзетимиба, рекомендована комбинация с ингибитором PCSK9	I	A/C
Если прием статинов невозможен ни в одной дозе, может быть назначен эзетимиб	Ila	C
Если прием статинов невозможен ни в одной дозе, ингибитор PCSK9 может быть назначен к эзетимибу	Ilb	C

Table 2. ESC and EAS recommendations

Recommendations	Class	Level
It is recommended that a high-intensity statin is prescribed up to the highest tolerated dose to reach the goals set for the specific level of risk	I	A
If the goals are not achieved with the maximally tolerated doses of statins, combination with ezetimibe is recommended	I	B
For primary and secondary prevention in patients at very-high risk if the LDL-C goal is not achieved on a maximally tolerated doses of statins and ezetimibe, a combination with a PCSK9 inhibitor may be considered	I	A/C
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage, ezetimibe should be considered	Ila	C
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage, a PCSK9 inhibitor should be added to ezetimibe	Ilb	C

В качестве основной рекомендации показана терапия статинами высокой интенсивности, однако если это невозможно, рекомендуется начать терапию статинами средней

Экстремальный риск	Очень высокий риск	Высокий риск	Низкий риск		
Изменение образа жизни (ИОЖ) + статины высокой интенсивности	ИОЖ + статины высокой интенсивности	ИОЖ + статины средней интенсивности	ИОЖ		
Если ХС-ЛПНП остается > 1,4, то добавить PCSK9, эзетимиб, колесевелам или бемпедоевую кислоту в зависимости от требуемого целевого значения ХС-ЛПНП	Если ХС-ЛПНП остается > 1,8, то добавить PCSK9, эзетимиб, колесевелам или бемпедоевую кислоту в зависимости от требуемого целевого значения ХС-ЛПНП	Если ХС-ЛПНП > 2,6, то начать прием статинов высокой интенсивности	Если ХС-ЛПНП > 3,4, то начать прием статинов средней интенсивности		
Если ХС-ЛПНП остается > 1,4, то продолжить добавление PCSK9, эзетимиб, колесевелам или бемпедоевую кислоту в зависимости от требуемого целевого значения ХС-ЛПНП	Если ХС-ЛПНП остается > 1,8, Продолжить добавление PCSK9, эзетимиб, колесевелам или бемпедоевую кислоту в зависимости от требуемого целевого значения ХС-ЛПНП	Если ХС-ЛПНП остается > 2,6, то добавить эзетимиб, колесевелам или бемпедоевую кислоту в зависимости от требуемого целевого значения ХС-ЛПНП	Если ХС-ЛПНП остается > 3,4, начать прием статинов высокой интенсивности		
		Если ХС-ЛПНП остается > 2,6, то добавить PCSK9	Если ХС-ЛПНП остается > 3,4, то добавить эзетимиб, колесевелам или бемпедоевую кислоту в зависимости от требуемого целевого значения		
Контроль липидограммы каждые 3 месяца или чаще, когда это необходимо					
Статины высокой интенсивности	Статины средней интенсивности	Эзетимиб	Ингибиторы PCSK9	Колесевелам	Бемпедоевая кислота
Аторвастатин 40–80 мг	Аторвастатин 10–20 мг	Эзетимиб 10 мг	Эволокумаб 140 мг или 420 мг	Колесевелам 3,75 мг	Бемпедоевая кислота 180 мг
Розувастатин 20–40 мг	Розувастатин 5–10 мг		Алирокумаб 75 мг или 150 мг		

Таблица 3. Лечение до достижения целевых показателей ХС-ЛПНП (2020 год)

Table 3.
Treating low-density lipoprotein cholesterol lowering (LDL-C) to goal (2020)

Extreme risk	Very high risk	High risk	Low risk		
Lifestyle modifications (LSM) + high intensity statins (HIS)	LSM+ HIS	LSM + moderate intensity statins (MIS)	LSM		
If LDL-C > 1.4 mmol/L add PCSK9, ezetimibe, colesovelam or bempedoic acid depending on required LDL-C lowering	If LDL-C > 1.8 mmol/L add ezetimibe, PCSK9, colesovelam or bempedoic acid depending on required LDL-C lowering	If LDL-C > 2.6 mmol/L switch to HIS	If LDL-C > 3.4 mmol/L add MIS		
If LDL-C > 1.4 mmol/L continue to add PCSK9, ezetimibe, colesovelam or bempedoic acid depending on required LDL-C lowering	If LDL-C > 1.8 mmol/L continue to add ezetimibe, PCSK9, colesovelam or bempedoic acid depending on required LDL-C lowering	If LDL-C > 2.6 mmol/L add ezetimibe, colesovelam or bempedoic acid If LDL-C > 2.6 mmol/L add agents to reach goal; consider PCSK9	If LDL-C > 3.4 switch to HIS If LDL-C > 3.4 add ezetimibe, colesovelam or bempedoic acid		
Check lipids every 3 months or more frequently when necessary					
HIS	MIS	Ezetimibe	PCSK9 inhibitors	Colesovelam	Bempedoic acid
Atorvastatin 40–80 mg	Atorvastatin 10–20 mg	Ezetimibe 10 mg	Evolocumab 140 mg, 420 mg	Colesovelam 3.75 mg	Bempedoic acid 180 mg
Rosuvastatin 20–40 mg	Rosuvastatin 5–10 mg		Alirocumab 75 mg, 150 mg		

интенсивности. Основная цель – снижение ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$, однако, если при максимально переносимых дозах статинов значения ХС-ЛПНП остаются ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л), добавление эзетимиба может быть разумным. У пациентов старше 75 лет перед началом терапии статинами следует учитывать потенциальные преимущества по сравнению с побочными эффектами. У пациентов с очень высоким риском и множеством клинических факторов высокого риска эзетимиб может быть добавлен к максимально переносимой терапии статинами. Кроме того, если уровни ХС-ЛПНП остаются ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л), добавление ингибитора PCSK9 является разумным [20].

Доказано, что использование высоких доз аторвастатина и розувастатина позволяют снизить ХС-ЛПНП на 50–55%. У пациентов после ОКС, с сопутствующей хронической болезнью почек (ХБП) комбинация эзетимиба с симвастином позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. Клинические исследования ингибиторов PCSK9 показали липидснижающий эффект в отношении ХС-ЛПНП, а также снижение ССР у пациентов с атеросклеротическим кардиосклерозом. Этот класс включает два представителя – эволокумаб и алирокумаб, которые используются в дозировках 140 мг и 75/150 мг соответственно (табл. 4, 5) [21].

Отличия в рекомендациях

По данным Европейских рекомендаций:

1. У пациентов очень высокого риска с целью вторичной профилактики показано снижение ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного уровня. Целевые показатели ХС-ЛПНП – $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл).

2. Целевой показатель уровня ХС-ЛПНП у пациентов с наличием ССЗ атеросклеротического генеза, перенесших второе сосудистое событие на протяжении 2 лет (в том числе отличающееся от первого) – < 1 ммоль/л

(< 40 мг/дл). Первичная профилактика у пациентов очень высокого риска, без наличия семейной гиперхолестеринемии, включает снижение ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$, целевой уровень ХС-ЛПНП – $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл). Аналогичные значения ХС-ЛПНП показаны пациентам очень высокого риска, не имеющим ССЗ атеросклеротического генеза при наличии других факторов риска, с целью первичной профилактики.

3. При наличии высокого риска показано снижение ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного уровня. Целевые уровни ХС-ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл).

4. Целевые уровни ХС-ЛПНП при наличии умеренного риска – $< 2,6$ ммоль/л (< 100 мг/дл).

5. У пациентов низкого риска целевой уровень ХС-ЛПНП $< 3,0$ ммоль/л (< 116 мг/дл).

По данным Американских рекомендаций:

1. При наличии очень высокого риска, уровня ХС ЛПНП $> 4,9$ ммоль/л (< 190 мг/дл), пациентам требуется максимально переносимая терапия статинами. Если после лечения уровень ХС-ЛПНП остается $> 2,5$ ммоль/л (> 100 мг/дл), в первую очередь нужно рассмотреть назначение эзетимиба. Если не удастся достичь целевого уровня ХС-ЛПНП – $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл), необходимо назначить ингибитор PCSK9.

2. Категория пациентов высокого риска нуждается в максимально переносимых дозах статинов. При невозможности достичь уровня ХС-ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл) показано назначение эзетимиба. Если целевой уровень не достигнут на фоне терапии эзетимибом, возможно назначение ингибитора PCSK9. Пациентам умеренного и низкого рисков с показателями ХС-ЛПНП 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) или выше показано назначение статинов умеренной интенсивности.

По данным Российских рекомендаций целевые значения ХС-ЛПНП аналогичны Европейским.

Непереносимость статинов

Несмотря на то, что статины являются необходимыми препаратами для лечения дислипидемий и атеросклероза различной локализации, в условиях клинической практики у 5–30% пациентов наблюдаются проявления непереносимости данных препаратов, что приводит к их отмене и, соответственно, к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений.

Непереносимость определяется как проявление одного или нескольких побочных эффектов, связанных с лечением статинами, которые исчезают или становятся менее выраженными при снижении дозы или прекращении приема препарата. Различают полную непереносимость любой дозы статина, а также частичную непереносимость с неспособностью принимать дозу, необходимую для достижения терапевтического эффекта у каждого конкретного пациента. Для того, чтобы подтвердить непереносимость статинов, необходимо назначить не менее 2 разных препаратов, в том числе один в минимальной одобренной дозе.

Самым частым клиническим вариантом непереносимости статинов является миалгия, которую пациенты могут охарактеризовать не только как собственно болезненность, но и как судороги и мышечную слабость. Чаще всего миалгия проявляется без повышения уровня креатининфосфокиназы (КФК). Гораздо реже (порядка 1:10 000) развивается миопатия, когда необъяснимая мышечная боль или слабость сопровождается более, чем 10-кратным повышением уровня КФК относительно нормы. Необходимо добавить, что редким (1:100 000), но потенциально угрожающим жизни осложнением является рабдомиолиз, характеризующийся ≥ 40 -кратным повышением КФК относительно верхней границы, что может сопровождаться миоглобинурией и острой почечной недостаточностью. При своевременном выявлении это состояние чаще всего является обратимым. Также непереносимость статинов может проявляться в виде повышения уровня трансаминаз, нарушением углеводного обмена, крайне редко – спутанностью сознания и потерей памяти. Спровоцировать проявления непереносимости статинов могут дополнительные факторы риска, в том числе модифицируемые, коррекция которых может улучшить ситуацию. К дополнительным факторам риска можно отнести: гипотиреоз, употребление алкоголя, дефицит витамина D, ожирение, сахарный диабет, интенсивная физическая нагрузка, а также совместный прием с другими лекарственными препаратами (амиодарон, противогрибковые препараты, ингибиторы протеазы, блокаторы кальциевых каналов, азольные, гемфиброзил иммунодепрессанты, колхицин, макролиды).

Таблица 4. Рекомендации по медикаментозной терапии гиперхолестеринемии, 2020 год

Рекомендации	Класс	Уровень
Назначить один из статинов до максимальной возможной или переносимой дозы для достижения целевого уровня ХС-ЛПНП	I	A
В случае непереносимости статина назначить эзетимиб	Ila	C
Если целевой уровень ХС-ЛПНП не достигнут максимально переносимыми дозами статинов, добавить эзетимиб	Ila	B
У пациентов с очень высоким риском и невозможностью достичь целевого уровня ХС-ЛПНП, несмотря на применение максимально переносимой дозы статинов в монотерапии или в комбинации с эзетимибом, или у пациентов с непереносимостью статинов назначить ингибитор PCSK9 (эволокумаб или алирокумаб)	Ila	B

Table 4. Recommendations for drug treatment of dyslipidemia (2020)

Recommendations	Class	Level
It is recommended that a high-intensity statin is prescribed up to the highest tolerated dose to reach the goals set for the specific level of risk	I	A
If a statin-based regimen is not tolerated, ezetimibe should be considered	Ila	C
If the goals are not achieved with the maximum tolerated doses of statins, combination with ezetimibe is recommended	Ila	B
For very-high-risk patients who do not achieve their goals on a maximum tolerated dose of a statin in monotherapy and in combination with ezetimibe, or in patients with statin intolerance, a PCSK9 inhibitor is recommended (evolocumab or alirocumab)	Ila	B

Таблица 5. Целевые уровни ХС-ЛПНП в зависимости от категории риска (2020 год)

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов очень высокого риска целевой уровень ХС-ЛПНП < 1,5 ммоль/л или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС-ЛПНП 1,5–3,5 ммоль/л	I	B
У пациентов высокого риска целевой уровень ХС-ЛПНП < 2,5 ммоль/л или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС-ЛПНП 2,5–5,0 ммоль/л	I	B
У пациентов умеренного и низкого риска целевой уровень ХС-ЛПНП < 3,0 ммоль/л	Ila	C

Table 5. Goals of an LDL-C depending on risk category (2020)

Recommendations	Class	Level
For very-high-risk patients an LDL-C goal of < 1.5 mmol/L or an LDL-C reduction of 50% from baselined	I	B
In patients at high risk an LDL-C goal of < 2.5 mmol/L or an LDL-C reduction of 50% from baselined if an LDL-C level is 2.5–5.0 mmol/L	I	B
In patients at moderate and low risk an LDL-C goal of < 3.0 mmol/L	Ila	C

Эксперты общества предполагают, что оценка непереносимости статинов должна проводиться у всех пациентов, у которых наблюдается недостаточная приверженность к лечению данной группой препаратов. Поскольку истинная непереносимость статинов невысока (5%), врач в своей практике должен приложить максимальные усилия при беседе с пациентом для подбора переносимого режима дозирования (сменить препарат, снизить дозу, назначать статины не ежедневно). Если принимается решение о замене статинов на другие гиполипидемические препараты, целесообразно использовать те, которые доказали свою эффективность в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (эзетимиб, ингибиторы PCSK9, гемфиброзил, эйкозопентэтил, холестирамин).

У пациентов очень высокого и высокого риска во время подбора оптимального ре-

жима дозирования статинов целесообразно добавить к лечению другие гиполипидемические препараты чтобы снизить отрицательное воздействие проатерогенных липопротеидов на сосудистую стенку. Нужно отметить, что в случае непереносимости статинов (чаще в случае миалгии) возможен так называемый ноцебо-эффект, когда у пациента возникают «ощущения», что те или иные проблемы связаны с приемом препаратов. В такой ситуации помогает временная отмена препарата, которая показывает пациенту отсутствие связи между статинами и имеющимися симптомами [22].

Пептидная вакцина на основе нанолипосомно-индуцированного белка пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9)

Пропропротеин-конвертаза субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9) – важный регулятор ХС-ЛПНП, участвующий в прогрессировании аутосомно-доминантной гиперхолестеринемии (АдГ) [23]. Это белок, который секретируется гепатоцитами в кровоток, связывается с рецептором ХС ЛНП на поверхности гепатоцитов и нацеливается на них для эндосомальной и лизосомной деградации [24, 25].

Пассивная иммунизация на основе моноклональных антител (МАТ) PCSK9 в комбинации со статинами и/или эзетимибом эффективно понижает показатели ХС-ЛПНП до 50–60%, а также уменьшает риск развития ССЗ пропорционально снижению ХС-ЛПНП [26, 27, 28]. Следует отметить, что появляется все больше свидетельств о наличии причинно-следственной связи риска развития атеросклероза как с уровнем ХС-ЛПНП, так и с общим временем его воздействия. Однако из-за относительно короткого периода полувыведения *in vivo* и, как следствие, к частому введению и высокой стоимости, длительное клиническое применение МАТ может быть нежелательным и неудобным для многих пациентов [29]. Важно отметить, что, как следует из Менделевских рандомизированных исследований, длительное воздействие терапии, снижающей уровень ХС-ЛПНП, начинающейся в раннем взрослом возрасте, коррелирует с трехкратно более высоким снижением риска развития атеросклероза на единицу изменения уровня ХС-ЛПНП по сравнению с краткосрочной терапией статинами, применяемыми в более позднем возрасте. Таким образом, начало ХС-ЛПНП-снижающей терапии в более ранние сроки жизни может ингибировать или замедлять развитие атеросклеротических поражений и, следовательно, может быть эффективной стратегией снижения пожизненного риска развития ССЗ [30]. Таким образом, активная вакцинация, направленная против цирку-

лирующего PCSK9, если она проводится в раннем взрослом возрасте до развития зрелых атеросклеротических поражений, потенциально может уменьшить пожизненное воздействие плазменного ХС-ЛПНП и, следовательно, может привести к значительному снижению пожизненного риска развития атеросклероза [31, 32].

Различные взгляды сходятся в том, что пептидные вакцины могут быть химически синтезированы или получены с помощью рекомбинантных стратегий. Следовательно, вакцины против PCSK9 могут быть произведены с гораздо меньшими затратами по сравнению с антителами против PCSK9, которые необходимо вводить регулярно, что делает их более доступными для пациента [33].

Наночастицы липосом (НЛ) представляют собой безопасные двухслойные сферические везикулы, которые часто используются в качестве адъювантных систем доставки в вакцинных препаратах. Они являются возможным носителем для отображения антигенов в вакцинах на основе пептидов [34]. По данным исследования National Institute for Medical Research Development (NIMRD) and Mashhad University of Medical Sciences (MUMS) было показано, что отрицательно заряженные нанолипосомы в качестве адъювантной системы доставки могут эффективно стимулировать гуморальный иммунный ответ против экспонированных антигенов. Было обнаружено, что вакцины, содержащие пептид PCSK9, экспонированный на поверхности нанолипосом, могут индуцировать долгосрочные, сильные, безопасные и специфические антитела против PCSK9 у мышей. Таким образом, данное исследование показало наличие длительного терапевтического эффекта и эффективность вакцины на основе нанолипосомно-индуцированного PCSK9 в качестве альтернативной пептидной вакцины для лечения гиперхолестеринемии и атеросклероза у мышей.

Исследование «Сердечно-сосудистые заболевания при перемежающейся хромоте» (CAVASIC) представляет собой исследование «случай-контроль». 510 участников мужского пола (255 пациентов с заболеваниями периферических артерий (ЗПА) и 255 пациентов в группе контроля, сопоставимые по возрасту и наличию сахарного диабета) участвовали в исследовании в период с 2002 по 2006 год. Результаты показали, что пациенты с ЗПА имели значительно более высокие концентрации PCSK9 по сравнению с контролем (250 ± 77 против 222 ± 68 нг/мл, $p < 0,001$). Логистический регрессионный анализ с поправкой на возраст показал, что увеличение концентрации PCSK9 на 100 нг/мл было связано с повышением риска ЗПА в 1,78 раза. Поскольку атеросклероз является наиболее частой причиной развития ЗПА, полученные результаты в исследовании CAVASIC симп-

томатических пациентов с ЗПА согласуются с сообщениями о связи уровня PCSK9 с другими исходами атеросклероза [35].

В исследовании ATHEROREMO-IVUS, в которое было включено 576 пациентов, у всех участников была выявлена линейная связь между количеством некротической центральной ткани в коронарной атеросклеротической бляшке и уровнем сывороточного PCSK9 [36]. В свою очередь количество некротизированной центральной ткани в бляшке является предиктором будущих сердечно-сосудистых событий [37].

Одним из признаков атеросклероза является воспаление сосудистой стенки [38]. Исследования на мышах показали, что PCSK9 играет роль в воспалительных процессах независимо от его регуляции ХС-ЛПНП [39, 40, 41]. Было показано, что PCSK9 участвует в прогрессировании атеросклероза у мышей. Это было связано с взаимодействием PCSK9 с Toll-Like Receptor 4, приводящим к активации ядерного фактора каппа-В [42]. Также было продемонстрировано, что подавление гена, регулирующего уровень PCSK9, снижает количество рекрутированных макрофагов и некоторых провоспалительных цитокинов [43].

Новая группа гиполипидемических препаратов, основанных на ингибировании PCSK9

Понимание липидного метаболизма и открытие в 2003 году PCSK9, белка с широким влиянием на регуляцию уровня холестерина в плазме, совершило гигантский скачок вперед в липид-снижающей терапии. Эволюкумаб и алирокумаб – первые два полностью человеческих моноклональных антитела, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), которые нацелены на PCSK9. Они не только снижают уровень ХС-ЛПНП, но также имеют множество других эффектов, благоприятно воздействующих на работу сердечно-сосудистой системы [44, 45].

Молекулы малых интерферирующих РНК (миРНК) теперь представляют следующее поколение лекарств, разработанных для противодействия PCSK9. Инклизирин представляет собой первую в своем классе миРНК, понижающую уровень холестерина. Она конъюгирована трехантенными цепями с углеводами N-ацетилгалактозамина (GalNAc) и является специфичной для PCSK9. Инклизирин предотвращает трансляцию матричной РНК PCSK9, что приводит к снижению концентрации белка и ХС-ЛПНП [45].

Инклизирин получил первое одобрение в декабре 2020 года в ЕС для применения у взрослых с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемей-

ной) и смешанной дислипидемией в качестве дополнения к диете. Фармакокинетика и фармакодинамика инклизирин отличаются от других гиполипидемических препаратов. Инклизирин приводит к снижению выработки печенью белков-мишеней и увеличению поглощения ХС-ЛПНП посредством выведения его из кровотока. Препарат вводят подкожно. Через 3 месяца повторяют введение, затем вводят через каждые 6 месяцев. Препарат применяется в сочетании со статинами или статинами с другими гиполипидемическими препаратами в следующих случаях: целевые значения ХС-ЛПНП не достигнуты на фоне применения максимальных доз статинов; имеется непереносимость статинов; статины противопоказаны. Возможно использование данного препарата как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами [46, 47].

Программа клинических разработок ORION включает в себя несколько завершенных и продолжающихся клинических испытаний, предназначенных для оценки безопасности и эффективности инклизирин, проверки его способности снижать частоту тяжелых сердечно-сосудистых исходов. По последним предоставленным ORION результатам инклизирин обеспечил эффективное и устойчивое снижение ХС-ЛПНП на 48–54% у пациентов, находившихся на максимально переносимых дозах статинов.

В трех этапах клинических испытаний у пациентов, принимавших препарат, поддерживалось снижение ХС-ЛПНП в течение каждого 6-месячного интервала между дозами.

Согласно результатам III фазы исследований инклизирин хорошо переносился, а наиболее частыми нежелательными явлениями ($\geq 3\%$ пациентов, получавших инклизирин и встречающихся чаще, чем плацебо) были: реакция в месте инъекции, артралгия, инфекции мочевыводящих путей, диарея, бронхит, боль в конечностях и одышка. Среди них реакции в месте инъекции были наиболее частыми. Как правило, они были легкими и не стойкими [47, 48].

Инклизирин PCSK9 от Novartis находится в списке одного из наиболее ожидаемых запусков после приостановки, вызванной пандемией в 2020 году. В 2021 году Инклизирин Novartis получил одобрение FDA.

Заключение

Рост заболеваемости атеросклерозом различной локализации наблюдается в настоящее время и прогнозируется в будущем, что обусловлено генетическими, бытовыми и социально-экономическими факторами. Благодаря результатам непрерывно продолжающихся исследований в этой области совершенствуются подходы и алгоритмы лечения данной патологии. Наличие дислипидемии является одним из наиболее важных пато-

генетических механизмов развития атеросклероза. Появление гиполипидемических препаратов позволило воздействовать на данное звено и улучшать результаты лечения атеросклероза. Наиболее эффективной, востребованной и изученной группой препаратов в настоящее время являются статины. Анализируя результаты многочисленных исследований, можно сказать, что потенциал данной группы препаратов еще не раскрыт полностью и требует дальнейшего

изучения. Появление новых препаратов для коррекции дислипидемии выглядит оптимистичным, но требует дальнейшего глубокого исследования. Таким образом применение гиполипидемических препаратов является наиболее доступным и эффективным механизмом влияния на развитие атеросклероза, а контроль липидограммы обязателен при ведении данной категории пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- Klimchuk I.P., Yanushko V.A., Kordzhahia G.E. Multifocal atherosclerosis: problem of combined atherosclerotic lesions of several arterial territories. *Healthcare*, 2020, vol. 9, pp. 39–47.
- Sharret A.R., Ding J., Ciqui M.H., et al. Smoking, diabetes, and blood cholesterol differ in their associations with subclinical atherosclerosis: the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*, 2006, vol. 186(2), pp. 441–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.08.010>.
- Diehm C., Schuster A., Allenberg J.R., et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*, 2004, vol. 172(1), pp. 95–105. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150\(03\)00204-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150(03)00204-1).
- Rahimi Z. ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism and diabetic nephropathy. *J Nephropathol*, 2012, vol. 1, pp. 143–151. DOI: [10.5812/nephropathol.8109](https://doi.org/10.5812/nephropathol.8109).
- Tavafi M. Complexity of diabetic nephropathy pathogenesis and design of investigations. *J Renal Inj Prev*, 2013, vol. 2, pp. 61–65. DOI: [10.12861/jrip.2013.20](https://doi.org/10.12861/jrip.2013.20).
- Kume N., Cymbulski M.I., Gimbrone M.A. Jr. Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells. *J Clin Invest*, 1992, vol. 90, pp. 1138–1144. DOI: [10.1172/JCI115932](https://doi.org/10.1172/JCI115932).
- Corsini A., Bernini F., Quarato P., Donetti E., Bellosta S., Fumagalli R., Paoletti R., Soma V.M. Non-lipid-related effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Cardiology*, 1996, vol. 87, pp. 458–468. DOI: [10.1159/000177139](https://doi.org/10.1159/000177139).
- Erl W., Weber P.C., Weber C. Monocytic cell adhesion to endothelial cells stimulated by oxidized low density lipoprotein is mediated by distinct endothelial ligands. *Atherosclerosis*, 1998, vol. 136, pp. 297–303. DOI: [10.1016/s0021-9150\(97\)00223-2](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(97)00223-2).
- Steinbrecher U.P., Parthasarathy S., Leake D.S., Witztum J.L., Steinberg D. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1984, vol. 81, pp. 3883–3887. DOI: [10.1073/pnas.81.12.3883](https://doi.org/10.1073/pnas.81.12.3883).
- Range J.T., LaFontaine P.R., Ryder P.T., Polston M. Factors associated with adherence to statin medications of patients enrolled in a self-insured university health plan. *Clin Ther*, 2018, vol. 40(10), pp. 1692–1700. DOI: [10.1016/j.clinthera.2018.08.012](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.08.012).
- Bakhai S., Bhardwaj A., Sandhu P., Reynolds J.L. Optimisation of lipids for prevention of cardiovascular disease in primary care. *BMJ Open Qual*, 2018, vol. 7(3), pp. e000071. DOI: [10.1136/bmjopen-2017-000071](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-000071).
- Kamal S.M. Effects of single-dose morning and evening administration of pravastatin on antioxidant markers in cholesterol-fed rabbits. *J Exp Pharmacol*, 2011, vol. 3, pp. 51–58. DOI: [10.2147/JEP.S19449](https://doi.org/10.2147/JEP.S19449).
- Taylor F., Huffman M.D., Macedo A.F., Moore T.H.M., Burke M., Smith G.D., Ward K., Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, vol. 1, CD004816. DOI: [10.1002/14651858.CD004816.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004816.pub5).
- Baigent C., Blackwell L., Emberson J., et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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(9753), pp. 1670–1681. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5).
- Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 2019, vol. 00, pp. 1–78. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455).
- Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015, vol. 372, pp. 2387–2397. DOI: [10.1056/NEJMoa1410489](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489).
- Gaisenko O.V. Comparative analysis of C-reactive protein and red blood cells distribution width levels in subgroups depending on the severity of hyperlipidemia according to laboratory registry data. *Vestnik Avtsennyy*, 2020, vol. 22, no. 2, pp. 241–245. DOI: [10.25005/2074-0581-2020-22-2-241-245](https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-2-241-245).
- Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., et al. for JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008, vol. 359, pp. 2195–2207. DOI: [10.1056/NEJMoa0807646](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807646).
- Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., et al., 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, 2018, vol. 71(6), pp. 1269–1324. DOI: [10.1161/HYP.0000000000000066](https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066).
- 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, vol. 376, pp. 1713–1722. DOI: [10.1056/NEJMoa1615664](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664).
- Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., et al. Russian recommendations. Revision V. *Rus Cardiol J*, 2012, vol. 5(97), pp. 1–32. (In Russian).
- Cheeley M.K., Saseen J.J., Agarwala A., Ravilla S., Ciffone N., Jacobson T.A., Dixon D.L., Maki K.C. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. *J Clin Lipidol*, 2022, vol. 16(4), pp. 361–375. DOI: [10.1016/j.jacl.2022.05.068](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.05.068).
- Abifadel M., Varret M., Rabès J.-P., et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*, 2003, vol. 34(2), pp. 154–156. DOI: [10.1038/ng1161](https://doi.org/10.1038/ng1161).
- Boffa M.B., Koschinsky M.L. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and lipoprotein(a)-mediated risk of atherosclerotic cardiovascular disease: more than meets the eye? *Curr Opin Lipidol*, 2019, vol. 30(6), pp. 428–437. DOI: [10.1097/MOL.0000000000000641](https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000641).
- Seidah N.G., Awan Z., Chrétien M., Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res*, 2014, vol. 114, pp. 1022–1036. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.114.301621](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.301621).
- Sabatine M., Giugliano R., Keech A., et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2017, vol. 376(18), pp. 1713–1722. DOI: [10.1056/NEJMoa1615664](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664).
- Sahebkar A., Watts G.F. New therapies targeting apoB metabolism for high-risk patients with inherited dyslipidaemias: what can the clinician expect? *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013, vol. 27(6), pp. 559–567. DOI: [10.1007/s10557-013-6479-4](https://doi.org/10.1007/s10557-013-6479-4).
- Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*, 2017, vol. 38(32), pp. 2459–2472. DOI: [10.1093/eurheartj/ehx144](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144).
- Ference B.A., Yoo W., Alesh I., et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2012, vol. 60(25), pp. 2631–2639. DOI: [10.1016/j.jacc.2012.09.017](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.017).
- Crossey E., Amar M.J., Sampson M., et al. A cholesterol-lowering VLP vaccine that targets PCSK9. *Vaccine*, 2015, vol. 33(43), pp. 5747–5755. DOI: [10.1016/j.vaccine.2015.09.044](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.044).
- Pan Y., Zhou Y., Wu H., Chen X., Hu X., Zhang H., Zhou Z., Qiu Z., Liao Y. A therapeutic peptide vaccine against PCSK9. *Sci Rep*, 2017, vol. 7(1), pp. 12534. DOI: [10.1038/s41598-017-13069-w](https://doi.org/10.1038/s41598-017-13069-w).
- Fattori E., Cappelletti M., Surdo P.L., et al. Immunization against proprotein convertase subtilisin-like/kexin type 9 (PCSK9) lowers plasma LDL-cholesterol levels in mice. *J Lipid Res*, 2012;53(8):1654–61. DOI: [10.1194/jlr.M028340](https://doi.org/10.1194/jlr.M028340).
- Zamani P., Momtazi-Borojeni A.A., Nik M.E., et al. Nanoliposomes as the adjuvant delivery systems in cancer immunotherapy. *J Cell Physiol*, 2018;233(7):5189–99. DOI: [10.1002/jcp.26361](https://doi.org/10.1002/jcp.26361).
- Momtazi-Borojeni A.A., Jaafari M.R., Badiee A., et al. Long-term generation of antiPCSK9 antibody using a nanoliposome-based vaccine delivery system. *Atherosclerosis*, 2019, vol. 283, pp. 69–78. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.001](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.001).
- Rantner B., Kollerits B., Anderwald-Stadler M., et al. Association between the UGT1A1 TA-repeat polymorphism and bilirubin concentration in patients with intermittent claudication: results from the CAVASIC study. *Clin. Chem*, 2008, vol. 54(5), pp. 851–857. DOI: [10.1373/clinchem.2007.102046](https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.102046).
- Cheng J.M., Oemrawsingh R.M., Garcia-Garcia H.M., Boersma E., van Geuns R.-J., Serruys P.W., Kardys I., Akkerhuis K.M. PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis*, 2016, vol. 248, pp. 117–122. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.010](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.010).
- Cheng J.M., Garcia-Garcia H.M., De Boer S.P.M., et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Eur Heart J*, 2014, vol. 35(10), pp. 639–647. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz484).
- Wu M.Y., Li C.J., Hou M.F., et al. New insights into the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*, 2017, vol. 18(10), pp. 2034. DOI: [10.3390/ijms18102034](https://doi.org/10.3390/ijms18102034).
- Denis M., Marcinkiewicz J., Zaid A., et al. Gene inactivation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces atherosclerosis in mice. *Circulation*, 2012, vol. 125(7), pp. 894–901. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.057406](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.057406).
- Dwivedi D.J., Grin P.M., Khan M., et al. Differential expression of PCSK9 modulates infection, inflammation, and coagulation in a murine model of sepsis. *Shock*, 2016, vol. 46(6), pp. 672–680. DOI: [10.1097/SHK.0000000000000682](https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000682).
- Walley K.R., Thain K.R., Russell J.A., Reilly M.P., Meyer N.J., Ferguson J.F., Christie J.D., Nakada T., Fjell C.D., Thair S.A., Cirstea M.S., Boyd J.H. PCSK9 is a critical regulator of the innate immune response and septic shock outcome. *Sci Transl Med*, 2014, vol. 6(258), pp. 258ra143. DOI: [10.1126/scitranslmed.3008782](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008782).
- Tang Z.H., Peng J., Ren Z., et al. New role of PCSK9 in atherosclerotic inflammation promotion involving the TLR4/NF- κ B pathway. *Atherosclerosis*, 2017, vol. 262, pp. 113–122. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.023](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.023).
- Brugts J.J., Yetgin T., Hoeks S.E., et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2009, vol. 338, pp. b2376. DOI: [10.1136/bmj.b2376](https://doi.org/10.1136/bmj.b2376).
- Nair J.K., Willoughby J.L.S., Chan A., et al. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *J Am Chem Soc*, 2014, vol. 136(49), pp. 16958–16961. DOI: [10.1021/ja505986a](https://doi.org/10.1021/ja505986a).
- German C.A., Shapiro M.D. Small interfering RNA therapeutic inclisiran: a new approach to targeting PCSK9. *BioDrugs*, 2020, vol. 34(1), pp. 1–9. DOI: [10.1007/s40259-019-00399-6](https://doi.org/10.1007/s40259-019-00399-6).
- Stoekenbroek R.M., Kallend D., Wijngaard P.L., et al. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. *Future Cardiol*, 2018, vol. 4(6), pp. 433–442. DOI: [10.2217/fca-2018-0067](https://doi.org/10.2217/fca-2018-0067).
- Raal F., Kallend D., Ray K., et al. Inclisiran for heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 2020, vol. 382(16), pp. 1520–1530. DOI: [10.1056/NEJMoa1913805](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805).
- Ray K., Wright R., Kallend D., et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*, 2020;382(16):1507–19. DOI: [10.1056/NEJMoa1912387](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387).

Поступила 20.07.2022