

Возможности ингибирования пропротеинконвертазы субтилизина / кексина типа 9 после острого коронарного синдрома

А.А. Некрасов^{1,2}, Ф.Н. Мурадова^{1,2}, Ф.Ю. Валикулова¹, О.В. Мельниченко¹, Т.А. Некрасова^{1✉}, tatnecrasova@yandex.ru, Е.С. Кузякина¹, А.А. Моделкина¹, А.С. Щеткина¹, О.В. Руина¹, А.А. Пономарёва¹

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² Городская клиническая больница №5; 603005, Россия, Нижний Новгород, ул. Невзорова, д. 34

Резюме

Введение. Нескорректированная дислипидемия ухудшает прогноз острого коронарного синдрома (ОКС), требует гиполипидемической терапии (ГЛТ), иногда с ингибиторами пропротеинконвертазы субтилизина / кексина типа 9 (иPCSK9). Однако данных о влиянии времени старта иPCSK9 на исходы после ОКС недостаточно.

Цель. Оценить влияние времени старта иPCSK9 в рамках комбинированной ГЛТ после ОКС на исходы в течение 18 мес.

Материалы и методы. Наблюдали 33 последовательно выписанных пациентов, соответствовавших следующим критериям: 1) госпитализация с ОКС, 2) холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) >3,9 ммоль/л, 3) согласие на визиты через 3, 6, 12, 18 мес., 4) начало приема иPCSK9 в течение года после выписки. У 17 пациентов терапия иPCSK9 стартовала через ≥3 мес. (группа 1), у 16 – до 3 мес. после ОКС (группа 2). ГЛТ проводилась в поликлиниках или липидном центре. Неблагоприятные исходы отслеживали 18 мес.

Результаты. Через 6 и 12 мес. после ОКС доли имевших целевой ХС ЛНП лиц в группе 2 были соответственно в 2,3 ($p = 0,009$) и в 1,6 ($p = 0,024$) раза выше, чем при более позднем старте иPCSK9. В 1-й и 2-й группах доли лиц, нуждавшихся в повторных сердечно-сосудистых госпитализациях, составили 9 (52,9%) и 2 (12,5%), $p = 0,017$. Летальных исходов не было. Потребность в повторных госпитализациях обратно коррелировала с ранним началом PCSK9-таргетной терапии ($R = -0,47$; $p = 0,0001$) и с проведением ГЛТ на базе липидного центра ($R = -0,42$; $p = 0,0004$).

Выводы. Ранний старт иPCSK9 ассоциируется с быстрым достижением целевого ХС ЛНП после ОКС и со снижением потребности в повторных сердечно-сосудистых госпитализациях в 4,2 раза. Использование липидного центра как базового учреждения для ГЛТ способствует уменьшению потребности в повторных госпитализациях.

Ключевые слова: комбинированная гиполипидемическая терапия, ингибиторы PCSK9, раннее начало PCSK9-таргетной терапии, целевой ХС ЛНП, амбулаторный период, повторные сердечно-сосудистые госпитализации

Для цитирования: Некрасов АА, Мурадова ФН, Валикулова ФЮ, Мельниченко ОВ, Некрасова ТА, Кузякина ЕС, Моделкина АА, Щеткина АС, Руина ОВ, Пономарёва АА. Возможности ингибирования пропротеинконвертазы субтилизина / кексина типа 9 после острого коронарного синдрома. *Медицинский совет.* 2025;19(6):133–141. <https://doi.org/10.21518/ms2025-186>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 inhibition after acute coronary syndrome

Aleksei A. Nekrasov^{1,2}, Fazliniso N. Muradova^{1,2}, Farogat Yu. Valikulova¹, Olesya V. Melnichenko¹, Tatiana A. Nekrasova^{1✉}, tatnecrasova@yandex.ru, Elena S. Kuzyakina¹, Alexandra A. Modelkina¹, Anastasiia S. Shchetkina¹, Olga V. Ruina¹, Alyona A. Ponomaryova¹

¹ Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

² City Clinical Hospital No. 5; 34, Nevzorov St., Nizhny Novgorod, 603005, Russia

Abstract

Introduction. Uncorrected dyslipidemia worsens the prognosis after acute coronary syndrome (ACS). The effective lipid-lowering therapy (LLT) may be important including proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors (iPCSK9). There is not enough data about the effect of iPCSK9 initiation time on ACS outcomes.

Aim. To evaluate the effect of iPCSK9 initiation time on ACS outcomes during 18 months of follow-up.

Materials and methods. We observed 33 consecutive patients discharged from the hospital who met the following criteria: 1) hospitalization with ACS, 2) low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) > 3.9 mmol/L, 3) consent to visits at 3, 6, 12 and 18 months after ACS, 4) initiation of iPCSK9 therapy within a year after discharge. In 17 patients iPCSK9 therapy was initiated ≥3 months (group 1), and in 16 patients – <3 months after ACS (group 2). LLT was performed in outpatient clinics or regional lipid center. Adverse outcomes were monitored for 18 months.

Results. 6 and 12 months after ACS the proportions of individuals with target LDL-C values in group 2 were 2.3 ($p = 0.009$) and 1.6 ($p = 0.024$) times higher than in group 1. In groups 1 and 2, the proportions of individuals requiring cardiovascular

rehospitalizations were 9 (52.9%) and 2 (12.5%), respectively, $p = 0.017$. There were no fatal outcomes. The need for rehospitalizations was inversely correlated with the early start of PCSK9-targeted therapy ($R = -0.47$; $p = 0.0001$) as well as with the treatment at the lipid center ($R = -0.42$; $p = 0.0004$).

Conclusions. Early initiation of iPCSK9 is associated with rapid achievement of target LDL-C values in ACS survivors and 4.2-fold reduction in the need for cardiovascular rehospitalizations. The use of a lipid center as a basic institution for LLT also contributes to the lower need for rehospitalizations.

Keywords: combined lipid-lowering therapy, PCSK9 inhibitors, early initiation of PCSK9 inhibitors, target LDL-C, outpatient period, cardiovascular rehospitalizations

For citation: Nekrasov AA, Muradova FN, Valikulova FYu, Melnichenko OV, Nekrasova TA, Kuzyakina ES, Modelkina AA, Shchetkina AS, Ruina OV, Ponomaryova AA. Possibilities of proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 inhibition after acute coronary syndrome. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(6):133–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-186>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острый коронарный синдром (ОКС) характеризуется негативными последствиями, в том числе отдаленными, включающими увеличение сердечно-сосудистой смертности и числа повторных госпитализаций, что может быть выявлено при долгосрочном наблюдении за пережившими его пациентами [1, 2].

К числу важнейших предикторов отсроченных неблагоприятных исходов ОКС относятся нескорректированные дислипидемии [2, 3], тогда как эффективная гиполипидемическая терапия (ГЛТ), напротив, считается ключевым фактором улучшения прогноза после инфаркта миокарда (ИМ) или нестабильной стенокардии (НС) [2–4].

В этой связи важно проводить ГЛТ в соответствии с современными алгоритмами, которые подразумевают ее быструю интенсификацию, включая своевременный переход к комбинированному лечению, если не удается достичь целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) с помощью высоких доз статинов [1, 4, 5]. В рамках комбинированной ГЛТ после ОКС может быть рекомендован прием ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизина / кексина типа 9 (iPCSK9), с или без предварительного назначения ингибитора абсорбции холестерина эзетимиба [1, 3]. Эксперты отмечают терапевтический потенциал iPCSK9, в том числе у лиц с недавним анамнезом ОКС [6–8].

По механизму действия ингибиторы PCSK9 могут быть блокирующими моноклональными антителами к белку, контролирующему экспрессию рецепторов к ХС ЛНП гепатоцитов – PCSK9 (алирокумаб и эволокумаб), либо запускать деградацию матричной рибонуклеиновой кислоты (РНК) PCSK9 за счет механизма РНК-интерференции (инклизиранин, представляющий собой химически модифицированную двухцепочечную малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту (миРНК)) [9–11].

Эффективность эволокумаба и его положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы были подтверждены в исследовании FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk), алирокумаба – в исследовании ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With

Alirocumab) [12, 13]. Результаты применения инклизиранина изучаются в группе клинических исследований ORION (A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease); высокая эффективность и безопасность препарата уже подтверждены для ряда категорий больных [14]. В настоящее время клинические изыскания по применению инклизиранина, в том числе при ОКС, продолжаются. Однако мнения экспертов и некоторые полученные результаты говорят о его высоком терапевтическом потенциале у данных пациентов [9, 11, 15].

Положительное влияние iPCSK9 на отдаленные исходы ОКС может определяться не только мощным гиполипидемическим действием, но и другими эффектами данного класса препаратов, включая улучшение эндотелиальной и тромбоцитарной функций, снижение уровня липопротеина (а) и подавление воспаления [11, 16, 17]. Немаловажную роль в поддержании высокой эффективности играет и удобный режим введения iPCSK9, что повышает приверженность к проводимой терапии [9, 18].

По мнению экспертов, с точки зрения улучшения отдаленных исходов ОКС наиболее целесообразно быстрое, безотлагательное назначение iPCSK9 в случае недостижения целевых значений ХС ЛНП другими средствами [1, 3, 19–21].

Вместе с тем, в литературе недостаточно публикаций из реальной клинической практики, где проводился бы сравнительный анализ влияния комбинированной ГЛТ с включением iPCSK9 на отдаленные исходы ОКС в контексте более или менее раннего старта данной терапии после выписки пациента из стационара.

С учетом данных предпосылок и была определена **цель** настоящего исследования – оценить влияние времени старта терапии iPCSK9 в рамках комбинированной гиполипидемической терапии у пациентов, переживших ОКС, на частоту неблагоприятных исходов при наблюдении в течение 18 мес.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование носило проспективный сравнительный характер. Первоначально кандидатами на включение были все пациенты, последовательно госпитализированные

в ГБУЗНО ГКБ №5 Нижнего Новгорода с диагнозом ОКС, успешно прошедшие лечение и выписанные из стационара в период с 01.11.2022 по 31.05.2023. Дополнительным критерием включения было наличие выраженной дислипидемии (ХС ЛНП более 3,9 ммоль/л во время госпитализации).

Всем соответствующим данным критериям больным в момент выписки было предложено прийти на контрольные визиты через 3, 6, 12 и 18 мес.; в ходе визитов предполагалось собрать данные о проводимой ГЛТ и возможных неблагоприятных исходах. Кроме того, на первых 3 визитах планировалось провести динамическое исследование ХС ЛНП. Первоначально соответствовал критериям включения и дал согласие на контрольные визиты 81 больной с перенесенным ОКС и выраженной дислипидемией.

В ходе последующих контрольных визитов из данной когорты пациентов были выделены больные, которым в течение года после ОКС в рамках комбинированной ГЛТ были назначены иРСК9 (n = 33). При этом минимальное время до старта иРСК9 составило 1 мес., максимальное – 10 мес.

Пациенты получали ГЛТ либо на базе амбулаторно-поликлинических учреждений (n = 10), либо в условиях областного липидного центра (n = 23), что зависело от места проживания и желания больного.

Из числа получавших иРСК9 лиц было сформировано 2 группы: 1-я группа (n = 17) – старт начала терапии иРСК9 проведен через 3 и более мес. после ОКС, 2-я группа (n = 16) – старт начала терапии иРСК9 проведен до 3 мес. после ОКС. Общая характеристика обеих групп наблюдения приведена в *табл. 1*.

Проведение исследования одобрено ЛЭК ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Следует отметить, что исходно обе группы наблюдения не различались по основным клинко-демографическим характеристикам, характеру течения ОКС на госпитальном этапе, долям лиц с ИМ и НС, частоте кардиохирургических вмешательств, характеру коморбидной патологии. Все участники относились к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска, что требовало достижения уровня ХС ЛНП 1,4 ммоль/л и 50%-го снижения данного показателя в качестве цели ГЛТ.

Данные о медикаментозной терапии, рекомендованной пережившим ОКС больным при выписке, приведены в *табл. 2*.

Как видно из *табл. 2*, пациентам обеих групп при выписке было рекомендовано сходное медикаментозное лечение ($p > 0,05$ по всем классам препаратов).

В рамках терапии статинами всем назначался аторвастатин в высоких дозировках (80 мг в сут). Лечение эзетимибом получало небольшое число пациентов в обеих группах наблюдения.

Изменения ГЛТ в динамике амбулаторного периода и контроль липидного профиля проводились на визитах через 3, 6 и 12 мес.; критериями для оценки эффективности ГЛТ во время визитов было достижение целевого уровня ХС ЛНП и 50%-ного снижения данного показателя относительно исходных значений.

● **Таблица 1.** Клинко-демографическая характеристика пациентов 1-й и 2-й групп наблюдения

● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients in observation groups 1 and 2

Показатель	Группа 1 n = 17	Группа 2 n = 16	P ₁₋₂
Возраст, лет	57,6 ± 10,34	55,9 ± 9,89	0,73
ИМТ, кг/м ²	28,8 ± 5,27	29,6 ± 4,87	0,38
Пол мужской, абс (%)	11 (64,7%)	10 (62,5%)	0,82
Диагноз при выписке • ИМ • НС	8 (47,1%) 9 (52,9%)	8 (50,0%) 8 (50,0%)	0,87 -
Госпитальные осложнения ОКС, абс (%) • Аритмии (клинически значимые) • Аневризма ЛЖ • Ранняя постинф. стенокардия	3 (17,6%) 0 (0,0%) 1 (5,9%)	2 (12,5%) 1 (6,25%) 2 (12,5%)	0,53 0,30 0,48
Проведение СКГ, абс (%)	16 (94,1%)	16 (100,0%)	0,52
Проведение стентирования, абс (%)	15 (88,2%)	14 (87,5%)	0,68
Сопутствующая патология, абс (%) • АГ • СД 2 • АЗПА • ПИКС • Онкологические болезни • ХБП	17 (100,0%) 2 (11,8%) 3 (17,6%) 1 (5,9%) 0 (0,0%) 4 (23,5%)	16 (100,0%) 1 (6,25%) 1 (6,25%) 0 (0,0%) 1 (6,25%) 2 (12,5%)	1,0 0,52 0,32 0,51 0,30 0,36
ФВ ЭХОКГ, %	51,6 ± 8,99	49,3 ± 8,11	0,22

Примечания. ИМТ – индекс массы тела; ИМ – инфаркт миокарда, НС – нестабильная стенокардия, ОКС – острый коронарный синдром, ЛЖ – левый желудочек, СКГ – селективная коронарография, АГ – артериальная гипертензия, СД 2 – сахарный диабет второго типа, АЗПА – атеросклеротические заболевания периферических артерий, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХБП – хроническая болезнь почек, ФВ – фракция выброса, ЭХОКГ – эхокардиография.

● **Таблица 2.** Лекарственные средства, рекомендованные пациентам при выписке

● **Table 2.** Drugs recommended to patients at discharge

Группа препаратов	Группа 1 n = 17	Группа 2 n = 16	P ₁₋₂
АСК	17 (100,0%)	16 (100,0%)	1,0
Антитромбоцитарные препараты	15 (88,2%)	14 (87,5%)	0,68
Пероральные антикоагулянты	2 (11,8%)	2 (12,5%)	0,64
Ингибиторы РААС	17 (100,0%)	16 (100,0%)	1,0
β-блокаторы	16 (94,1%)	16 (100,0%)	0,52
Антагонисты кальция	4 (23,5%)	4 (25,0%)	0,62
Статины	17 (100,0%)	16 (100,0%)	1,0
Эзетимиб	1 (5,9%)	2 (12,5%)	0,48
Блокаторы МКР	9 (52,9%)	7 (43,8%)	0,60
иНГЛТ-2	1 (5,9%)	1 (6,25%)	0,74
Диуретики	4 (23,5%)	3 (18,8%)	0,54

Примечания. АСК – ацетилсалициловая кислота, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, МКР – минералокортикоидные рецепторы, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера второго типа.

В качестве неблагоприятных исходов после перенесенного ОКС учитывались смерть и повторные госпитализации по сердечно-сосудистым и любым причинам, возникшим за время наблюдения.

При статистическом анализе применяли пакет программ Statistica 8.0. Для сравнения качественных данных в двух и более независимых выборках применяли критерии Фишера и Хи-квадрат. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках был использован критерий Манна – Уитни. Корреляционные взаимосвязи исследовались с помощью критерия Кендалла. При описании выборок использовали среднее $\pm$ квадратическое отклонение. Различия при $p \leq 0,05$ считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно состояние липидного профиля было сопоставимым среди пациентов обеих групп наблюдения. При этом уровень общего холестерина в 1-й и 2-й группах соответственно составил $6,9 \pm 1,54$ и $6,8 \pm 1,32$ ммоль/л ($p = 0,42$), холестерина липопротеидов низкой плотности – $4,9 \pm 1,38$ и $4,7 \pm 1,29$ ммоль/л ($p = 0,71$), холестерина липопротеидов высокой плотности – $1,0 \pm 0,41$ и $1,0 \pm 0,36$ ммоль/л ($p = 0,44$), триглицеридов – $1,7 \pm 1,17$ и $1,9 \pm 1,21$ ммоль/л ($p = 0,31$). Полученные результаты свидетельствуют как о сопоставимости групп наблюдения в плане исходной выраженности дислипидемий, так и о высоком атерогенном потенциале, характерном для изучаемой категории пациентов. Характеристика проводимой ГЛТ по визитам в период наблюдения представлена в *табл. 3*.

Следует отметить, что для группы 2 было характерно раннее добавление к статинам не только иПСК9, но и других препаратов, корригирующих нарушения липидного обмена. Так, на визите через 3 мес. после ОКС уже 87,5% пациентов группы 2 получали эзетимиб, что было почти в 3 раза больше, чем в группе 1 ($p = 0,020$). К визиту через 6 мес. после ОКС число пациентов, получавших комбинированную ГЛТ с включением эзетимиба, стало сопоставимым в обеих группах ($p = 0,44$), но сохранялась разница по долям лиц, применявших иПСК9 ($p = 0,026$). И лишь через 12 мес. межгрупповые различия по частоте применения разных видов комбинированной ГЛТ были нивелированы.

Можно заключить, что лечение пациентов группы 2 в большей степени соответствовало современным алгоритмам ГЛТ при ОКС, изложенным в клинических рекомендациях [1, 3, 4], предполагающим раннее использование комбинированного лечения и, при необходимости, его быструю интенсификацию.

Также важно подчеркнуть, что межгрупповые различия в плане ПСК9-таргетной терапии касались сроков ее назначения, но не спектра применяемых препаратов.

Данные об эффективности ГЛТ в обеих группах представлены в *табл. 4*.

Согласно *табл. 4*, раннее использование иПСК9 в рамках комбинированной ГЛТ после ОКС закономерно

ассоциируется с большим снижением ХС ЛНП (особенно на визитах «3 мес.» и «6 мес.» после ОКС), а также с быстрым достижением целевых значений ХС ЛНП у большинства пациентов.

Так, в группе 2 уже через 3 мес. после ОКС более половины пациентов имели целевые значения ХС ЛНП, в то время как в группе 1 таких больных не было вообще. Через 6 и 12 мес. после ОКС доли имеющих целевые уровни ХС ЛНП лиц в группе раннего применения иПСК9 были соответственно в 2,3 ($p = 0,009$) и 1,6 ($p = 0,024$) раза выше, чем при более позднем старте ПСК9-таргетной терапии.

● **Таблица 3.** Характеристика гиполипидемической терапии через 3, 6 и 12 мес. после ОКС в группах наблюдения

● **Table 3.** Characteristics of lipid-lowering therapy 3, 6 and 12 months after ACS in the observation groups

Характер ГЛТ	Группа 1 n = 17	Группа 2 n = 16	P ₁₋₂
При выписке			
Высокие дозы статинов, абс (%)	17 (100,0%)	16 (100,0%)	1,0
Эзетимиб, абс (%)	1 (5,9%)	2 (12,5%)	0,48
ПСК9-таргетная терапия, абс (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,0
Другая ГЛТ, абс (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,0
Визит через 3 мес. после ОКС			
Высокие дозы статинов, абс (%)	17 (100,0%)	16 (100,0%)	1,0
Эзетимиб, абс (%)	5 (29,4%)	14 (87,5%)	0,020
ПСК9-таргетная терапия, абс (%)	0 (0,0%)	16 (100,0%)	0,0000
• алирокумаб	0 (0,0%)	5 (31,2%)	0,018
• эволокумаб	0 (0,0%)	4 (25,0%)	0,045
• инклисиран	0 (0,0%)	7 (43,8%)	0,003
Другая ГЛТ, абс (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,0
Визит через 6 мес. после ОКС			
Высокие дозы статинов, абс (%)	17 (100,0%)	16 (100,0%)	1,0
Эзетимиб, абс (%)	12 (70,6%)	14 (87,5%)	0,44
ПСК9-таргетная терапия, абс (%)	12 (70,6%)	16 (100,0%)	0,026
• алирокумаб	3 (17,6%)	5 (31,2%)	0,31
• эволокумаб	4 (23,5%)	4 (25,0%)	0,62
• инклисиран	5 (29,4%)	7 (43,8%)	0,40
Другая ГЛТ, абс (%)	0 (0,0%)	1 (6,25%)	0,48
• фенофибрат	0 (0,0%)	1 (6,25%)	0,48
Визит через 12 мес. после ОКС			
Высокие дозы статинов, абс (%)	16 (94,1%)	16 (100,0%)	0,52
Эзетимиб, абс (%)	13 (76,5%)	14 (87,5%)	0,36
ПСК9-таргетная терапия, абс (%)	17 (100,0%)	16 (100,0%)	1,0
• алирокумаб	4 (23,5%)	5 (31,2%)	0,46
• эволокумаб	8 (47,1%)	4 (25,0%)	0,18
• инклисиран	5 (29,4%)	7 (43,8%)	0,31
Другая ГЛТ, абс (%)	0 (0,0%)	1 (6,25%)	0,48
• фенофибрат	0 (0,0%)	1 (6,25%)	0,48

Примечание. ГЛТ – гиполипидемическая терапия, ПСК9 – пропротеинконвертаза субтилизина / кексина типа 9, ОКС – острый коронарный синдром.

- **Таблица 4.** Показатели эффективности гиполипидемической терапии в группах наблюдения
- **Table 4.** Efficacy endpoints for lipid-lowering therapy in the observation groups

Визиты	Группа 1 n = 17	Группа 2 n = 16	P ₁₋₂
ХС ЛНП, ммоль/л			
Через 3 мес.	3,3 ± 0,88	1,4 ± 0,41	0,000003
Через 6 мес.	2,0 ± 1,14	1,2 ± 0,46	0,023
Через 12 мес.	1,4 ± 0,76	1,0 ± 0,31	0,065
Достижение целевого уровня ХС ЛНП			
Через 3 мес.	0 (0,0%)	9 (56,3%)	0,0003
Через 6 мес.	6 (35,3%)	13 (81,3%)	0,009
Через 12 мес.	10 (58,8%)	15 (93,8%)	0,024
Достижение 50% снижения ХС ЛНП относительно исходного уровня			
Через 3 мес.	4 (23,5%)	15 (93,8%)	0,0001
Через 6 мес.	12 (70,6%)	16 (100,0%)	0,026
Через 12 мес.	15 (88,2%)	16 (100,0%)	0,26

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Выраженное снижение ХС ЛНП на фоне иPCSK9 соответствовало ожиданиям: согласно клиническим рекомендациям, интенсивная терапия статином и эзетимибом может снизить ХС ЛНП примерно на 65%, комбинация алирокумаб / эволокумаб / инклисиран + высокоинтенсивная терапия статином – на 75%, а алирокумаб / эволокумаб / инклисиран + высокоинтенсивная терапия статином + эзетимиб – на 85% [3].

Полученные результаты подтверждают высокую эффективность комбинированной ГЛТ с включением PCSK9-таргетной терапии в плане ее влияния на липидный профиль, особенно в условиях раннего назначения пережившим ОКС пациентам.

На следующем этапе группы были сопоставлены в контексте возникших за время наблюдения неблагоприятных исходов. Первоначально предполагалось оценить частоту таких неблагоприятных исходов, как смерть и повторные госпитализации по сердечно-сосудистым и любым причинам. Однако за 18 мес. наблюдения среди получавших PCSK9-таргетную терапию больных с перенесенным ОКС не было зафиксировано ни одного летального случая, а все имевшие место повторные госпитализации были связаны с сердечно-сосудистым заболеванием. В итоге изучаемым неблагоприятным исходом стала повторная госпитализация по сердечно-сосудистым причинам.

В 1-й и 2-й группах доли лиц, нуждавшихся в повторных сердечно-сосудистых госпитализациях, составили соответственно 9 (52,9%) и 2 (12,5%), $p = 0,017$. Таким образом, в условиях раннего начала PCSK9-таргетной терапии потребность переживших ОКС больных в повторных госпитализациях была в 4,2 раза ниже, чем при более позднем старте данного варианта ГЛТ.

Ведущими причинами повторных сердечно-сосудистых госпитализаций в 1-й группе были нестабильная стенокардия ($n = 1, 5,9\%$), хроническая сердечная недостаточность ($n = 2, 11,8\%$) и стабильная стенокардия ($n = 6, 35,3\%$). Во 2-й группе оба нуждавшихся в повторной госпитализации пациента проходили стационарное лечение по поводу стабильной стенокардии ($n = 2, 12,5\%$).

Далее были оценены факторы, ассоциированные с риском повторных сердечно-сосудистых госпитализаций в общей когорте переживших ОКС больных с дислипидемиями ($n = 33$), для чего использовался корреляционный анализ.

Статистически значимые и близкие к порогу статистической значимости корреляционные взаимосвязи представлены в табл. 5.

Из клинико-демографических характеристик пациентов наиболее значимые взаимосвязи с потребностью в повторных сердечно-сосудистых госпитализациях демонстрировали мужской пол, сопутствующие сахарный диабет и атеросклеротические заболевания периферических артерий. Все перечисленные признаки относятся к хорошо известным факторам сердечно-сосудистого риска, и их ассоциация с увеличением нужды в повторных сердечно-сосудистых госпитализациях выглядит закономерной.

Обращали внимание обратные корреляционные связи между неблагоприятным исходом и наличием целевого уровня ХС ЛНП на контрольных визитах через 3, 6 и 12 мес. после ОКС. Таким образом, достижение целей ГЛТ способствовало уменьшению частоты повторных сердечно-сосудистых госпитализаций у переживших ОКС больных.

Кроме того, прослеживалась высоко статистически значимая обратная корреляция между наличием повторной сердечно-сосудистой госпитализации и ранним началом PCSK9-таргетной терапии ($R = -0,47$; $p = 0,0001$).

- **Таблица 5.** Корреляционные взаимосвязи между потребностью в повторной госпитализации и другими факторами
- **Table 5.** Correlation relationships between the hospital readmission needs and other factors

Показатель	R	p
Диагноз НС при госпитализации	-0,21	0,079
Мужской пол	0,27	0,029
Сопутствующий СД	0,25	0,041
Сопутствующие АЗПА	0,45	0,0002
Старт PCSK9-таргетной терапии до 3 мес. после ОКС	-0,47	0,0001
Получение ГЛТ на базе липидного центра	-0,42	0,0004
Наличие целевого ХС ЛНП на визите через 3 мес.	-0,27	0,028
Наличие целевого ХС ЛНП на визите через 6 мес.	-0,43	0,0004
Наличие целевого ХС ЛНП на визите через 12 мес.	-0,40	0,0005

Примечание. НС – нестабильная стенокардия, СД – сахарный диабет, АЗПА – атеросклеротические заболевания периферических артерий, ГЛТ – гиполипидемическая терапия, ОКС – острый коронарный синдром, ЛЦ – липидный центр, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

При этом достоверных взаимосвязей между неблагоприятным исходом и применением какого-либо конкретного представителя класса ингибиторов PCSK9 не было. По-видимому, положительное влияние на отдаленные исходы ОКС в первую очередь может оказать своевременность назначения и PCSK9. При этом все применявшиеся препараты данного класса показали себя сопоставимыми с точки зрения эффективности их применения у данного контингента больных, что требует уточнения в ходе дальнейших исследований.

Также представляется интересным тот факт, что проведение ГЛТ на базе областного липидного центра ассоциировалось с уменьшением вероятности повторных сердечно-сосудистых госпитализаций ($R = -0,42$; $p = 0,0004$). Следует отметить, что высокий потенциал использования липидных центров в кардиологии не вызывает сомнений [22, 23]. В том числе перспективность их работы в качестве базовых учреждений для лечения переживших ОКС больных с дислипидемиями была отмечена в решениях Национального научного совета экспертов в 2022 г. [4], однако клинических исследований по данному вопросу до сих пор не хватает. По нашим данным, участие квалифицированного врача-липидолога в проведении ГЛТ пережившим ОКС пациентам обеспечивало более точное следование рекомендованным на сегодняшний день алгоритмам, включая ранний старт комбинированного лечения. Так, время до начала PCSK9-таргетной терапии после перенесенного ОКС среди наблюдавшихся на базе липидного центра и в поликлиниках составило соответственно $2,2 \pm 1,13$ и $5,5 \pm 3,03$ мес. ($p = 0,003$). Кроме того, устойчивая коммуникация пациентов со специалистом-липидологом могла вести к повышению их приверженности к проводимой терапии.

Суммируя представленные выше результаты исследования, можно констатировать большую эффективность PCSK9-таргетной терапии в случае ее раннего старта в постгоспитальном периоде после ОКС, что подтверждается как быстрым достижением целевых уровней ХС ЛНП, так и улучшением отдаленных исходов, включая уменьшение потребности в повторных госпитализациях.

Полученные данные хорошо согласуются с мнением ряда экспертов, указывающих на наличие убедительных теоретических обоснований для более раннего применения и PCSK9 у пациентов после перенесенного ОКС, с сохранением высоких показателей ХС ЛНП [16, 19]. Так, N. Ferri et al. отмечают существование как минимум 5 научно доказанных причин для быстрого и агрессивного фармакологического вмешательства с помощью и PCSK9 в случае ОКС:

- 1) циркулирующие уровни PCSK9 повышаются во время ОКС;
- 2) PCSK9 может стимулировать реактивность тромбоцитов, что играет ключевую роль в рецидиве ишемических событий;
- 3) PCSK9 связан с воспалением внутри атеросклеротической бляшки, активацией макрофагов и эндотелиальной дисфункцией;

4) концентрации PCSK9 связаны с воспалением в острой фазе ОКС;

5) статины могут повышать уровни PCSK9.

В этой связи, фармакодинамические характеристики и PCSK9 представляются наиболее подходящими для достижения целевых уровней ХС ЛНП на фоне ОКС, хотя их вклад в предотвращение дальнейших сердечно-сосудистых событий еще требует уточнения [16].

В настоящее время кардиологами активно обсуждаются аргументы в пользу и против раннего назначения PCSK9-таргетной терапии при ОКС в широкой клинической практике [24–26]. Эффективность данного подхода в плане быстрого улучшения ХС ЛНП не вызывает сомнений, но недостаточные, а и иногда противоречивые результаты исследований относительно его влияния на отдаленный прогноз порождают дискуссии между специалистами [8]. В этой связи полученные нами дополнительные данные из реальной клинической практики, освещающие указанную проблему, представляются своевременными и полезными с практической точки зрения.

Кроме того, следует подчеркнуть, что влияние времени старта PCSK9-таргетной терапии на отдаленные исходы после ОКС изучается в основном в аспекте назначения данных препаратов на этапе госпитализации [27–30]. В то же время в условиях реальной клинической практики назначение PCSK9-таргетной терапии данным больным гораздо чаще происходит на этапе амбулаторного лечения. Полученные нами результаты подтверждают, что и в постгоспитальном периоде более ранний старт и PCSK9 ассоциируется с ускоренным достижением целевого ХС ЛНП в рамках комбинированной ГЛТ, а также с улучшением отдаленных исходов, включая значимое снижение потребности больных в повторных госпитализациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранний старт и PCSK9 в рамках комбинированной ГЛТ ассоциируется с быстрым достижением целевых значений ХС ЛНП у большинства переживших ОКС пациентов.

В случае начала PCSK9-таргетной терапии в пределах 3 мес. после ОКС потребность больных в последующих повторных сердечно-сосудистых госпитализациях снижается в 4,2 раза (относительно лиц с более поздним стартом аналогичного лечения).

Большая вероятность повторных сердечно-сосудистых госпитализаций у изучаемого контингента больных ассоциировалась с мужским полом, атеросклеротическими заболеваниями периферических артерий и сахарным диабетом. В свою очередь, финальный диагноз нестабильной стенокардии, ранний старт комбинированной ГЛТ с включением ингибиторов PCSK9, а также использование липидного центра в качестве базового амбулаторного учреждения ассоциировались с меньшей потребностью пациентов в повторных сердечно-сосудистых госпитализациях при 18-месячном наблюдении.



Поступила / Received 19.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2025
Принята в печать / Accepted 11.04.2025

Список литературы / References

1. Аверков ОВ, Арутюнян ГК, Дупляков ДВ, Константинова ЕВ, Никулина НН, Шахнович РМ и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2024_09_26.pdf.
2. Усова ЕИ, Малишевский ЛМ, Алиева АС, Макарова ТА, Алиева МС, Яковлев АН, Конради АО. Анализ предикторов риска развития повторных острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5881. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5881>.
Usova EI, Malishevsky LM, Alieva AS, Makarova TA, Alieva MS, Yakovlev AN, Conradi AO. Analysis of predictors of recurrent acute cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5881. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5881>.
3. Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ, Алиева АС, Анциферов МБ, Аншелес АА и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansheles AA et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
4. Бойцов СА, Воевода МИ, Гуревич ВС, Дупляков ДВ, Ежов МВ, Карпов ЮА и др. Актуальные вопросы интенсификации гиполипидемической терапии. Резолюция Национального научного совета экспертов. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2022;(1):64–70. Режим доступа: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/360>.
Boytsov SA, Voevoda MI, Gurevich VS, Duplyakov DV, Ezhov MV, Karpov YuA. Actual questions of intensification of lipid-lowering therapy. Resolution of the National Scientific Council of Experts. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2022;(1):64–70. (In Russ.) Available at: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/360>.
5. Олейников ВЭ, Салямова ЛИ, Чернова АА, Тонкоглаз АА, Вершинина ОД, Бабкина ИА, Плаксин НС. Комбинированная гиполипидемическая терапия, включая эзетимиб, у больных в постинфарктном периоде. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5800. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5800>.
Oleynikov VE, Salyamova LI, Chernova AA, Tonkoglaz AA, Vershina OD, Babkina IA, Plaksin NS. Combined lipid lowering therapy, including ezetimibe, in the post-infarction period. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5800. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5800>.
6. Justino GB, Justino LB, Müller ME, Rocha AV, Mazetto A, Cardoso R, Leucker TM. Early Initiation of PCSK9 Inhibitor Therapy Versus Placebo in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiol*. 2024;213:110–118. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.10.043>.
7. Li Y, Yang M, Chen X, Zhang R, Li J, Zhang X et al. Effects of PCSK9 Inhibition on Coronary Atherosclerosis Regression of Nontarget Lesions after Primary Percutaneous Coronary Intervention in Acute Coronary Syndrome Patients. *J Interv Cardiol*. 2022;2022:4797529. <https://doi.org/10.1155/2022/4797529>.
8. Krychtiuk KA, Claeys MJ, Gencer B, Mach F. In-hospital initiation of PCSK9 inhibitors in ACS: pros and cons. *EuroIntervention*. 2023;19(4):e283–e285. <https://doi.org/10.4244/EIJ-E-23-00014>.
9. Зырянов СК, Бутранова ОИ. Новые возможности снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности: сравнительные характеристики PCSK9-таргетной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5271. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5271>.
Zyryanov SK, Butranova OI. New opportunities for lowering low-density lipoprotein cholesterol: comparative characteristics of PCSK9-targeted therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5271. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5271>.
10. Kosmas CE, Muñoz Estrella A, Sourlas A, Silverio D, Hilario E, Montan PD, Guzman E. Inclisiran: A New Promising Agent in the Management of Hypercholesterolemia. *Diseases*. 2018;6(3):63. <https://doi.org/10.3390/diseases6030063>.
11. Zhang S, Sun L, Xu X, Zhang Y, Chen Q. Efficacy and safety of inclisiran versus PCSK9 inhibitor versus statin plus ezetimibe therapy in hyperlipidemia: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):629. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04321-z>.
12. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA et al. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1167–1176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.013>.
13. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1615664>.
14. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507–1519. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1912387>.
15. Сапина АИ, Варламова ЮЮ, Папырина МГ, Безымянный АС, Кордзая ЕЛ, Васильева ЕЮ. Результаты исследования эффективности гиполипидемической терапии с применением инклизирана у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в московском здравоохранении. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5943. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5943>.
Sapina AI, Varlamova YuYu, Papyrina MG, Bezmyanny AS, Kordzaya EL, Vasilyeva EYu. Effectiveness of inclisiran lipid-lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease in Moscow healthcare. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5943. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5943>.
16. Ferri N, Ruscica M, Lupo MG, Vicenzi M, Sirtori CR, Corsini A. Pharmacological rationale for the very early treatment of acute coronary syndrome with monoclonal antibodies anti-PCSK9. *Pharmacol Res*. 2022;184:106439. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106439>.
17. Hagström E, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Danchin N et al. Apolipoprotein B, Residual Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome, and Effects of Alirocumab. *Circulation*. 2022;146(9):657–672. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.057807>.
18. Некрасов АА, Тимошенко ЕС, Некрасова ТА, Тимошенко МВ, Чернева ДВ. Возможности применения различных режимов введения эволюкумаба в реальной клинической практике по опыту областного липидного центра ГКД и РЦ ГКБ №5 Нижнего Новгорода. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2021;3(44):45–52. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2021.03.0005>.
Nekrasov AA, Timoschenko ES, Nekrasova TA, Timoschenko MV, Cherneva DV. Possibilities of different modes of evololumab administration in real clinical practice according to the experience of the regional lipid center in cardiology dispensary of City Clinical Hospital № 5 in Nizhny Novgorod. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2021;44(3):45–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2021.03.0005>.
19. Giordano S, Ielapi J, Salerno N, Cersosimo A, Lucchino A, Laschera A et al. Rationale for Early Administration of PCSK9 Inhibitors in Acute Coronary Syndrome. *Rev Cardiovasc Med*. 2024;25(10):374. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2510374>.
20. Gargiulo P, Basile C, Galasso G, Bellino M, D'Elia D, Patti G et al. Strike early-strike strong lipid-lowering strategy with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in acute coronary syndrome patients: real-world evidence from the AT-TARGET-IT registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2024;31(15):1806–1816. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae170>.
21. Hosseini K, Soleimani H, Maleki S, Nasrollahizadeh A, Tayebi S, Nelson J, Heffron SP. Early administration of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):395. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04057-w>.
22. Ежов МВ, Барбараш ОЛ, Воевода МИ, Гуревич ВС, Везикова НН, Садыкова ДИ и др. Организация работы липидных центров в Российской Федерации – новые возможности. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4489. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4489>.
Ezhov MV, Barbarash OL, Voevoda MI, Gurevich VS, Vezikova NN, Sadykova DI et al. Organization of lipid centers operation in the Russian Federation – new opportunities. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4489. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4489>.
23. Алиева АС, Реутова ОВ, Павлюк ЕИ, Дупляков ДВ, Хрипун АВ, Ефимова ИП и др. Реализованные модели и перспективы управления нарушениями липидного обмена. Концепция центров по редким заболеваниям в липидологии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4538. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4538>.
Alieva AS, Reutova OV, Pavlyuk EI, Duplyakov DV, Khripun AV, Efimova IP et al. Implemented models and perspectives of managing lipid metabolism disorders. Concept of rare lipid disease centers. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4538. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4538>.
24. Canonico ME, Hess CN, Cannon CP. In-Hospital Use of PCSK9 Inhibitors in the Post ACS Patient: What Does the Evidence Show? *Curr Atheroscler Rep*. 2023;25(7):381–389. <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01112-3>.
25. Yifan D, Yue M, Yubin Z, Jiabei G, Xun S, Shenghu H et al. The impact of early in-hospital use of PCSK9 inhibitors on cardiovascular outcomes in acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2024;399:131775. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.131775>.
26. Schwartz GG, Chaitman BR. Initiating PCSK9 Inhibition in Hospital for ACS: We Can, But Does That Mean We Should? *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2463–2465. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.039>.
27. Hao Y, Yang YL, Wang YC, Li J. Effect of the Early Application of Evolocumab on Blood Lipid Profile and Cardiovascular Prognosis in Patients with Extremely High-Risk Acute Coronary Syndrome. *Int Heart J*. 2022;63(4):669–677. <https://doi.org/10.1536/ihj.22-052>.

28. Shi W, Xu Y, Zhou L, Wang W, Huang W, Zhou B. In-hospital initiation of a PCSK9 inhibitor in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(10):e37416. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037416>.
29. Nasso G, Larosa C, Bartolomucci F, Brigiani MS, Contegiacomo G, Demola MA et al. Safety and Efficacy of PCSK9 Inhibitors in Patients with Acute Coronary Syndrome Who Underwent Coronary Artery Bypass Grafts: A Comparative Retrospective Analysis. *J Clin Med*. 2024;13(3):907. <https://doi.org/10.3390/jcm13030907>.
30. Musumeci G, Annibali G, Delnevo F. Acute coronary syndromes: hospital management of dyslipidaemia with proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors: time to act. *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Suppl B):B114–B118. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad086>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Некрасов, Ф.Н. Мурадова, Ф.Ю. Валикулова, О.В. Мельниченко, Т.А. Некрасова, Е.С. Кузякина, А.А. Моделкина, А.С. Щеткина, О.В. Руина, А.А. Пономарева
 Концепция и дизайн исследования – А.А. Некрасов, Ф.Н. Мурадова
 Написание текста – А.А. Некрасов, Ф.Н. Мурадова, Ф.Ю. Валикулова, О.В. Мельниченко, Т.А. Некрасова, Е.С. Кузякина, А.А. Моделкина, А.С. Щеткина, О.В. Руина, А.А. Пономарева
 Сбор и обработка материала – А.А. Некрасов, Ф.Н. Мурадова, Ф.Ю. Валикулова, О.В. Мельниченко, Т.А. Некрасова, Е.С. Кузякина, А.А. Моделкина, А.С. Щеткина, О.В. Руина, А.А. Пономарева
 Обзор литературы – А.А. Некрасов, Ф.Н. Мурадова, Ф.Ю. Валикулова, О.В. Мельниченко, Т.А. Некрасова, Е.С. Кузякина, А.А. Моделкина, А.С. Щеткина, О.В. Руина, А.А. Пономарева
 Анализ материала – А.А. Некрасов, Ф.Н. Мурадова, Ф.Ю. Валикулова, О.В. Мельниченко, Т.А. Некрасова, Е.С. Кузякина, А.А. Моделкина, А.С. Щеткина, О.В. Руина, А.А. Пономарева
 Статистическая обработка – А.А. Некрасов, Ф.Н. Мурадова, О.В. Руина, А.А. Пономарева
 Редактирование – А.А. Некрасов, Ф.Н. Мурадова, Ф.Ю. Валикулова, О.В. Мельниченко, Т.А. Некрасова, Е.С. Кузякина, А.А. Моделкина, А.С. Щеткина, О.В. Руина, А.А. Пономарева
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Некрасов, Ф.Н. Мурадова, Ф.Ю. Валикулова, О.В. Мельниченко, Т.А. Некрасова, Е.С. Кузякина, А.А. Моделкина, А.С. Щеткина, О.В. Руина, А.А. Пономарева

Contribution of authors:

Concept of the article – Aleksei A. Nekrasov, Fazliniso N. Muradova, Farogat Yu. Valikulova, Olesya V. Melnichenko, Tatiana A. Nekrasova, Elena S. Kuzyakina, Alexandra A. Modelkina, Anastasiia S. Shchetkina, Olga V. Ruina, Alyona A. Ponomaryova
 Study concept and design – Aleksei A. Nekrasov, Fazliniso N. Muradova
 Text development – Aleksei A. Nekrasov, Fazliniso N. Muradova, Farogat Yu. Valikulova, Olesya V. Melnichenko, Tatiana A. Nekrasova, Elena S. Kuzyakina, Alexandra A. Modelkina, Anastasiia S. Shchetkina, Olga V. Ruina, Alyona A. Ponomaryova
 Collection and processing of material – Aleksei A. Nekrasov, Fazliniso N. Muradova, Farogat Yu. Valikulova, Olesya V. Melnichenko, Tatiana A. Nekrasova, Elena S. Kuzyakina, Alexandra A. Modelkina, Anastasiia S. Shchetkina, Olga V. Ruina, Alyona A. Ponomaryova
 Literature review – Aleksei A. Nekrasov, Fazliniso N. Muradova, Farogat Yu. Valikulova, Olesya V. Melnichenko, Tatiana A. Nekrasova, Elena S. Kuzyakina, Alexandra A. Modelkina, Anastasiia S. Shchetkina, Olga V. Ruina, Alyona A. Ponomaryova
 Material analysis – Aleksei A. Nekrasov, Fazliniso N. Muradova, Farogat Yu. Valikulova, Olesya V. Melnichenko, Tatiana A. Nekrasova, Elena S. Kuzyakina, Alexandra A. Modelkina, Anastasiia S. Shchetkina, Olga V. Ruina, Alyona A. Ponomaryova
 Statistical processing – Aleksei A. Nekrasov, Fazliniso N. Muradova, Olga V. Ruina, Alyona A. Ponomaryova
 Editing – Aleksei A. Nekrasov, Fazliniso N. Muradova, Farogat Yu. Valikulova, Olesya V. Melnichenko, Tatiana A. Nekrasova, Elena S. Kuzyakina, Alexandra A. Modelkina, Anastasiia S. Shchetkina, Olga V. Ruina, Alyona A. Ponomaryova
 Approval of the final version of the article – Aleksei A. Nekrasov, Fazliniso N. Muradova, Farogat Yu. Valikulova, Olesya V. Melnichenko, Tatiana A. Nekrasova, Elena S. Kuzyakina, Alexandra A. Modelkina, Anastasiia S. Shchetkina, Olga V. Ruina, Alyona A. Ponomaryova

Информация об авторах:

Некрасов Алексей Анатольевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии имени А.И. Гефтера, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; врач-кардиолог областного кардиологического диспансера и ревматологического центра, Городская клиническая больница №5; 603005, Россия, Нижний Новгород, ул. Невзорова, д. 34; <https://orcid.org/0000-0003-3325-4405>; anekrassov@mail.ru

Мурадова Фазлинисо Нурмухамедовна, ассистент кафедры факультетской терапии имени А.И. Гефтера, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; врач-кардиолог приемного покоя терапевтического отделения, Городская клиническая больница №5; 603005, Россия, Нижний Новгород, ул. Невзорова, д. 34; <https://orcid.org/0000-0002-2723-8081>; mfazliniso@list.ru

Валикулова Фарогат Юсуфовна, к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; врач-кардиолог областного кардиологического диспансера и ревматологического центра, Городская клиническая больница №5; 603005, Россия, Нижний Новгород, ул. Невзорова, д. 34; <https://orcid.org/0000-0002-1264-2313>; mumtos1951@list.ru

Мельниченко Олеся Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени А.И. Гефтера, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0001-8560-023X>; olesmelni4@yandex.ru

Некрасова Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0002-3184-8931>; tatnekrasova@yandex.ru

Кузякина Елена Сергеевна, ассистент кафедры факультетской терапии имени А.И. Гефтера, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0009-0003-1700-6767>; Es-kuz@mail.ru

Моделкина Александра Алексеевна, студент, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0009-0009-2526-5391>; alexgudushina@gmail.com

Щеткина Анастасия Сергеевна, студент, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0009-0008-4656-9741>; alenasselezneva@yandex.ru

Руина Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0002-8328-7961>; olga-ru1@inbox.ru

Пonomарёва Алёна Анатольевна, к.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0009-0000-9636-413X>; Ponomaryova2004@mail.ru

Information about the authors:

Aleksei A. Nekrasov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after A.I. Gifter, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; Cardiologist of the Regional Clinical Hospital and the Regional Center, City Clinical Hospital No. 5; 34, Nevzorov St., Nizhny Novgorod, 603005, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3325-4405>; anekrassov@mail.ru

Fazliniso N. Muradova, Assistant of the Department of Faculty Therapy named after A.I. Gifter, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; Cardiologist of the Emergency Room of the Therapeutic Department, City Clinical Hospital No. 5; 34, Nevzorov St., Nizhny Novgorod, 603005, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2723-8081>; mfazliniso@list.ru

Farogat Yu. Valikulova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; Cardiologist of the Regional Clinical Hospital and the Regional Center, City Clinical Hospital No. 5; 34, Nevzorov St., Nizhny Novgorod, 603005, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1264-2313>; mumtos1951@list.ru

Olesya V. Melnichenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after A.I. Gifter, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8560-023X>; olesmelni4@yandex.ru

Tatiana A. Nekrasova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3184-8931>; tatnekrasova@yandex.ru

Elena S. Kuzyakina, Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy named after A.I. Gifter, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-1700-6767>; Es-kuz@mail.ru

Alexandra A. Modelkina, Student, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-2526-5391>; alexgudushina@gmail.com

Anastasiia S. Shchetkina, Student, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-4656-9741>; alenasselezneva@yandex.ru

Olga V. Ruina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8328-7961>; olga-ru1@inbox.ru

Allyona A. Ponomaryova, Cand. Sci. (Farm.), Associate Professor of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-9636-413X>; Ponomaryova2004@mail.ru