

Ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) в лечении дислипидемии

А.А. Шикалева¹, ORCID: 0000-0003-1798-0490, e-mail: shikaleva@gmail.com

М.Л. Максимов^{2,3✉}, ORCID: 0000-0002-8979-8084, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Н.М. Киселева³, ORCID: 0000-0003-1754-9051, e-mail: kiseleva.67@mail.ru

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Одним из ведущих факторов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний является дислипидемия, которая вносит существенный вклад в смертность. Представители разных групп гиполипидемических препаратов могут отличаться по характеру и степени выраженности влияния на липидный спектр крови. Недавно появился новый класс лекарств, ингибиторы PCSK9, активность которых связана с белком, участвующим в контроле рецепторов липопротеинов низкой плотности. В клинической практике эта группа представлена препаратами моноклональных антител эволокумабом и алирокумабом. Ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 являются перспективными препаратами для применения в комбинированной гиполипидемической терапии, которые пока, учитывая результаты клинических исследований, можно рекомендовать в третью очередь после статинов и эзетимиба. Однако важно отметить их достаточную безопасность, что позволяет назначать данные препараты в тройной комбинации в плюс к двум имеющимся уже в фармакотерапии у пациента препаратам первой линии. Дальнейшее изучение PCSK9, очевидно, позволит расширить спектр их применения от лечения семейной гиперхолестеринемии до показаний в случаях ограничения приема статинов и необходимости более выраженного липидснижающего эффекта с целью достижения целевых уровней холестерина.

Ключевые слова: пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9, PCSK9, рецептор ЛПНП, дислипидемия, статины, холестерин, гиперлипидемия

Для цитирования: Шикалева А.А., Максимов М.Л., Киселева Н.М. Ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) в лечении дислипидемии. *Медицинский совет*. 2020;(21):12–18. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-12-18.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors in the treatment of dyslipidemia

Anastasia A. Shikaleva¹, ORCID: 0000-0003-1798-0490, e-mail: shikaleva@gmail.com

Maxim L. Maximov^{2,3✉}, ORCID: 0000-0002-8979-8084, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Nina M. Kiseleva³, ORCID: 0000-0003-1754-9051, e-mail: kiseleva.67@mail.ru

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia

² Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Dyslipidemia makes a substantial contribution to the mortality as one of the leading pathogenetic factors for cardiovascular diseases. The nature and degree of the effect on the blood lipid spectrum may vary in the lipid-lowering drugs from different groups. Recently, a new class of PCSK9 inhibitors has been developed, which activity is associated with a protein involved in the low-density lipoprotein receptor control. In clinical practice, this group is represented by monoclonal antibody drugs evolocumab and alirocumab. The proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors are promising drugs to be used in the combination lipid-lowering therapy, which, given the results of clinical trials, can be recommended at this point on a third-priority basis after statins and ezetimibe. However, it is vital to indicate that these drugs have a sufficient safety profile, which makes it possible to prescribe these drugs in a triple combination adding it to the two first-line drugs regimen which patients had been given before. It is obvious that further study of PCSK9 will expand the range of their use for the treatment of familial hypercholesterolemia up to indications in cases where statins are limited and a more pronounced lipid-lowering effect is required to achieve target cholesterol levels.

Keywords: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9, LDL receptor, dyslipidemia, statins, cholesterol, hyperlipidemia

For citation: Shikaleva A.A., Maximov M.L., Kiseleva N.M. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors in the treatment of dyslipidemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):12–18. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-12-18.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной более 4,3 млн смертей ежегодно в Европе и составляют 54% всех случаев смерти среди женщин и 43% у мужчин. Основными формами сердечно-сосудистых заболеваний являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания. В России от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно умирает около 1 млн 300 тыс. человек. Это составляет более 55% от числа всех смертей. Кроме того, распространенность некоторых факторов риска, а именно сахарного диабета (СД) и ожирения, растет¹ [1].

Одним из ведущих факторов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний является дислипидемия (ДЛП), которая вносит существенный вклад в общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. ДЛП могут развиваться в результате аномалий генов, которые регулируют функции рецепторов, ферментов или транспортных белков, участвующих в липидном обмене. В этих случаях они проявляются как семейные (наследственные) нарушения липидного метаболизма и относятся к первичным или моногенным ДЛП. Но в большинстве случаев они являются следствием сочетания генетических влияний с факторами внешней среды: никотиновой зависимостью, нарушением диеты, малоподвижным образом жизни и пр. [2–4].

Гиперлипидемии (ГЛП) – состояния, сопровождающиеся патологическим повышением уровня липидов плазмы крови, вносят существенный вклад в развитие атеросклероза. При повышении уровня холестерина говорят о гиперхолестеринемии, триглицеридов – о гипертриглицеридемии. Под комбинированной гиперлипидемией понимают одновременное повышение холестерина и триглицеридов. Термины «гиперлипидемия» и «гиперлипидопропротеидемия» являются обобщающими. Стратегию

лечения и профилактики гиперлипидемии, дислипидемии составляют изменение образа жизни и назначение липидснижающей терапии [2–6].

КЛАССЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В зависимости от увеличения и соотношения концентраций в плазме крови различных классов ЛП выделяют классы ГЛП в соответствии с классификацией Фредриксона, принятой ВОЗ (табл. 1) [4–7].

В повседневной практике чаще встречаются ГЛП IIa, IIb и IV типов. ГЛП I, III и V типов встречаются редко. ГЛП того ли иного вида являются, по существу, лабораторным феноменом, а не клиническим синдромом или нозологической формой. Недостатком этой классификации является то, что она не учитывает уровень антиатерогенных ЛВП и не отражает этиологических моментов ГЛП [4–7].

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Клиническая классификация ГЛП предполагает выделение первичных и вторичных ее форм (табл. 2).

Вторичные ГЛП осложняют течение ряда заболеваний и синдромов, а также могут возникнуть при применении некоторых ЛС. Поэтому в подобных случаях ведущее значение принадлежит диагностике и лечению основного заболевания, при этом эффективность терапии находится в прямой зависимости с позитивными сдвигами липидного спектра крови. Больным с необратимыми органическими изменениями (билиарный цирроз печени, хронические заболевания почек) может потребоваться гиполипидемическая терапия.

Наиболее частыми причинами вторичных ДЛП являются:

- сахарный диабет 2-го типа;
- хроническая почечная недостаточность;
- нефротический синдром;
- гипотиреоз;
- гиперурикемия;
- ожирение;
- избыточное употребление алкоголя;
- холестаза;

¹ WHO / Cardiovascular diseases (CVDs) / Fact sheet / Updated May 2017. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)); ВОЗ / 10 ведущих причин смерти в мире / Информационный бюллетень Январь 2017 г. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>; Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России. Заболеваемость населения по основным классам, группам и отдельным болезням по Российской Федерации 2017. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/zdrav17.pdf>.

● **Таблица 1.** Классификация гиперлипидопропротеидемий (Фредриксона) [4–7]

● **Table 1.** Fredrickson classification of hyperlipoproteinemias [4–7]

Тип ГЛП	Повышенный уровень	ХС	ТГ	Атерогенность	Встречаемость	Возможные клинические проявления
I	Хиломикроны	N	↑↑↑↑	Не доказана	<1%	Ожирение, приступы болей в животе, гепатоспленомегалия
IIa	ЛПНП	↑↑	N	+++	10%	Липоидная дуга роговицы, ИБС, артериальная гипертензия
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	↑↑	↑↑	+++	40%	
III	ЛППП	↑↑	↑↑↑	+++	<1%	Липоидная дуга роговицы, ожирение, сахарный диабет, ИБС, артериальная гипертензия, панкреатит, атеросклероз периферических артерий
IV	ЛПОНП	N или ↑	↑↑	+	45%	Гепатоспленомегалия, ИБС, артериальная гипертензия
V	ЛПОНП и хиломикроны	↑↑	↑↑↑↑	+	5%	Приступы болей в животе, гепатоспленомегалия, ожирение

Примечание: ↑ – повышение уровня, N – нормальный уровень, + – выраженность признака.

● **Таблица 2.** Клиническая классификация гиперлипидемий [4–7]
 ● **Table 2.** Clinical classification of hyperlipidemias [4–7]

Первичные ГЛП	Вторичные ГЛП
1. Полигенные ГЛП 2. Моногенные ГЛП • Семейная гиперхолестеринемия • Семейная комбинированная гиперлипидемия • Семейная дисбеталипопротеинемия • Семейная эндогенная гипертриглицеридемия • Семейная хиломикронемия	1. Вторичная гиперхолестеринемия • При сахарном диабете • При гипотиреозе • При нефротическом синдроме • При холестазе • При парапротеинемиях (например, множественная миелома) 2. Вторичная гипертриглицеридемия • При сахарном диабете • При гипотиреозе • При нефротическом синдроме • При хроническом алкоголизме • При приеме бета-блокаторов, тиазидных диуретиков

- беременность;
- лекарственные препараты (неселективные β -адреноблокаторы, эстрогены, кортикостероиды, анаболические стероиды, циклоспорин) [4–7].

Первичные ГЛП, в свою очередь, подразделяются на моногенные и полигенные. Первичные полигенные ГЛП включают в себя подавляющее большинство всех ГЛП (банальные случаи гиперхолестеринемии и (или) гипертриглицеридемии, часто встречающиеся в повседневной практике). Термин «полигенные ГЛП» подразумевает роль наследственной предрасположенности, но последняя определяется не какой-либо конкретной локальной генетической аномалией, а совокупностью генетических факторов, идентификация которых весьма затруднительна. В происхождении первичной полигенной ГЛП большое значение имеют такие факторы, как характер питания, малоподвижный образ жизни, ожирение. Выявление и коррекция полигенной ГЛП являются основными задачами профилактики как первичного, так и вторичного атеросклеротического поражения сосудов.

Лечебная тактика при нарушениях липидного обмена должна в первую очередь включать диетические рекомендации и изменение образа жизни, воздействие на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как артериальная гипертензия, никотиновая зависимость, сахарный диабет. У большинства больных фармакотерапия на фоне строгой диеты [2–7].

Снижение уровня ХС-ЛНП и повышение ЛВП останавливают прогрессирование атеросклероза. Основной целью лечения атерогенных ДЛП является достижение оптимальных или «целевых» значений липидных параметров, которые представлены в европейских и национальных рекомендациях по диагностике и лечению ДЛП, причем подчеркивается важность коррекции уровня ХС-ЛНП для предотвращения ССЗ (табл. 3) [2–7].

К гиполипидемическим препаратам относят лекарственные препараты, способные снижать уровень ТГ, общего ХС, ХС ЛНП и ЛОНП, положительным также является свойство повышать уровень ЛВП [4–9]. Все известные гиполипидемические препараты можно подразделить на следующие группы:

- Статины – ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин, розувастатин, симвастатин и др.);
- Фибраты – производные фиброевой кислоты (клофибрат, гемофибозил, безафибрат, фенофибрат, этофибрат);
- Селективный ингибитор абсорбции холестерина в тонком кишечнике – эзетимиб;
- Секвестранты желчных кислот – анионообменные смолы (холестирамин, коlestипол);
- Никотиновая кислота;
- Препараты омега-3-жирных кислот (омакор);
- Ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) – гиполипидемические антитела (эволюкумаб, алирокумаб)² [4–11].

² Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru>.

● **Таблица 3.** Целевые уровни ХС-ЛПНП для больных в зависимости от категории риска сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3]
 ● **Table 3.** Target LDL-C levels for patients depending on the risk category of cardiovascular diseases [2, 3]

Категории риска	Группы пациентов	Целевой уровень ХС ЛПНП
Очень высокий риск ССЗ	Зарегистрированное ССЗ. Наличие в анамнезе ИБС, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, ишемического инсульта или атеросклеротического поражения периферических артерий. Наличие значимой (стеноз $\geq 50\%$) или осложненной атеросклеротической бляшки любой локализации. СД с поражением органов-мишеней, например протеинурия, или с одним из ФР (курение, АГ, ДЛП). ХБП тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м ²). 10-летний риск фатального исхода ССЗ по SCORE $\geq 10\%$	ХС ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л (55 мг/дл) или его снижение по меньшей мере на 50%
Высокий риск ССЗ	Уровень одного из ФР заметно повышен, в частности холестерин > 8 ммоль/л (потенциальная семейная ГЛП) или АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. Наличие необструктивной (стеноз 20–49%) атеросклеротической бляшки любой локализации. Большинство других пациентов с СД (некоторые молодые люди с СД I типа могут быть с низким или умеренным риском). Умеренная ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м ²). 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$	ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) или его снижение по меньшей мере на 50%
Умеренный (средний) риск ССЗ	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$	ХС ЛПНП $< 2,6$ ммоль/л (< 100 мг/дл)
Низкий риск ССЗ	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $< 1\%$	ХС ЛПНП $< 3,0$ ммоль/л (< 116 мг/дл)

● **Таблица 4.** Спектр действия гиполипидемических препаратов [5–9]

● **Table 4.** Spectrum of lipid-lowering drug actions [5–9]

Препараты	Влияние препаратов на компоненты липидного обмена					
	↓ Хиломикроны	↓ ЛПОНП	↓ ЛПНП	↑ ЛПВП	↓ Холестерин	↓ ТГ
Статины	–	++	++	+	+++	++
Фибраты	+ –	+++	+	++	+	++
Холестирамин	–	+ –	+++	–	+++	+ –
Никотиновая кислота	–	+++	++	+	+	++
PCSK9	–	++	++	+	++	+

Условные обозначения в таблице: –, + – выраженность активности препаратов.

Представители разных групп гиполипидемических препаратов могут иметь некоторые отличия по характеру и степени выраженности влияния на липидный спектр крови (табл. 4) [5–9].

Недавно появился новый класс лекарств, ингибиторы PCSK9, активность которых связана с белком (PCSK9), участвующим в контроле рецепторов липопротеинов низкой плотности. В клинической практике эта группа представлена препаратами моноклональных антител эволюкумабом и алирокумабом. Повышенная концентрация этого белка в плазме снижает экспрессию рецептора липопротеина низкой плотности, стимулируя при связывании низкокплотный рецептор липопротеина лизосомального катаболизма и последующее увеличение в плазме концентрации ЛПНП, в то время как более низкая концентрация PCSK9 связана с более низкими уровнями холестерина в липопротеине низкой плотности в плазме [5–9, 12–17].

Терапевтические методы были разработаны в основном с использованием моноклональных антител, механизм действия связан со снижением уровня PCSK9 в плазме, который, в свою очередь, недоступен для связывания рецептора липопротеинов низкой плотности. Это взаимодействие запускает внутриклеточную деградацию рецептора липопротеина низкой плотности, а более низкие уровни циркулирующего PCSK9 приводят к повышенной экспрессии рецепторов липопротеина низкой плотности на поверхности клетки и, следовательно, к снижению циркулирующих уровней холестерина в липопротеине низкой плотности. В настоящее время единственными одобренными ингибиторами PCSK9 являются два полностью человеческих моноклональных антитела – алирокумаб и эволюкумаб. Обработка статинами повышает циркулирующие уровни PCSK9 в сыворотке, и, таким образом, лучший эффект этих моноклональных антител был продемонстрирован в сочетании со статинами [12–18].

В клинических испытаниях было показано, что алирокумаб и эволюкумаб по отдельности или в сочетании со статинами и/или другими гиполипидемическими препаратами значительно снижают уровни холестерина в липопротеинах низкой плотности – в среднем на 60%, в зависимости от дозы. Эффективность в значительной степени не зависит от фоновой терапии. В сочетании с высокоинтенсивными или максимально переносимыми стати-

нами алирокумаб и эволюкумаб снижали холестерин липопротеина низкой плотности на 46–73% больше, чем плацебо, и на 30% больше, чем эзетимиб. Среди пациентов, которым нельзя назначать статины, ингибирование PCSK9 снижало содержание холестерина в липопротеинах низкой плотности при введении в комбинации с эзетимибом. Также было доказано, что алирокумаб, как и эволюкумаб, эффективно снижают уровни холестерина в липопротеинах низкой плотности у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, включая пациентов с СД [12–18].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ PCSK9

Суммарно эффекты ингибиторов PCSK9 можно представить следующими цифрами:

- Снижение ЛПНП на 45–70%.
- Снижение апопротеина В – 40–50%.
- Снижение уровня липопротеина (а) – 30–35%.
- Снижение уровня триглицеридов – 8–10%.
- Увеличение ЛВП – 8–10%.
- Увеличение апопротеина А1 – 4–5% [12–25].

Применение. Учитывая механизм действия, эти препараты эффективны для снижения холестерина липопротеина низкой плотности у всех пациентов, способных к экспрессии рецептора липопротеина низкой плотности в печени. Таким образом, этот фармакологический подход эффективен у подавляющего большинства пациентов, включая пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и, хотя и на более низком уровне, у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией с остаточной экспрессией низкокплотного рецептора липопротеина. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия с дефицитом рецепторов плохо реагирует на терапию (около 30–40%) [21–27].

Ингибиторы PCSK9 рекомендуются в следующих ситуациях:

- пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями с очень высоким риском, у которых уровень ЛПНП остается ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л) на максимально переносимом статине и эзетимибе, целесообразно добавить ингибитор PCSK9.

■ у пациентов в возрасте от 30 до 75 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и с уровнем ЛПНП 100 мг/дл или выше ($\geq 2,6$ ммоль/л) при приеме комбинации статина в максимально переносимой дозе и эзетимиба можно рассмотреть возможность добавления ингибитора PCSK9.

■ у пациентов в возрасте от 40 до 75 лет с базовым уровнем ЛПНП 220 мг/дл и выше ($\geq 5,7$ ммоль/л), которые достигают уровня ЛПНП 130 мг/дл и выше ($\geq 3,4$ ммоль/л) при приеме комбинации статина в максимально переносимой дозе и эзетимиба, можно рассмотреть возможность добавления ингибитора PCSK9 [2, 3, 19–27].

Ингибиторы PCSK9 вводятся подкожно, обычно раз в две недели, в дозировке до 150 мг. Наиболее часто встречаемые побочные явления при приеме препаратов – нежелательные реакции, возникающие в месте введения препаратов. Для алирокумаба характерны субъективные реакции со стороны верхних дыхательных путей и кожный зуд, которые возникают в 1–10% случаев. Частые (1–10%) нежелательные реакции при применении эволокумаба проявляются инфекциями верхних дыхательных путей, тошнотой, кожными сыпями, болями в спине и артралгиями. Среди прочих нежелательных реакций следует отметить назофарингит – 3,9–4%, скелетно-мышечные реакции – 2,8–3,1%, боль в спине – 2,2–2,3%, инфекцию верхних дыхательных путей – 2–2,1%, тошноту –

1,2–1,8%, повышенную утомляемость – 1–1,6%, инфекцию мочевыводящих путей – 1,2–1,3%, кашель – 0,7–1,2%, ОРВИ – 1,1–1,2%³ [5, 7, 8, 26, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) являются перспективными препаратами для применения в комбинированной гипوليцидемической терапии, которые пока, учитывая результаты клинических исследований, можно рекомендовать в третью очередь после статинов и эзетимиба. Однако важно отметить их достаточную безопасность, что позволяет назначать данные препараты в тройной комбинации в плюс к двум имеющимся уже в фармакотерапии у пациента препаратам первой линии. Дальнейшее изучение PCSK9, очевидно, позволит расширить спектр их применения от лечения семейной гиперхолестеринемии до показаний в случаях ограничения приема статинов и необходимости более выраженного липидснижающего эффекта с целью достижения целевых уровней холестерина.

Поступила / Received 08.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 22.09.2020

Принята в печать / Accepted 23.09.2020

³ Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru>.

Список литературы

- Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е., Константинов В.В., Баланова Ю.А., Капустина А.В. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(1):9–13. Режим доступа: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/viewFile/1436/1102>.
- Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman J.M., Drexel H. et al. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;5(7):7–77. doi: 10.15829/1560-4071-2017-5-7-77.
- Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. 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.
- Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации, VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3(5):5–22. Режим доступа: https://www.cardiocr.ru/spetsialistam/klinicheskie-rekomendatsii/2018_dislip.pdf.
- Шикалева А.А., Максимов М.Л., Филимонова И.М., Киселева Н.М., Ацель Е.А. *Клиническая фармакология гипوليцидемических средств*. Казань: МедДок; 2020. 40 с.
- Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;6(7):7–122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Кукес В.Г., Сычев Д.А. (ред.) *Клиническая фармакология*. 6-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1024 с. Режим доступа: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970445235.html>.
- Аляутдин Р.Н., Аляутдина О.С., Бондарчук Н.Г. *Фармакология. Иллюстрированный учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 352 с.
- Белосулов Ю.Б., Кукес В.Г., Лепахин В.К., Петров В.И. (ред.) *Клиническая фармакология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 976 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428108.html>.
- Бубнова М.Г. Нежелательные эффекты терапии статинами: реальные доказательства. *CardioSomatika*. 2019;10(4):51–61. doi: 10.26442/22217185.2019.1.190264.
- Михин В.П., Воротынцева В.В., Жилиева Ю.А., Черныгина М.А., Громнацкий Н.И., Сушеня О.А. Гиполипидемическая терапия сегодня: новые задачи и возможности статинов. *Медицинский совет*. 2018;5(48):48–53. doi: 10.21518/2079-701X-2018-5-48-53.
- Orringer C.E., Jacobson T.A., Saseen J.J., Brown A.S., Gotto A.M., Ross J.L., Underberg J.A. Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2017;11(4):880–890. doi: 10.1016/j.jacl.2017.05.001.
- Durairaj A., Sabates A., Nieves J., Moraes B., Baum S. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) and Its Inhibitors: a Review of Physiology, Biology, and Clinical Data. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(8):58. doi: 10.1007/s11936-017-0556-0.
- Stroes E., Colquhoun D., Sullivan D., Civeira F., Rosenson R.S., Watts G.F. et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2541–2548. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.019.
- Koren M.J., Sabatine M.S., Giugliano R.P., Langslet G., Wiviott S.D., Kassahun H. et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol*. 2017;2(6):598–607. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0747.
- Nicholls S.J., Puri R., Anderson T., Ballantyne C.M., Cho L., Kastelein J.J. et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(22):2373–2384. doi: 10.1001/jama.2016.16951.
- Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
- Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., Bhatt D.L., Bittner V.A., Diaz R. et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097–2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.
- Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S., Braun L.T. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168–3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002.
- Ridker P.M., Amarencu P., Brunell R., Glynn R.J., Jukema J.W., Kastelein J.J. et al. Evaluating bococizumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on lipid levels

- and clinical events in broad patient groups with and without prior cardiovascular events: Rationale and design of the Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events (SPIRE) Lipid Lowering and SPIRE Cardiovascular Outcomes Trials. *Am Heart J*. 2016;178:135–144. doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.010.
21. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ, Jukema JW et al. Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1517–1526. doi: 10.1056/NEJMoa1614062.
 22. Ray K, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1430–1440. doi: 10.1056/NEJMoa1615758.
 23. Giugliano R.P., Mach F., Zavitz K., Kurtz C., Im K., Kanevsky E. et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377(7):633–643. doi: 10.1056/NEJMoa1701131.
 24. Atanda A., Shapiro N.L., Stubbings J., Groo V. Implementation of a New Clinic-Based, Pharmacist-Managed PCSK9 Inhibitor Consultation Service. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(9):918–925. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.9.918.
 25. Kaufman T.M., Warden B.A., Minnier J., Miles J.R., Duell P.B. et al. Application of PCSK9 Inhibitors in Practice. *Circ Res*. 2019;124(1):32–37. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314191.
 26. Кухарчук В.В., Бажан С.С. Пропропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) – регулятор экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013;2(11):19–26. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/proprotein-konvertaza-subtilizin-keksin-tipa-9-pcsk9-regulyator-ekspressii-retseptorov-lipoproteinov-nizkoy-plotnosti>.
 27. Койлан Н., Мамедов М.Н. Перспективы новой тактики липидснижающей терапии: клиническая эффективность и профиль безопасности ингибиторов пропротеин/конвертазы субтилизин/кексина типа 9. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016;4(11):3–7. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivy-novoy-taktiki-lipidsnizhayushey-terapii-klinicheskaya-effektivnost-i-profil-bezopasnosti-ingibitorov-proprotein>.
-
- ## References
1. Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E., Konstantinov V.V., Balanova Yu.A., Kapustina A.V. et al. Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003–2010 federal monitoring. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(1):9–13. (In Russ.) Available at: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view-File/1436/1102>.
 2. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman J.M., Drexel H. et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2017;5(5):7–77. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2017-5-7-77.
 3. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. 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.
 4. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., Bazhan S.S. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *Ateroskleroz i dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;3(5):5–22. (In Russ.) Available at: https://www.cardiocr.ru/spetsialistam/klinicheskie-rekomendatsii/2018_dislip.pdf.
 5. Shikaleva A.A., Maksimov M.L., Filimonova I.M., Kiseleva N.M., Atsel' E.A. *Clinical pharmacology of lipid-lowering drugs*. Kazan: MeDDoK; 2020. 40 p. (In Russ.).
 6. Boytsov S.A., Pogossova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Eganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;6(6):7–122. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
 7. Kukes V.G., Sychev D.A. (eds.) *Clinical pharmacology*. 6th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1024 p. (In Russ.) Available at: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970445235.html>.
 8. Alyautdin R.N., Alyautdin O.S., Bondarchuk N.G. *Pharmacology. Illustrated tutorial*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 352 p. (In Russ.).
 9. Belousov Yu.B., Kukes V.G., Lepakhin V.K., Petrov V.I. (eds.) *Clinical pharmacology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 976 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428108.html>.
 10. Bubnova M.G. Adverse effects of statin therapy: real evidence. *Kardiosomatika = Cardiosomatics*. 2019;10(1):51–61. (In Russ.) doi: 10.2644/2/22217185.2019.1.190264.
 11. Mikhlin V.P., Vorotyntseva V.V., Zhilyaeva Yu.A., Chernyatina M.A., Gromnatsky N.I., Sushenya O.A. Hypolipidemic therapy today. New challenges and opportunities of statines. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2018;5(5):48–53. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-5-48-53.
 12. Orringer C.E., Jacobson T.A., Saseen J.J., Brown A.S., Gotto A.M., Ross J.L., Underberg J.A. Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2017;11(4):880–890. doi: 10.1016/j.jacl.2017.05.001.
 13. Durairaj A., Sabates A., Nieves J., Moraes B., Baum S. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) and Its Inhibitors: a Review of Physiology, Biology, and Clinical Data. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(8):58. doi: 10.1007/s11936-017-0556-0.
 14. Stroes E., Colquhoun D., Sullivan D., Civeira F., Rosenson R.S., Watts G.F. et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2541–2548. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.019.
 15. Koren M.J., Sabatine M.S., Giugliano R.P., Langslet G., Wiviott S.D., Kassahun H. et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol*. 2017;2(6):598–607. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0747.
 16. Nicholls S.J., Puri R., Anderson T., Ballantyne C.M., Cho L., Kastelein J.J. et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(22):2373–2384. doi: 10.1001/jama.2016.16951.
 17. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
 18. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., Bhatt D.L., Bittner V.A., Diaz R. et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097–2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.
 19. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S., Braun L.T. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168–3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002.
 20. Ridker P.M., Amarenco P., Brunell R., Glynn R.J., Jukema J.W., Kastelein J.J. et al. Evaluating bococizumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on lipid levels and clinical events in broad patient groups with and without prior cardiovascular events: Rationale and design of the Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events (SPIRE) Lipid Lowering and SPIRE Cardiovascular Outcomes Trials. *Am Heart J*. 2016;178:135–144. doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.010.
 21. Ridker P.M., Tardif J.C., Amarenco P., Duggan W., Glynn R.J., Jukema J.W. et al. Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1517–1526. doi: 10.1056/NEJMoa1614062.
 22. Ray K., Landmesser U., Leiter L.A., Kallend D., Dufour R., Karakas M. et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1430–1440. doi: 10.1056/NEJMoa1615758.
 23. Giugliano R.P., Mach F., Zavitz K., Kurtz C., Im K., Kanevsky E. et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377(7):633–643. doi: 10.1056/NEJMoa1701131.
 24. Atanda A., Shapiro N.L., Stubbings J., Groo V. Implementation of a New Clinic-Based, Pharmacist-Managed PCSK9 Inhibitor Consultation Service. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(9):918–925. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.9.918.
 25. Kaufman T.M., Warden B.A., Minnier J., Miles J.R., Duell P.B. et al. Application of PCSK9 Inhibitors in Practice. *Circ Res*. 2019;124(1):32–37. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314191.
 26. Кухарчук В.В., Бажан С.С. Пропропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) – контроллер экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности. *Атеросклероз и дислипидемии = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2013;2(11):19–26. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/proprotein-konvertaza-subtilizin-keksin-tipa-9-pcsk9-regulyator-ekspressii-retseptorov-lipoproteinov-nizkoy-plotnosti>.
 27. Койлан Н., Мамедов М.Н. Возможности новой липид-снижающей терапии: пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 ингибиторы: клиническая эффективность и профиль безопасности. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний = The International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2016;4(11):3–7. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivy-novoy-taktiki-lipidsnizhayushey-terapii-klinicheskaya-effektivnost-i-profil-bezopasnosti-ingibitorov-proprotein>.

Информация об авторах:

Шикалева Анастасия Алексеевна, врач – клинический фармаколог, аспирант кафедры общей гигиены, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; e-mail: shikaleva@gmail.com

Максимов Максим Леонидович, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист клинический фармаколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Киселева Нина Михайловна, д.б.н., доцент, профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: kiseleva.67@mail.ru

Information about the authors:

Anastasia A. Shikaleva, Clinical Pharmacologist, Postgraduate Student of Department of General Hygiene, Kazan State Medical University; Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; e-mail: shikaleva@gmail.com

Maxim L. Maximov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief External Expert, Clinical Pharmacologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Professor of Department of Pharmacology, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Nina M. Kiseleva, Dr. of Sci. (Bio.), Associate Professor, Professor of Department of Pharmacology, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: kiseleva.67@mail.ru