

© Коллектив авторов, 2022
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-32-40

ИНГИБИТОРЫ PCSK9: РОЛЬ В СНИЖЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

О. В. Маляревская, А. М. Намитоков, С. В. Кручинова, Е. Д. Космачева

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. С. В. Очаповского»,
Краснодар, Россия

В данном обзоре будет представлен разбор механизмов влияния PCSK9 на липидный обмен и его роль в развитии сердечно-сосудистой патологии, оценка эффективности и безопасности ингибиторов PCSK9, место ингибиторов PCSK9 в клинических рекомендациях Европейского, Российского кардиологического общества и Американской коллегии сердца.

Ключевые слова: PCSK9, эволокумаб, алирокумаб, рецептор-ЛПНП, липопротеин(а)

Для цитирования: Маляревская О. В., Намитоков А. М., Кручинова С. В., Космачева Е. Д. Ингибиторы PCSK9: роль в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):32-40. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-32-40.

Контактное лицо: Маляревская Ольга Владимировна, olga.malyarevskaya@mail.ru

PCSK9 INHIBITORS: ROLE IN REDUCING CARDIOVASCULAR DISEASES

O. V. Malyarevskaya, A. M. Namitokov, S. V. Kruchinova, E. D. Kosmacheva

S.V. Ochapovsky Scientific institution – Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia

This review will present an analysis of the mechanisms of PCSK9 influence on lipid metabolism and its role in the development of cardiovascular pathology, an assessment of the effectiveness and safety of PCSK9 inhibitors, the place of PCSK9 inhibitors in the clinical recommendations of the European, Russian Cardiological Society and the American College of the Heart.

Keywords: PCSK9, evolocumab, alirocumab, LDL receptor, lipoprotein(a)

For citation: Malyarevskaya O. V., Namitokov A. M., Kruchinova S. V., Kosmacheva E. D. PCSK9 inhibitors: role in reducing cardiovascular diseases. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):32-40. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-32-40.

Corresponding author: Olga V. Malyarevskaya, olga.malyarevskaya@mail.ru

Введение

Дислипидемия является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые занимают ведущее место по смертности и инвалидности во всем мире[1]. Клинические исследования, направленные на снижение уровня общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), показывают последовательную связь между снижением уровня ЛПНП и уменьшением ССЗ¹ [2,3,4,5,6,7,8,9]. Первой линией лечения дислипидемий яв-

ляются статины, которые снижают как уровень ЛПНП (на 30–40%), так и частоту сердечно-сосудистых событий при стандартных режимах дозирования. Однако в клинической практике примерно каждый четвертый пациент с гиперлипидемией не достигает целевых значений ЛПНП, ОХ на монотерапии статинами в максимальных дозировках, а также в комбинации с другим гиполипидемическим препаратом — эзетимибом.

Более глубокое понимание регуляции уровня ЛПНП привело к разработке таргетной терапии для снижения уровня ЛПНП с помощью новых механизмов, которые в настоящий момент активно внедряются в терапию дислипидемий.

¹ Cheung A. The CARE trial: Statins in coronary artery disease [Classics Series]. Available at: <https://www.2minutemedicine.com/the-care-trial-statins-in-coronary-artery-disease-classics-series/> Accessed on: April 30, 2022

Роль PCSK9 в метаболизме липидов и развитии сердечно-сосудистой патологии

Пропроотеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) — растворимая протеаза, которая была открыта в 2003 г. канадским ученым Seidah N. G. [10]. PCSK9 является частью семейства секреторных сериновых протеиназ, называемых пропротеиновыми конвертазами (PCs). Первоначально была названа «конвертаза-1, регулирующая апоптоз нейронов (NARC-1)» [11].

Основным источником PCSK9 являются гепатоциты, секретирующие его в кровоток. Однако и другие клетки организма могут продуцировать и секретировать PCSK9, например, клетки кишечника [12], поджелудочной железы [13], жировой ткани, почек и мозга. Известно, что биологические циклы циркуляции PCSK9 соответствуют суточным ритмам человека: концентрация протеазы повышается поздно ночью и снижается ближе к вечеру. Также уровень PCSK9 зависит от пола: женщины имеют более высокий показатель протеаз по сравнению с мужчинами [14], что позволяет предположить, что эстрогены участвуют в экспрессии и секреции PCSK9. Помимо пола, возраст, индекс массы тела (ИМТ), уровень общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ) в плазме крови, а также артериальное давление также влияют на концентрацию PCSK9 [10,15,16].

Наиболее известной и клинически значимой функцией PCSK9 является его воздействие на рецептор липопротеина низкой плотности (р-ЛПНП), с которым он связывается, способствуя его лизосомальной деградации. PCSK9 вырабатывается в эндоплазматическом ретикулеуме (ER) и имеет молекулярную массу 120 кДа. В ER протеаза секретируется как неактивный белок, который позже подвергается посттрансляционным изменениям с образованием зрелого белка массой 62 кДа [11,17].

PreProPCSK9 состоит из пяти сегментов [18]:

- 1) сигнальный пептид (аминокислоты 1–30);
- 2) N-концевой продомен (аминокислоты 31–152) [19];
- 3) PreProPCSK9 — каталитический домен, содержащий активные центры (аминокислоты 153–404);
- 4) C-концевой домен также известный как «шарнир» области (аминокислоты 405–454);
- 5) C-концевой CyScys-his-rich домен (аминокислоты 455–692) — небольшой пептид, который служит связующим звеном [20].

C-концевой домен далее может быть разделен на три модуля, а именно M1, M2 и M3. Известно, что M2-модуль играет решающую роль во внеклеточном связывании PCSK9-ЛПНП [11,21].

В норме ЛПНП связывается с р-ЛПНП на поверхности гепатоцита, опосредуя его клиренс эн-

доцитозом внутрь клетки. В присутствии PCSK9 р-ЛПНП подвергается деградации, что приводит к снижению рециркуляции рецептора и, следовательно, к повышению уровня ЛПНП в плазме крови. Эта лизосомальная деградация р-ЛПНП PCSK9 происходит по двум различным путям — внеклеточному и внутриклеточному [18].

Внеклеточное связывание PCSK9 с клеточной поверхностью р-ЛПНП является широко изученным процессом деградации р-ЛПНП: PreProPCSK9 — каталитический домен зрелого циркулирующего PCSK9 связывается с доменом эпидермального фактора роста А (EGF-A) р-ЛПНП, который непосредственно связывается с ЛПНП. Образованный комплекс PCSK9-р-ЛПНП+ЛПНП подвергается эндоцитозу через покрытые клатрином ямки и поглощается эндосомами или лизосомами в клетках, что приводит к разрушению как р-ЛПНП, так и PCSK9. Связывание PCSK9-р-ЛПНП зависит от концентрации кальция, изменения pH, поскольку кислотный pH эндосомы увеличивает сродство PCSK9 к р-ЛПНП [22,23].

Внутриклеточный путь взаимодействия PCSK9 с р-ЛПНП заключается в связывании каталитического домена PreProPCSK9 с EGF-A предшественником р-ЛПНП в ER, далее этот комплекс транспортируется в аппарат Гольджи, где происходит трансформирование комплекса в зрелый PCSK9 и непосредственно сам р-ЛПНП с помощью образования дополнительного солевого мостика [24]. Далее комплекс PCSK9 + р-ЛПНП высвобождается на поверхность гепатоцита, но деградирующая активность этого комплекса не критична для транспортировки ЛПНП из плазмы крови [22,25,23].

Образование комплекса PCSK9 с р-ЛПНП, играет важную роль в гомеостазе холестерина. Разрушение р-ЛПНП в результате связывания с PCSK9 и, следовательно, снижение количества рецептора на поверхности гепатоцита приводит к гиперлипидемии, которая связана с многочисленными сердечно-сосудистыми осложнениями [26].

Подтверждением важной роли PCSK9 в развитии гиперхолестеринемии и ССЗ является наличие наследственных мутаций PCSK9 по двум типам: gain-of-function (GOF) PCSK9, выявленные в 2005–2006 гг., в результате которых увеличивается экспрессия протеаз в плазму, повышая количество деградируемых р-ЛПНП, а также loss-of-function (LOF) PCSK9, которые препятствуют секреции протеазы в кровоток, тем самым обеспечивая защиту от сердечно-сосудистых осложнений [27,28,25].

Воздействие на PCSK9 с помощью моноклональных антител (mAb), а также малой интерферирующей РНК (siRNA) [29] стало дополнитель-

ной и перспективной терапией для лечения гиперлипидемии и регуляции уровня ЛПНП [30].

Ингибиторы PCSK9, эффективность и безопасность

Ингибирование PCSK9 является относительно новой стратегией в коррекции дислипидемий и предотвращении ССЗ. На данный момент существуют два mAb, нацеленных на PCSK9, — эволокумаб и алирокумаб, которые получили одобрение для лечения гиперхолестеринемии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией [31,32].

Эволокумаб

REPATNA, Amgen, Inc — человеческий моноклональный иммуноглобулин G2 (IgG2), который специфически связывается с PCSK9. Выпускается в виде раствора для инъекций в предварительно заполненном шприце-ручке 140 мг, вводится подкожно в брюшную стенку, бедро, плечо в дозе 140 мг каждые 2 недели (Q2W) или 420 мг раз в месяц (QM). Доза 420 мг вводится последовательно с интервалом 30 минут три предварительно заполненных шприц-ручек.

Эволокумаб был одобрен в Европейском Союзе (ЕС) в июле 2015 г. для применения в комбинации со статинами или с другими гиполипидемическими препаратами или в качестве монотерапии, у взрослых с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией, которые не могут достичь целевых показателей ЛПНП [33].

Эволокумаб также был одобрен для использования в ЕС у взрослых и подростков в возрасте ≥ 12 лет с гомозиготной гиперхолестеринемией в сочетании с другими гиполипидемическими препаратами [22].

В США эволокумаб был одобрен в августе 2015 г. для применения в группах с максимально переносимыми дозами статинов у взрослых с гетерозиготной гиперхолестеринемией или у пациентов с очень высоким риском ССЗ, которым требуется дополнительное снижение уровня ЛПНП, в качестве комбинации с другими препаратами, снижающими уровень ЛПНП (статины, эзетимиб, аферезом) [22].

Программа клинических исследований эволокумаба — PROFICIO, включающая более 35 тыс. пациентов.

III фазы исследований можно разделить на три группы:

- ЛПНП и параметры других компонентов липидного спектра;

- атеросклероз коронарных артерий (КА);
- риски ССЗ при вторичной профилактике.

В ходе исследования *LAPLACE* — 2 пациенты были рандомизированы в группы: эволокумаб (140 мг п/к Q2W) + статины и монотерапия статинами в максимальных дозировках, также группа статины + плацебо, отдельной группой была комбинация плацебо с эзетимибом (5%). В исследование включили 2067 пациента. Длительность — 12 недель. Итог: эволокумаб в комбинации со статинами дополнительно снижал ЛПНП на 66–75% по сравнению с монотерапией статинами либо комбинацией статины+эзетимиб. 94% пациентов, получавших комбинированную терапию с эволокумабом, достигали уровня ЛПНП < 1.8 ммоль/л [34].

В исследование *GAUSS* — 2 включали пациентов с непереносимостью статинов, которые были рандомизированы в группы: эволокумаб (140 мг п/к Q2W) или эзетимиб 10 мг per os, плацебо+эзетимиб. Участвовало 307 пациента. Длительность — 12 недель. Итог: назначение эволокумаба приводит к снижению уровня ЛПНП на 56%, в то время как монотерапия эзетимибом — только на 19% [35].

В исследование *RUTHERFORD* — 2 были включены пациенты с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией с подобранной гиполипидемической терапией (статины+эзетимиб/статины) + эволокумаб или плацебо. Длительность — 12 недель. Итог: добавление эволокумаба дополнительно снижает уровень ЛПНП на 60%, аров — до 59%, ТГ — до 30%, Lp(a) — до 36%, а также повышает уровень ЛПВП до 10% по сравнению с плацебо. 67% пациентов, получавших эволокумаб достигли целевого уровня ЛПНП < 1.8 ммоль/л [36].

Пациенты, включенные в исследование *OSLER-1* в течение года были рандомизированы на группы, получающие стандартную гиполипидемическую терапию или эволокумаб 420 мг Q4W. После 1-го года пациенты могли перейти на эволокумаб + гиполипидемическая терапия еще в течение 4 лет. 1255 пациента. Длительность — 5 лет. Итог: эволокумаб в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами устойчиво снижал средний уровень ЛПНП на 56–59% примерно через 4 года после рандомизации. Назначение эволокумаба на протяжении всего исследования показало эффективность, хорошую переносимость и безопасность препарата без обнаружения нейтрализующих антител [33,37].

В ходе исследования *GLAGOV* изучалось влияние эволокумаба на параметры регресса атеросклеротического поражения коронарных артерий. В начале и в конце исследования всем пациентам выполняли внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий. Пациенты получали базисную терапию статинами/

(статины+эзетимиб) + эволокумаб или плацебо. 968 пациента. Длительность — 76 недель. Итог: на фоне применения эволокумаба зафиксировано снижение относительного объема атеросклеротической бляшки на 1%, (общего объема) на 4,9 мм [38].

В исследовании *FOURIER* проводилось изучение сердечно-сосудистых исходов применения эволокумаба у пациентов с высоким риском ССЗ (ПИМ, ОНМК ишемической природы, симптоматический периферический атеросклероз в анамнезе) с ЛПНП >1.8 ммоль/л на фоне адекватной гиполипидемической терапии. Активная группа: пациенты, получавшие эволокумаб (140 мг п/к Q2W или 420 мг QM) + гиполипидемическая терапия. Группа контроля: пациенты, получавшие плацебо 1 раз в 2 нед. или 1 раз в мес. + гиполипидемическая терапия. Участвовало 27 500 пациента. Длительность — 2,2 года. В результате исследования были подтверждены высокая эффективность эволокумаба в снижении ЛПНП на 59% от исходных показателей, положительное влияние эволокумаба на исходы ССС (первая конечная точка — снижение СС событий на 15%, вторичная (ключевая) точка — на 20%, к концу исследования — снижение на 33%) [39].

Заслуживает внимания подисследование *EBBINGHAUS* в рамках исследования *FOURIER*, в ходе которого была проведена оценка влияния эволокумаба на нейрокогнитивные функции. Участвовало 1204 пациента. Длительность — 19 мес. В рандомизированном исследовании с участием пациентов, получавших эволокумаб или плацебо в дополнение к терапии статинами, не наблюдалось значимых различий между группами в когнитивных функциях в течение всего периода исследования [40].

Алирокумаб

PRALUENT, Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals, Inc. — это человеческое моноклональное антитело IgG1, которое связывается с PCSK9. Выпускается в виде раствора для п/к введения 75 мг/мл в предварительно заполненной шприц-ручке; раствор для п/к введения 150 мг/мл в предварительно заполненной шприц-ручке. Препарат вводят подкожно в брюшную стенку, бедро, плечо в дозе 75 мг, 150 мг, при назначении дозировки 300 мг препарат вводится в виде двух инъекций в разные места 150 мг [41].

В 2012 г. запущена исследовательская программа *ODYSSEY*, в которую вошло свыше 22 тыс. пациентов. Программа состоит из 14 клинических исследований, оценивающих эффективность алирокумаба, влияние его на прогноз

ССЗ как в монотерапии, так и в сочетании с другими гиполипидемическими препаратами.

В исследовании *ODYSSEY MONO* пациенты с первичной гиперхолестеринемией были рандомизированы на группы: алирокумаб 75/150 мг Q2W или эзетимибом 10 мг/сут. у пациентов, не принимавших статины минимум 4 недели. 103 пациента. Длительность — 24 недели. Итог: к 24-й неделе эффективность алирокумаба достоверно выше на 37%, чем у эзетимиба. У 58% пациентов из группы алирокумаба и у 3% из группы эзетимиба удалось достичь целевого уровня ЛПНП [42].

Пациенты, включенные в исследование *ODYSSEY COMBO I*, имели высокий сердечно-сосудистый риск с субоптимально контролируемой гиперхолестеринемией. В сравнительном аспекте оценивалась эффективность двух схем лечения:

1) комбинация алирокумаба (75 мг Q2W) в качестве дополнительной терапии к максимально переносимым дозам статинов;

2) комбинация статинов и плацебо Q2W.

Дозу алирокумаба увеличивали до 150 мг Q2W (также 1 мл) на 12-й неделе, если на 8-й неделе уровень ЛПНП составлял $\geq 1,8$ ммоль/л. Участвовало 316 пациентов. Длительность — 52 недели. Итог: на 24-й неделе снижение ЛПНП достигло на 48.2% от исходных значений у группы, получающей алирокумаб [43].

В исследовании *ODYSSEY COMBO II* проводили сравнение эффективности и безопасности алирокумаба, с эзетимибом в качестве дополнительной терапии к максимально переносимой дозе статинов у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с неадекватно контролируемой гиперхолестеринемией. Алирокумаб в дозе 75 мг Q2W (плюс пероральное плацебо) или пероральным эзетимибом в дозе 10 мг ежедневно (плюс подкожное плацебо) на фоне терапии статинами. Было включено 720 пациента. Длительность — 102 недели. Итог: на 24-й неделе среднее снижение уровня ХС ЛПНП по сравнению с исходным уровнем составило 50.6% для алирокумаба против 20,7% для эзетимиба. 77,0% пациентов с алирокумабом и 45,6% пациентов с эзетимибом достигли уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л. Средний достигнутый уровень ХС ЛПНП на 24-й неделе составил 1,3 ммоль/л при применении алирокумаба и 2,1 ммоль/л при применении эзетимиба и сохранялся до 52-й недели [44].

В ходе исследования *ODYSSEY FH I* проводилась оценка лечения алирокумабом 75 мг (возможно повышение титра до 150 мг) Q2W по сравнению с плацебо Q2W на максимально переносимой терапии статинами среди участников с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Участвовало 735 пациента. Длительность — 52

недели. Итог: от исходного уровня до 24 недель изменение уровня ЛПНП составило на 48,8% для алирокумаба по сравнению с 9,1% для плацебо. Доза алирокумаба была повышена у 43,4% участников. Это снижение сохранялось до 52 недель [45].

Результаты исследования *ODYSSEY FH II* показали, что от исходного уровня до 24 недель изменение уровня ХС ЛПНП составило на 48,7% для алирокумаба по сравнению с 2,8% для плацебо. Доза алирокумаба была повышена у 38,6% участников. Это снижение сохранялось до 52 недель [45].

Целью исследования *ODYSSEY HIGH FH* было изучение безопасности и эффективности алирокумаба по сравнению с плацебо у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (HeFH), получавших максимальные переносимые дозы статинов. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 либо самостоятельно назначенным алирокумабом 150 мг подкожно Q2W, либо соответствующим плацебо. 107 пациента. Длительность — 52 недели. Итог: алирокумаб достоверно снижал ЛПНП через 24 недели по сравнению с плацебо через 24 недели; процентное снижение от исходного уровня составило 45,7% против 6,6%. Пациенты в группе аликумаба чаще достигали целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л 57% против 11% [46].

В исследовании *ODYSSEY CHOICE I* участвовали пациенты с очень высоким сердечно-сосудистым риском, которые были рандомизированы на группы: алирокумаб в дозах 75 или 150 мг Q2W или 300 мг каждые 4 недели (Q4W) / плацебо у пациентов, получавших либо максимально переносимые дозы статинов, либо другую гиполипидемическую терапию. Длительность — 48 недель. Среднее снижение уровня ЛПНП от исходного уровня до 21–24 недели также было значительно выше при применении алирокумаба 300 мг Q4W по сравнению с плацебо у пациентов, не получавших (–56,9% против –1,6%) и получавших статины (–65,8% против –0,8%) [47].

В рамках исследования *ODYSSEY CHOICE II* оценивалось применение алирокумаба 150 мг Q4W (потенциальное увеличение до 150 мг Q2W) у пациентов с гиперхолестеринемией с непереносимостью статинов. Длительность — 24 недели. Алирокумаб продемонстрировал среднее снижение уровня ХС ЛПНП на 56,4% по сравнению с плацебо, достигнут целевой уровень ЛПНП у 63,9% пациентов, у 50% пациентов требовали увеличения дозы для достижения целевого уровня ЛПНП. Обеспечение постепенного снижения среднего уровня ХС ЛПНП на 20%. Побочные явления в целом были одинаковыми в исследуемых группах, за исключением реакций в месте инъекции [48].

В исследовании *ODYSSEY LONG TERM* участвовали пациенты с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией или высоким сердечно-сосудистым риском на максимально переносимой терапии статинами. Пациенты были рандомизированы на самостоятельное введение алирокумаба 150 мг Q2W по сравнению с плацебо Q2W. 2341 пациент. Длительность — 52 недели. Итог: на 24-й неделе исследования снижение ЛПНП составило 61% для алирокумаба по сравнению с 0,8% для плацебо. От исходного уровня до 78 недель снижение ЛПНП составило –52% для алирокумаба по сравнению с 3,6% для плацебо. Нежелательные явления, приводящие к прекращению приема препарата, имели место в 7,2% случаев в группе алирокумаба против 5,8% в группе плацебо. Сердечно-сосудистые события: смерть от ишемической болезни сердца, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия, требующая госпитализации на 78 недель (ретроспективный анализ): алирокумаб 1,7% и плацебо 3,3% [49].

Цель исследования *ODYSSEY ALTERNATIVE* — в изучении безопасности и эффективности ингибитора PCSK9 алирокумаба в сравнении с эзетимибом у пациентов с непереносимостью статинов и показаниями к применению статинов с показателем ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л (очень высокий риск) или $\geq 2,5$ ммоль/л (умеренный/высокий риск). Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1 алирокумаб 75 мг подкожно Q2W, эзетимиб 10 мг ежедневно либо аторвастатин 20 мг ежедневно. 314 пациентов. Длительность — 24 недели. Итог: к концу 24-й недели алирокумаб достоверно снижал уровень ЛПНП по сравнению с эзетимибом; % снижение составило 45% против 14,6%. Также наблюдалось значительное снижение апоВ (36,3% против 11,2%), и Лп(а) (25,9% против 7,3%). Мышечные побочные эффекты были ниже в группе алирокумаба (32,5%) по сравнению с группой эзетимиба (41,1%, $p = 0,096$) и аторвастатина (46%, $p = 0,042$). По анализу безопасности, ишемическая реваскуляризация (2,4% против 0,8% против 1,6%) и нефатальный инфаркт миокарда (0,8% против 0%) были численно выше в группе алирокумаба [50].

В исследовании *ODYSSEY OUTCOMES* добавление алирокумаба 75 мг Q2W, либо плацебо к максимально переносимым дозам статинов у пациентов, перенёсших ОКС от 1 до 12 месяцев назад. Включено 18 294 пациента. Длительность — 5 лет. Итог: в группе алирокумаба средний уровень ЛПНП через 48 месяцев после рандомизации составлял 1,7 ммоль/л, в группе плацебо — 2,7 ммоль/л. Первичное конечное событие произошло у 903 пациентов (9,5%) в группе алирокумаба и у 1052 пациентов (11,1%) в группе плацебо. Алирокумаб снижал общее количество не-

фатальных сердечно-сосудистых событий (отношение рисков — 0,87; 95%, доверительный интервал — 0,82–0,93) и летальность (отношение рисков — 0,83; 95%, доверительный интервал — 0,71–0,97) при наличии сильной связи между риском нефатальных событий и летальных исходов [51].

Цель исследования *ODYSSEY ESCAPE* — оценить эффективность лечения алирокумабом 150 мг Q2W по сравнению с плацебо у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, выполняющие процедуру афереза. 62 пациента, длительность — 18 недель. Итог: у пациентов, получавших алирокумаб, потребность в аферезе снизилась на 75% по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Аферез был прекращен у 63% пациентов [52].

В исследование *ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA* вошли данные о влиянии алирокумаба (75 мг Q2W с возможным увеличением до 150 мг Q2W на 12-й неделе) по сравнению со стандартной гиполипидемической терапией (статины, эзетимиб, фенофибрат или отсутствие дополнительной гиполипидемической терапии) на показатели ОХ, ЛПНП, липопротеина высокой плотности (ЛПВП), ТГ с исходным уровнем ТГ ≥ 200 мг/дЛ и ЛПВП <40 мг/дЛ. 413 пациентов. Длительность — 24 недели. Итог: алирокумаб значительно снизил ХС до 35,0%, апоВ — 34,7%, ЛПНП — 47,3% и Lp(a) — 29,9%. Максимальный уровень снижения ТГ был в группе комбинации алирокумаба и фенофибрата. Алирокумаб увеличил ЛПВП по сравнению с обычным лечением на 7,9%. Кроме того, не наблюдалось клинически значимого влияния алирокумаба на изменение гликемических показателей или применение антигипергликемических средств [53].

Место ингибиторов PCSK9 в клинических рекомендациях по лечению дислипидемий

В рамках рекомендаций Российского кардиологического общества по лечению стабильной ишемической болезни сердца от 2020 г., острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST от 2020 г., острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST от 2020 г. первой линией гиполипидемической терапии являются статины вне зависимости от исходного уровня ЛПНП в крови, рекомендуемый уровень ЛПНП $<1,4$ ммоль/л, при недостижении целевого уровня на максимальных дозировках статинов необходимо к терапии добавить эзетимиб. Ингибиторы PCSK9 являются препаратами дополнительной терапии в сочетании со статинами и эзетимибом или при непереносимости статинов (УУР I; УДД С). Если на фоне терапии статинов в максимальных дозировках уровень ЛПНП остае-

ся $>2,5$ ммоль/л, можно рассмотреть добавление алирокумаба или эволокумаба без предварительного применения эзетимиба (УУР I; УДД С). В рекомендациях по семейной гиперхолестеринемии от 2018 г. целевым уровнем ЛПНП у пациентов, не имеющих в анамнезе ССЗ, является $<2,5$ ммоль/л и $<1,5$ ммоль/л при наличии ССЗ, назначение ингибитора PCSK9 рекомендуется при максимально подобранного гиполипидемической терапии с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (УУР I; УДД С). Назначение ингибитора PCSK9 у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией старше 12 лет, не получавших аферез липопротеидов, а также в соответствии с графиком афереза, необходимо в случае недостижения целевого уровня ЛПНП на максимально подобранной гиполипидемической терапии (УУР I; УДД С) [54].

В рамках рекомендаций Европейского кардиологического общества по лечению дислипидемий от 2019 г. назначение ингибиторов PCSK9 у пациентов очень высоким риском, но без СГХС, если на фоне приема максимальных доз статинов в сочетании с эзетимибом недостигнуты целевые показатели ЛПНП $<1,8$ ммоль/л и $<1,4$ ммоль/л. (УУР IIb; УДД С).

У пациентов с семейной гиперхолестеринемией назначение гиполипидемической терапии необходимо сразу после постановки диагноза, целевыми цифрами снижения ЛПНП на $>50\%$ от исходных показателей и уровень ЛПНП $>1,8$ ммоль/л. Ингибиторы PCSK9 являются препаратами дополнительной линии терапии к максимальным переносимым дозам статинов и эзетимиба (КР I; УД С).

У пациентов с непереносимостью статинов, ингибитор PCSK9 может быть назначен к эзетимибу (КР IIb; УД С) [55].

По данным Guidelines Американской коллегии кардиологов от 2018 г., добавление ингибиторов PCSK9 также является дополнительной терапией при недостижении целевых значений ЛПНП $<1,8$ ммоль/л у пациентов с очень высоким риском ССЗ, принимающих максимальные дозировки статинов и эзетимиб или комбинацию эзетимиба с ингибиторами PCSK9 при непереносимости статинов (КР IIa; УД А) [56].

Выводы

Открытие PCSK9 способствовало развитию новой эры возможностей влияния на обмен холестерина и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Фундаментальные биологические открытия дали начало гораздо более четкому представлению о метаболизме липидов в организме. В результате разбора эффектов, оказыва-

емых PCSK9, появились препараты в форме моноклональных антител, которые могут его ингибировать.

Данные исследовательских программ ODYSSEY для алирокумаба, PROFICIO — для эволокумаба показали, что данные mAb могут служить успешной альтернативой дорогостоящим экстракорпоральным методам лечения гиперхолестеринемии, также они эффективны в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с другими гиполипидемическими препаратами у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, с семейной гиперхолестеринемией, снижая уровень ЛПНП, способствуют регрессу и стабилизации атеросклеротической бляшки, улучшают прогноз ССЗ. Побочные эффекты, осложнения и отдаленные результаты, образование нейтрализующих антител на фоне долгосрочного лечения человеческими моноклональными антителами эволокумабом и алирокумабом пока неизвестны. Клинически значимые различия в фармакодинамических эффектах на ЛПНП не наблюдались у взрослых пациентов с легкой/умеренной печёночной недостаточности, нарушения функции почек, массы тела, расы, пола или возраста.

В клинических рекомендациях Российского и Европейского кардиологического общества, а также в рекомендациях Американской коллегии сердца ингибиторы PCSK9 являются препаратами дополнительной гиполипидемической терапии при недостижении целевых показателей ЛПНП у пациентов высокого риска <1.8 ммоль/л и очень высокого риска <1.4 ммоль/л, снижении ЛПНП >50% от исходных значений на максимальной терапии статинами и эзетимибом, а также при непереносимости статинов.

Распоряжением правительства РФ от 12.10.2019 №2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 г.» пунктом С10АХ алирокумаб и эволо-

кумаб внесены в перечень жизненно необходимых лекарственных препаратов, перечень обновлен 1 января 2021 г.²

Алирокумаб и эволокумаб, согласно Распоряжению Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. № 2738-р, пункт С10АХ, входят в перечень препаратов, назначаемых по решению врачебной комиссии в медицинских организациях согласно приложению №2³.

С учётом перспективы того, что ингибиторы PCSK9 радикально изменяют подходы к профилактике и лечению ССЗ, необходима согласованная работа всех сторон (учёные, клиницисты, руководящие комитеты, группы защиты пациентов) для того, чтобы обеспечить надлежащую оценку, одобрение, распределение и внедрение терапии, нацеленной на PCSK9.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

² Распоряжение Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. № 2738-р Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2019 год, перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, перечня лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи 11 декабря 2018

³ Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2021 год Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год» с изменениями внесенными распоряжением Правительства РФ от 3 ноября 2020 г. № 3073-р вступающими в силу с 1 января 2021 года

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
2. Kashef MA, Giugliano G. Legacy effect of statins: 20-year follow up of the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Glob Cardiol Sci Pract*. 2016;2016(4):e201635. DOI: 10.21542/gcsp.2016.35.
3. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(9):1071-80. DOI: 10.1001/jama.291.9.1071.
4. Gibson CM, Pride YB, Hochberg CP, Sloan S, Sabatine MS, Cannon CP, et al. Effect of intensive statin therapy on clinical outcomes among patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. PCI-PROVE IT: A PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(24):2290-5. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.010.
5. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-35. DOI: 10.1056/NEJMoa050461.
6. Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus. *Clin Lipidol*. 2011;6(1):9-20. DOI: 10.2217/clp.10.84.

7. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg*. 2007;45(4):645-654; discussion 653-4. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.054.
8. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-9. PMID: 7968073.
9. Mora S, Ridker PM. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)--can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol*. 2006;97(2A):33A-41A. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.11.014.
10. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res*. 2014;114(6):1022-36. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301621.
11. Sundararaman SS, Döring Y, van der Vorst EPC. PCSK9: A Multi-Faceted Protein That Is Involved in Cardiovascular Biology. *Biomedicines*. 2021;9(7):793. DOI: 10.3390/biomedicines9070793.
12. Leblond F, Seidah NG, Précourt LP, Delvin E, Dominguez M, Levy E. Regulation of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(4):G805-15. DOI: 10.1152/ajpgi.90424.2008.
13. Langhi C, Le May C, Gmyr V, Vandewalle B, Kerr-Conte J, Krempf M, et al. PCSK9 is expressed in pancreatic delta-cells and does not alter insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;390(4):1288-93. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.10.138.
14. Ferri N, Ruscica M, Coggi D, Bonomi A, Amato M, Frigerio B, et al. Sex-specific predictors of PCSK9 levels in a European population: The IMPROVE study. *Atherosclerosis*. 2020;309:39-46. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.014.
15. Kim EJ, Wierzbicki AS. The history of proprotein convertase subtilisin kexin-9 inhibitors and their role in the treatment of cardiovascular disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:2040622320924569. DOI: 10.1177/2040622320924569.
16. Бенимецкая К.С., Ячменева М.П., Астраков С.В., Щербак-кова Л.В., Денисова Д.В., Рагино Ю.И., и др. Связь про-протеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) с уровнем артериального давления и статусом курения. *Инновационная медицина Кубани*. 2019;(1):20-27. eLIBRARY ID: 39220180
17. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009;50 Suppl(Suppl):S172-7. DOI: 10.1194/jlr.R800091-JLR200.
18. Shapiro MD, Tavori H, Fazio S. PCSK9: From Basic Science Discoveries to Clinical Trials. *Circ Res*. 2018;122(10):1420-1438. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311227.
19. Rudenko G, Henry L, Henderson K, Ichtchenko K, Brown MS, Goldstein JL, et al. Structure of the LDL receptor extracellular domain at endosomal pH. *Science*. 2002;298(5602):2353-8. DOI: 10.1126/science.1078124.
20. Wiciński M, Żak J, Malinowski B, Popek G, Grześ G. PCSK9 signaling pathways and their potential importance in clinical practice. *EPMA J*. 2017;8(4):391-402. DOI: 10.1007/s13167-017-0106-6.
21. Saavedra YG, Day R, Seidah NG. The M2 module of the Cys-His-rich domain (CHRD) of PCSK9 protein is needed for the extracellular low-density lipoprotein receptor (LDLR) degradation pathway. *J Biol Chem*. 2012;287(52):43492-501. DOI: 10.1074/jbc.M112.394023.
22. Kasichayanula S, Grover A, Emery MG, Gibbs MA, Somaratne R, Wasserman SM, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab, a PCSK9 Inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(7):769-779. DOI: 10.1007/s40262-017-0620-7.
23. Mousavi SA, Berge KE, Berg T, Leren TP. Affinity and kinetics of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 binding to low-density lipoprotein receptors on HepG2 cells. *FEBS J*. 2011;278(16):2938-50. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08219.x.
24. Strøm TB, Tveten K, Leren TP. PCSK9 acts as a chaperone for the LDL receptor in the endoplasmic reticulum. *Biochem J*. 2014;457(1):99-105. DOI: 10.1042/BJ20130930.
25. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci*. 2007;32(2):71-7. DOI: 10.1016/j.tibs.2006.12.008.
26. Brown MS, Goldstein JL. Cholesterol feedback: from Schoenheimer's bottle to Scap's MELADL. *J Lipid Res*. 2009;50 Suppl(Suppl):S15-27. DOI: 10.1194/jlr.R800054-JLR200.
27. Poirier S, Hamouda HA, Villeneuve L, Demers A, Mayer G. Trafficking Dynamics of PCSK9-Induced LDLR Degradation: Focus on Human PCSK9 Mutations and C-Terminal Domain. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157230. DOI: 10.1371/journal.pone.0157230.
28. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet*. 2006;79(3):514-23. DOI: 10.1086/507488.
29. Bernards R. Exploring the uses of RNAi--gene knockdown and the Nobel Prize. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2391-3. DOI: 10.1056/NEJMp068242.
30. Chan JC, Piper DE, Cao Q, Liu D, King C, Wang W, et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(24):9820-5. DOI: 10.1073/pnas.0903849106.
31. Ito MK, Santos RD. PCSK9 Inhibition With Monoclonal Antibodies: Modern Management of Hypercholesterolemia. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(1):7-32. DOI: 10.1002/jcph.766.
32. Lepor NE, Kereiakes DJ. The PCSK9 Inhibitors: A Novel Therapeutic Target Enters Clinical Practice. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8(9):483-9. PMID: 26834934; PMCID: PMC4719137.
33. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, 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.
34. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(18):1870-82. DOI: 10.1001/jama.2014.4030.
35. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, 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.
36. Hassan M, Yacoub M. GAUSS-2, RUTHERFORD-2, LAPLACE-2, DESCARTES, and TESLA Part B: PCSK9 inhibitors gain momentum. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;2014(4):360-6. DOI: 10.5339/gcsp.2014.49.

37. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Ruzza A, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Evolocumab in Patients With Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(17):2132-2146. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1024.
38. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, 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.
39. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1962-1971. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32290-0.
40. Giugliano RP, 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.
41. European Medicines Agency Science Medicines Health. *Assessment report. Praluent*. 2015.
42. Roth EM, McKenney JM. ODYSSEY MONO: effect of alirocumab 75 mg subcutaneously every 2 weeks as monotherapy versus ezetimibe over 24 weeks. *Future Cardiol*. 2015;11(1):27-37. DOI: 10.2217/fca.14.82.
43. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J*. 2015;169(6):906-915.e13. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.03.004.
44. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1186-94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv028.
45. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015;36(43):2996-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv370.
46. Bhatt DL. *ODYSSEY HIGH FH*. American College of Cardiology; 2014.
47. Roth EM, Kastelein JJP, Cannon CP, Farnier M, McKenney JM, DiCioccio AT, et al. Pharmacodynamic relationship between PCSK9, alirocumab, and LDL-C lowering in the ODYSSEY CHOICE I trial. *J Clin Lipidol*. 2020;14(5):707-719. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.07.009.
48. Stroes E, Guyton JR, Lepor N, Civeira F, Gaudet D, Watts GF, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab 150 mg Every 4 Weeks in Patients With Hypercholesterolemia Not on Statin Therapy: The ODYSSEY CHOICE II Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9):e003421. DOI: 10.1161/JAHA.116.003421.
49. Kastelein JP, Bavry AA, Eagle KA. *ODYSSEY LONG TERM*. American College of Cardiology; 2015.
50. Kumbhani DJ, Bhatt DL. *ODYSSEY ALTERNATIVE*: 17.11.2014. American College of Cardiology; 2014.
51. Szarek M, White HD, Schwartz GG, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(4):387-396. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.039.
52. Bavry AA, Bhatt DL. *ODYSSEY ESCAPE*. American College of Cardiology; 2016.
53. Colhoun HM, Leiter LA, Müller-Wieland D, Cariou B, Ray KK, Tinahones FJ, et al. Effect of alirocumab on individuals with type 2 diabetes, high triglycerides, and low high-density lipoprotein cholesterol. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):14. DOI: 10.1186/s12933-020-0991-1.
54. *Клинические рекомендации «Семейная гиперхолестеринемия»*. Москва; 2018.
55. Mach F, Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., et al. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3826. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3826
56. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, 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.

Информация об авторах

Ольга Владимировна Маляревская, кардиолог кардиологического отделения №1, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. С. В. Очаповского», Краснодар, Россия. ORCID 0000-0003-1522-1466.

Алим Муратович Намитоков, к. м. н., заведующий отделением экстренной кардиологии №2, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. С. В. Очаповского», Краснодар, Россия. ORCID 0000-0002-5866-506X.

София Владимировна Кручинова, кардиолог кардиологического отделения №1, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. С. В. Очаповского», Краснодар, Россия. ORCID 0000-0002-7538-0437.

Елена Дмитриевна Космачева, д. м. н., проф., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. С. В. Очаповского», Краснодар, Россия. ORCID 0000-0001-8600-0199

Information about the authors

Olga V. Malyarevskaya, cardiologist of the Department of Emergency Cardiology № 1, S. V. Ochapovsky Scientific institution – Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0003-1522-1466.

Alim M. Namitokov, PhD, Head of the Department of Emergency Cardiology № 2, S. V. Ochapovsky Scientific institution – Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0002-5866-506X.

Sofia V. Kruchinova, cardiologist of the Department of Emergency Cardiology № 1, S. V. Ochapovsky Scientific institution – Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0002-7538-0437.

Elena D. Kosmacheva, M.D, Deputy Chief Physician for Medical Care, S. V. Ochapovsky Scientific institution – Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0001-8600-0199

Получено / Received: 13.02.2022

Принято к печати / Accepted: 25.05.2022