

Оценка мирового и национального рынка гиполипидемических средств: ретроспектива и инновации

А.В. Лохмачева, С.Г. Фоминых, Л.В. Трубина, И.Э. Сихвардт

Омский государственный медицинский университет Минздрава России
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12

Резюме

Гиполипидемическая терапия является одним из важнейших аспектов в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые по-прежнему лидируют среди причин смертности взрослого населения. За последние 10 лет в обращении появились принципиально новые гиполипидемические средства, такие как алипогенол типарвовек, мипомерсен, ломитапид, эволокумаб, алирокумаб, бемпедоевая кислота, инклисиран, эвинакумаб, воланесорсен. С целью актуализации информации по эффективности и безопасности применения гиполипидемических препаратов, их потребления на фармацевтическом рынке в ретроспективе и в настоящее время нами проведен систематический поиск в научных базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov, Кокрейновской библиотеки, Государственного реестра лекарственных средств за период с 1980 по 2023 г. Статины остаются главными препаратами выбора для регулярного применения при нарушении липидного обмена. Фибраты являются препаратами выбора у больных с редко встречающимися формами гиперлипидемии в сочетании с высоким уровнем триглицеридов. Охарактеризована группа других гиполипидемических средств с позиции механизмов действия, показаний к применению, наличия регистрационных удостоверений в РФ и мире. Возрастающий интерес к эзетимибу на российском фармацевтическом рынке подтверждается высоким ростом доли локальных компаний в его производстве в рамках стратегии импортозамещения. Установлено, что в составе комбинированной терапии препарат вызывает нежелательные эффекты с малой долей вероятности. Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) открывают новые возможности для лечения пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Ломитапид не зарегистрирован в РФ, однако с декабря 2021 г. внесен в перечень лекарственных препаратов, закупаемых фондом «Круг добра» для оказания помощи детям с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. В России с 2022 г. разрешен к применению инклисиран – препарат, ингибирующий синтез PCSK9 с помощью РНК-интерференции, безопасный у пациентов с гиперлипидемией и с непереносимостью статинов. Таким образом, в XXI в. в группе гиполипидемических средств появились принципиально новые позиции, являющиеся примерами биотехнологических и генотерапевтических лекарственных препаратов.

Ключевые слова: гиполипидемические средства, гиперхолестеринемия, статины, фибраты, эзетимиб, ломитапид, эволокумаб, алирокумаб, инклисиран.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Лохмачева А.В., e-mail: asaltuk@mail.ru

Для цитирования: Лохмачева А.В., Фоминых С.Г., Трубина Л.В., Сихвардт И.Э. Оценка мирового и национального рынка гиполипидемических средств: ретроспектива и инновации. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(4):23–43. doi: 10.18699/SSMJ20230403

Assessment of the global and national market for lipid modifying agents: retrospective and innovation

A.V. Lokhacheva, S.G. Fominykh, L.V. Trubina, I.E. Sikhvardt

Omsk State Medical University of Minzdrav of Russia
644099, Omsk, Lenina st., 12

Abstract

Lipid-lowering therapy is one of the most important aspects in the treatment of patients with cardiovascular disease, which is still the leading cause of death in the adult population. Over the past 10 years, fundamentally new lipid-lowering drugs have appeared such as alipogene tiparvovec, mipomersen, lomitapide, evolocumab, alirocumab, bempedoic acid, inclisiran, evinacumab, volanesorsen. In order to update information on the effectiveness and safety of the use of lipid-lowering drugs, their consumption in the pharmaceutical market in retrospect and at the present time, a systematic search was carried out in the scientific databases eLIBRARY.RU, PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov, the Cochrane Library, Russian State Register of Medicines from 1980 to 2023. Statins remain the main drugs of choice for regular use in violation of lipid metabolism. Fibrates are the drugs of choice in patients with rare forms of hyperlipidemia associated with high triglyceride level. A group of other lipid-lowering drugs has been characterized from the point of view of the mechanisms of action, indications for use, and the availability of registration certificates in the Russian Federation and in the world. The growing interest in ezetimibe in the Russian pharmaceutical market is confirmed by the high growth in the share of local companies in its production as part of the import substitution strategy. It has been established that the drug causes undesirable effects with a small degree of probability as part of combination therapy. Inhibitors of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) open up new possibilities for the treatment of patients at very high risk of cardiovascular disease. Lomitapide is not registered in the Russian Federation, but since December 2021 it has been included in the list of medicines purchased by the Krug Dobra Foundation to help children with homozygous familial hypercholesterolemia. Since 2022, inclisiran, a drug inhibiting synthesis of PCSK9 with RNA interference, has been approved for use in Russia and is safe in patients with hyperlipidemia and statin intolerance. Thus, in the 21st century, fundamentally new positions have appeared in the group of lipid-lowering drugs, which are examples of biotechnological and gene therapy drugs.

Key words: lipid-lowering agents, hypercholesterolemia, statins, fibrates, ezetimibe, lomitapide, evolocumab, alirocumab, inclisiran.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Lokhmacheva A.V., e-mail: asaltuk@mail.ru

Citation: Lokhmacheva A.V., Fominykh S.G., Trubina L.V., Sikhvardt I.E. Assessment of the global and national market for lipid modifying agents: retrospective and innovation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):23–43. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230403

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди причин смертности взрослого населения как в мире, так и в России [1–3]. Установлено, что главным патогенетическим фактором развития и прогрессирования ССЗ является атеросклероз, на долю которого приходится 50 % всех смертельных случаев у лиц в возрасте 35–65 лет [4]. Липопротеидная теория предполагает, что механизм возникновения атеросклероза заключается в нарушении липидного обмена, которое приводит к очаговому отложению липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности во внутренней оболочке сосуда. Иницирующим моментом при этом служит нерегулируемый захват липидов неповрежденным эпителием [5, 6]. В то же время теория реакции на повреждение свидетельствует о том, что в качестве запускающего фактора выступает повреждение сосудов, которое может быть вызвано гиперлипидемией и гипертриглицеридемией [6, 7]. Результатом данных процессов и в том, и в другом случае является возникновение бляшки, суживающей просвет артерии, что, в свою очередь, приводит к недостаточности кро-

воснабжения органов и, как следствие, развитию инвалидизирующих заболеваний: ИБС, инфарктов, инсультов, облитерирующего поражения нижних конечностей [8]. В связи с вышеизложенным, применение гиполипидемической терапии является одним из важнейших аспектов в лечении пациентов с ССЗ [9, 10]. В соответствии с Международной анатомо-терапевтической-химической (АТХ) классификацией, принятой ВОЗ, гиполипидемические лекарственные средства представлены следующими группами: ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, фибраты, препараты, связывающие желчные кислоты, никотиновая кислота и ее производные, а также разнообразная по механизмам действия группа других гиполипидемических средств (табл. 1).

Ввиду многочисленности гиполипидемических лекарственных средств выбор конкретного препарата при определении тактики лечения может быть затруднен, поэтому целью данной статьи явилась актуализация информации по эффективности и безопасности применения препаратов основных групп гиполипидемических средств, их потребление на фармацевтическом рынке в ретроспективе и в настоящем времени. Выпол-

Таблица 1. АТХ-классификация группы C10A «гиполипидемические средства»**Table 1.** ATC classification of group C10A lipid-lowering agents

АТХ-код	Наименование действующего вещества или их комбинации
C10AA	Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы
C10AB	Фибраты
C10AC	Препараты, связывающие желчные кислоты
C10AD	Никотиновая кислота и ее производные
C10AX	Другие гиполипидемические препараты

нен систематический поиск в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov, Кокрейновской библиотеки, Государственного реестра лекарственных средств за период с 1980 по 2023 г. Библиография оригинальных статей проверялась вручную.

Результаты и их обсуждение

Эффективность и безопасность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы

Группа ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) является наиболее изученной, представлена статинами: симвастатином, ловастатином, правастатином, флувастатином, аторвастатином, розувастатином и питавастатином. В ходе многочисленных рандомизированных клинических испытаний (РКИ) доказана их способность снижать смертность от ССЗ [2, 3]. Механизм действия статинов состоит в уменьшении синтеза холестерина (ХС) в печени путем конкурентного блокирования ГМГ-КоА-редуктазы. Снижение концентрации ХС внутри клетки способствует повышению экспрессии рецепторов ЛПНП на поверхности печеночных клеток и снижению концентрации циркулирующих ЛПНП. В крупных РКИ установлено, что препараты этого класса замедляют прогрессирование и даже вызывают регресс атеросклероза по данным визуализирующих методов, что приводит к нормализации просвета артерии и восстановлению кровотока, а также обеспечивают повышение толерантности сердца к ишемии [11–13].

В соответствии с Российскими рекомендациями VII пересмотра по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, аторвастатин и розувастатин относят к статинам высокой интенсивности, при этом данные лекарственные средства наиболее эффективны в диапазоне 40–80 и

20–40 мг соответственно. Обладая выраженным потенциалом гиполипидемического действия, розувастатин и аторвастатин дают возможность для маневра с использованием различных доз, обеспечивая быстрое достижение целевого уровня липидов [14–16].

Масштабные клинические исследования показали, что по степени снижения концентрации ЛПНП розувастатин превосходит другие статины, его прием способствует увеличению числа больных, достигающих целевых показателей. Данные исследования ORION свидетельствуют о способности розувастатина уменьшать количество бляшек в сонных артериях более чем на 40 %, результаты исследования COSMOS указывают на регресс атеросклероза в коронарных и мозговых артериях. Использование розувастатина в среднетерапевтической дозировке (10 мг/сут) может обеспечить снижение уровня ЛПНП на 40–50 % от исходного [14, 16]. В ходе прямого сравнения розувастатина и аторвастатина в исследовании STELLAR продемонстрировано, что применение розувастатина в дозе 10–40 мг приводит к уменьшению содержания ХС ЛПНП на 46–55 %, а аторвастатина в дозе 10–80 мг – на 37–51 %, при этом целевой уровень липидов достигался в 82–89 и в 69–85 % случаев соответственно [17]. В исследовании METEOR изучен эффект розувастатина в дозе 40 мг в отношении атеросклероза сонных артерий. У 984 пациентов без ИБС через 2 года выявлена регрессия атером (статистически значимое уменьшение максимальной толщины комплекса «интима-медиа», $p < 0,001$). Полученные результаты связывали со снижением концентрации ХС ЛПНП почти на 49 % [18].

На сегодняшний день не установлен уровень ЛПНП, ниже которого клиническая польза исчезает или появляются признаки вреда, что подтверждает правильность установки на максимально возможное уменьшение величины данного показателя. Отправной точкой в назначении терапии является оценка риска развития ССЗ и их осложнений у конкретного пациента [19, 20]. В XXI в. было много попыток проанализировать пользу от снижения содержания ХС ЛПНП. Согласно данным метаанализа, объединяющего результаты 27 РКИ с участием 174 149 пациентов, при использовании стандартных схем терапии статинами уменьшение уровня ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л приводит к снижению на 22,5 % таких осложнений, как нефатальный инфаркт миокарда, коронарная смерть, ишемический инсульт, коронарная реваскуляция у пациентов с пятилетним риском [3, 11, 12].

Выраженность липидснижающего действия и частота развития нежелательных эффектов у

пациентов различаются. Последние могут проявляться в виде повышения активности трансаминаз, возникновения миопатии (вплоть до рабдомиолиза), нарушения углеводного обмена и развития почечной недостаточности [17, 21]. Увеличение активности печеночных ферментов, определение которой используют для оценки функциональных нарушений печени, наблюдается у 0,5–2 % пациентов и носит дозозависимый характер. При этом повышение является умеренным, так как не превышает границы нормы в 3 раза и не служит проявлением истинной гепатотоксичности или нарушения функции печени. Развитие печеночной недостаточности при применении данных препаратов является крайне редким явлением [17, 22]. Жалобы на миалгию, при которой не наблюдается увеличения активности креатинфосфокиназы, по результатам различных исследований возникают не более чем в 5 % случаев, прекращаются при отмене статинов и возвращаются при возобновлении терапии [15, 23, 24]. Одним из самых тяжелых нежелательных эффектов является рабдомиолиз, характеризующийся сильной мышечной болью, мышечным некрозом (повышение активности креатинфосфокиназы в 10 раз и более) и миоглобинурией, что приводит к почечной недостаточности и летальному исходу. Частота рабдомиолиза составляет 1–3 случая на 100 000 пациенто-лет (один пациент, принимающий препарат постоянно в течение одного года) [15, 23, 25].

Высокий профиль безопасности розувастатина связывают с особенностями его фармакокинетики, поскольку препарат лишь на 10 % подвергается метаболизму изоферментом CYP2C9 системы цитохрома P450, основная же активность обусловлена действием розувастатина в неизменном виде. Низкий риск неблагоприятных лекарственных взаимодействий при приеме розувастатина связывают с тем, что CYP2C9 участвует в метаболизме других лекарственных средств в меньшей степени. Так, в Рекомендациях Европейского кардиологического общества по дислипидемиям 2019 г. отмечено, что использование препарата в максимальной терапевтической дозировке не вызвало ни одного клинически значимого случая гепатотоксичности, миопатии или рабдомиолиза [18].

Риск нарушения углеводного обмена, в частности возникновение сахарного диабета 2 типа, оценить достаточно сложно в связи с наличием других предрасполагающих факторов (избыточная масса и инсулинорезистентность). Есть предположение, что при длительном приеме статинов возрастает риск метаболических нарушений [15, 23, 24]. Возможно, что развитие сахарного диа-

бета при этом отражает существование имевшихся ранее предикторов: появления нарушения метаболизма глюкозы, таких как ожирение, в том числе висцеральное, гиповитаминоз витамина D₃, дисфункция щитовидной железы, нарушение функции коры надпочечников и некоторые другие факторы, приводящие к развитию инсулинорезистентности у пациентов с атеросклерозом.

Во всех работах с применением статинов и оценкой клиренса креатинина установлено, что препараты не влияют на функциональное состояние почек. Вместе с тем описаны случаи возникновения протеинурии, которая, вероятно, связана со снижением канальцевой реабсорбции, а не с клубочковой дисфункцией. Частота протеинурии на фоне статинотерапии достаточно низкая. На сегодняшний день лечение статинами является элементом нефропротективной стратегии, призванной замедлить прогрессирование хронической болезни почек, предупреждая или надолго отодвигая развитие почечной недостаточности [15].

Таким образом, в настоящее время статины являются препаратами выбора для профилактики и лечения вызванных атеросклерозом ССЗ и их осложнений при условии правильного назначения и регулярного применения. Существенным ограничением применения в рамках ОМС является отсутствие розувастатина в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), в который включены лишь аторвастатин и симвастатин [26]. С 2021 г. в РФ государственная регистрация флувастатина отменена.

Обзор ежегодных отчетов компании DSM Group [27], специализирующейся на анализе продаж фармацевтической продукции и аптечных товаров по всем сегментам рынка, за период с 2003 по 2023 г. показал, что в РФ среди гипополипидемических средств лидером является аторвастатин. Впервые аторвастатин вошел в рейтинг продаж по международным непатентованным наименованиям (МНН), включенным в перечень ЖНВЛП, в 2012 г. под номером 15, обеспечив 1,55 % от продаж ЖНВЛП; лидером в группе являлся бренд торвакард компании Zentiva. В 2013 г. аторвастатин поднялся на пять позиций, заняв 10-е место (1,6 % рынка продаж среди ЖНВЛП), лидерство внутри МНН перешло оригинальному бренду липримар от Pfizer. В 2014 г. рост продолжился, в результате аторвастатин обеспечил себе 8-е место (1,6 % рынка) с брендом липримар во главе. В 2015 г. аторвастатин по-прежнему удерживал 8-ю позицию (1,6 % рынка ЖНВЛП), однако оригинальный липримар уступил европейскому дженерику аторис (KRKA). За 2016 г. данные отсутствуют. В 2017 г. статин сохраняет 8-е место (1,7 % рынка ЖНВЛП), но лидером становится небренди-

ванный аторвастатин, что согласуется с реализацией программы импортозамещения. Данные 2018 и 2019 гг. в целом аналогичны (8-е и 7-е место соответственно).

COVID-19 в 2020 г. внес коррективы в распределение долей рынка, отеснив аторвастатин на пять позиций за счет роста продаж противовирусных и антибактериальных препаратов, что обеспечило ему лишь 12-е место при сохраненной доле рынка (1,7 %). Однако в этом же 2020 г. по МНН «аторвастатин» фиксируется факт импортозамещения, когда происходит существенный рост доли препаратов отечественного производства как в стоимостном, так и в количественном выражении (на 25 и 18,4 % соответственно) за счет производителя Озон. В 2021 г. сохранилась позиция аторвастатина, определяемая долей продаж, составившей 1,4 % рынка, и его 11-м местом в рейтинге. Интересно отметить, что как отечественный бренд аторвастатин, так и оригинальный липримар демонстрируют положительную динамику на рынке в 2020 г. (+57,1 и +13,3 % соответственно), обеспечивая максимальный темп прироста производителям статина: американской фирмы Pfizer (+30 %) и отечественной компании Озон (+29 %).

В 2022 г. на фоне существенного роста цен при падении рынка в натуральном выражении аторвастатин демонстрирует стабильный спрос, выражающийся 11-м местом в рейтинге и 1,5 % рынка. Вместе с этим следует выделить эзетимиб – ингибитор абсорбции ХС, который появляется в аналитическом отчете в 2022 г. в качестве позиции с высоким (+18 %) ростом доли локальных компаний в его производстве на фоне импортозамещения.

Таким образом, несмотря на то что на протяжении 20 лет ни один статин не лидировал среди брендов по объему продаж на коммерческом рынке России, с 2012 г. аторвастатин входит в список 15 лидирующих по продажам МНН в сегменте ЖНВЛП. В группе МНН аторвастатина с 2017 г. на первое место по продажам выходит небрендовый воспроизведенный аторвастатин, а с 2020 г. наблюдается активный рост продаж препаратов аторвастатина отечественного производства в рамках реализации программы импортозамещения.

Утрата позиций аторвастатина в условиях нестабильного фармацевтического рынка в период пандемии COVID-19 в 2020 г. может быть объяснена с позиций фармакологических факторов, в том числе невысоким комплаенсом приема гиполипидемических средств, обусловленным необходимостью длительного приема препаратов, «немым» фармакологическим эффектом (отсутствием очерченного субъективного ощущения улучшения качества жизни), а также возрастаю-

щим интересом к новым гиполипидемическим средствам – ингибиторам PCSK9.

Эффективность и безопасность фибратов

Несмотря на то что механизм действия фибратов до конца не выяснен, считается, что они связываются с рецепторами, активируемыми пролифераторами пероксисом (PPAR α), обеспечивая влияние на гены, регулирующие обмен жиров. Основными эффектами фибратов является усиление катаболизма ЛПОНП за счет повышения активности липопротеинлипазы, угнетения синтеза ЛПНП, усиления выведения ХС с желчью, понижения уровня триглицеридов (ТГ), а также увеличения содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [12, 27].

В ряду заявленных в АТХ-классификации фибратов (безафибрат, гемфиброзил, фенофибрат, ципрофибрат, холина фенофибрат) единственным препаратом, находящимся в обращении на российском рынке, является фенофибрат, выпускаемый в таблетках или капсулах. Следует отметить, что препарат способен вызывать урикозурию и, тем самым, устранять еще один фактор развития атеросклероза – высокий уровень мочевой кислоты в плазме. В связи с этим фенофибрат показан больным с гиперлипидемией в сочетании с подагрой. Также в исследованиях NHS и VaHIT обнаружено, что применение фенофибратов приводит к замедлению прогрессирования коронарного атеросклероза на 42 % за счет снижения содержания ТГ и ЛПНП (соответственно на 20–50 и 10–25 %) с одновременным повышением уровня ЛПВП (на 16 %) [27].

Известно, что фибраты 1-го и 2-го поколения повышают литогенность желчи, приводя к развитию желчнокаменной болезни, этого недостатка лишен фенофибрат [27]. У пациентов, принимающих фибраты, могут отмечаться расстройства органов пищеварения, регистрируемые в 5 % случаев, кожная сыпь, отмечающаяся у 2 % больных. Кроме того, показано, что применение фибратов в сочетании со статинами повышает риск развития миопатии [5]. Фибраты служат препаратами выбора у больных с редко встречающимися формами гиперлипидемии в сочетании с высоким уровнем ТГ, а также показаны пациентам с инсулиннезависимым сахарным диабетом при гипертриглицеридемии и сниженным содержанием ЛПВП [5, 7, 28, 29]. Актуальность назначения фенофибратов обуславливает его наличие в перечне ЖНВЛП на 2023 г. [26].

Тем не менее перспективы применения и разработки новых фибратов пока неоднозначны. Так, настораживают результаты недавнего исследования PROMINENT – многонационального двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования, заявленного как «выдающееся».

В нем оценивалась частота снижения кардиоваскулярного риска пемафибрата, селективного модулятора альфа-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, среди 10497 пациентов с диабетом 2 типа, гипертриглицеридемией от легкой до умеренной степени и низким уровнем ХС ЛПВП и ЛПНП. Несмотря на то что пемафибрат снижал содержание ТГ, ХС ЛПОНП, остаточного ХС и аполипопротеина С-III (апо С-III), частота сердечно-сосудистых событий была такой же, как в группе плацебо. При этом применение пемафибрата ассоциировалось с более высокой частотой нежелательных явлений со стороны почек, венозной тромбоэмболии и меньшей частотой неалкогольной жировой болезни печени [30].

Эффективность и безопасность препаратов, связывающих желчные кислоты (секвестранты желчных кислот)

Секвестранты желчных кислот связывают ХС и желчные кислоты, что приводит к нарушению всасывания ХС в кишечнике и к дополнительной продукции желчных кислот печенью, вызывая ее обеднение ХС. Современные исследования свидетельствуют, что эффективность секвестрантов желчных кислот невысока, поэтому их лучше всего назначать в комбинации с другими гиполипидемическими лекарственными средствами [10, 11, 31]. Ни один из представителей этой группы лекарственных средств действующего регистрационного удостоверения на территории РФ не имеет.

Эффективность и безопасность препаратов никотиновой кислоты

Гиполипидемический эффект никотиновой кислоты проявляется в значительном снижении содержания ТГ в печени путем угнетения триглицеридлипазы. Наравне с этим она угнетает выход свободных жирных кислот из адипоцитов, уменьшая синтез ЛПОНП и ЛПНП. Однако такие эффекты препарат оказывает в дозировках, значительно превышающих потребности организма, от 2 до 6 г/сут [31]. При таких дозах чаще обнаруживается побочный эффект в виде расширения сосудов, который проявляется гиперемией лица, головной болью, кожным зудом и тахикардией. В качестве гиполипидемического средства никотиновая кислота зарегистрирована в форме таблеток пролонгированного действия, однако фактически на фармацевтическом рынке РФ препарат на протяжении нескольких лет отсутствует, поэтому ни в перечне ЖНВЛП [26], ни в современных российских рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена не упоминается.

Эффективность и безопасность гиполипидемических препаратов других групп

Данная группа гиполипидемических средств объединяет различные по механизмам действия, происхождению и показаниям средства (табл. 2).

Первые представители (декстротироксин, пробукол, тиаденол) потеряли актуальность ввиду низкой эффективности и/или небезопасности

Таблица 2. Сравнительная характеристика гиполипидемических препаратов других групп

Table 2. Comparative characteristics of other lipid modifying agents (C10AX)

Группа АТХ	Групповая принадлежность	Лекарственная форма	Показания к применению	Регистрация в мире / в РФ
1	2	3	4	5
C10AX01 Декстротироксин	Тиреоидный гормон	Таблетка	Гиперхолестеринемия	Снят с производства (FDA 1967–2011 гг.) / нет
C10AX02 Пробукол	Антиоксидант	Таблетка	Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия	Снят с производства (FDA 1977–1995 гг.), применяется в Японии / нет
C10AX03 Тиаденол	Индуктор активности пероксисомальных ферментов	Таблетка	Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия	Снят с производства (ЕМА 1987–2015 гг.) / нет
C10AX06 Омега-3 ТГ, включая другие эфиры и кислоты	Омега-3 кислот этиловые эфиры 90	Таблетка	Гипертриглицеридемия IV типа (монотерапия), IIВ и III (в комбинации со статинами); вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в комбинации)	Да (FDA с 2004 г.) / да

1	2	3	4	5
C10AX07 Магния пиридоксаль-5- фосфат глутамат	Производное вита- мина В ₆	Таблетка, капсула	Входит в состав БАД	Нет / нет
C10AX08 Поликосанол	Смесь длинноце- почечных жирных спиртов из сахарно- го тростника	Таблетка, капсула	Входит в состав БАД	Нет / нет
C10AX09 Эзетимиб	Ингибитор абсорб- ции холестерина	Таблетка	Первичная (гетерозиготная семейная и несемейная) гиперхолестеринемия; про- филактика ССЗ у пациентов с ИБС; профилактика ос- новных СС осложнений у пациентов с хронической бо- лезнью почек; гомозиготная семейная гиперхолестерине- мия; гомозиготная сидостеро- лемия (фитостеролия)	Да (FDA с 2002 г.) / да
C10AX10 Алипогена ти- паровек	Ген липопротеин- липазы человека LPLS447X в виде вектора из адено- ассоциированного вируса серотипа 1 (AAV1)	Раствор для инъекций	Наследственный дефицит ли- попротеинлипазы (первичная хиломикронемия, гиперлипо- протеинемия I типа)	Снят с произ- водства (EMA 2012–2017 гг.) / нет
C10AX11 Мипомерсен	Антисмысловый олигонуклеотид, ингибитор синтеза апо В	Раствор для подкожного введения	Гомозиготная семейная ги- перхолестеринемия	Снят с произ- водства (FDA 2013–2019 гг.) / нет
C10AX12 Ломитапид	Селективный инги- битор микросомаль- ного переносчика TG (MTTP)	Капсула	Гомозиготная семейная ги- перхолестеринемия	Да (FDA с 2012 г.) / нет
C10AX13 Эволокумаб	PCSK9	Раствор для подкожного введения	Диагностированные атеро- склеротические ССЗ; гипер- холестеринемия и смешанная дислипидемия; гомозиготная семейная гиперхолестерине- мия (с 10 лет)	Да (FDA с 2015 г.) / да
C10AX14 Алирокумаб	PCSK9	Раствор для подкожного введения	Первичная гиперхолестери- немия или смешанная дис- липидемия; снижение риска ССЗ при гиперхолестерине- мии и ССЗ	Да (FDA с 2015 г.) / да
C10AX15 Бемпедоевая кислота	Ингибитор АТФ- цитратлиазы	Таблетка	Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (в комбинации со статинами); снижение риска ССЗ (в ком- бинации со статинами)	Да (FDA с 2020 г.) / нет
C10AX16 Инклисиран	Химически модифи- цированная двух- цепочечная малая миРНК	Раствор для подкожного введения	Первичная гиперхолесте- ринемия или смешанная дислипидемия; в комбинации со статинами, если макси- мальная переносимая доза статины не позволяет достичь целевого уровня ХС ЛПНП; непереносимость статинов	Да (FDA с 2021 г.) / да

1	2	3	4	5
C10AX17 Эвинакумаб	Ингибитор ангиопоэтиноподобного белка 3 (ANGPTL3)	Раствор для внутривенного введения	Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия с 12 лет	Да (FDA с 2021 г.) / нет
C10AX18 Воланесорсен	Ингибитор анти-смыслового олигонуклеотида апо С-III	Раствор для подкожного введения	Синдром семейной хиломикронемии	Да (ЕМА условная регистрация с 2019 г.), FDA нет / нет

Примечание: FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США; ЕМА – Европейское агентство лекарственных средств, ЕС.

применения. В современном практическом здравоохранении не применяются. Так, по данным метаанализа РКИ продолжительностью более двух лет, опубликованным в 1995 г., декстротироксин повышал смертность от ИБС у мужчин на 2–7 % ($p < 0,04$), смертность без ИБС – на 55 % ($p < 0,03$), общую смертность – на 33 % ($p < 0,01$) [32]. **Пробукол** оказался менее эффективным по сравнению со статинами: максимальный эффект снижения уровня ХС составляет 12 %. При этом установленный в результате применения пробукола гиполипидемический эффект в отношении ЛПВП до 30 %, а также кардиотоксичность в виде удлинения интервала QT обусловили его изъятие из продажи в США в 1995 г. [33].

Тем не менее пробукол до сих пор представляет интерес для японского фармацевтического рынка. Согласно данным РКИ PICASSO, частота сосудистых событий у пациентов с ишемическим инсультом с высоким риском кровоизлияния в мозг значительно ниже в группе пробукола, чем в группе без пробукола (относительный риск (ОР) 0,69; 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ 0,50–0,97); $p = 0,0316$), а содержание ХС ЛПВП – меньше [34]. В ходе многоцентрового рандомизированного проспективного исследования PROSPECTIVE показано, что для вторичной профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых событий лечение пробуколом японских пациентов с ИБС и высоким уровнем ХС ЛПВП, получавших статины, хорошо переносилось и было безопасным, несмотря на снижение уровня ХС ЛПВП в сыворотке [35].

Влияние пробукола на сердечно-сосудистые события оценено у 410 пациентов с гетерозиготной гиперхолестеринемией [36]. Первичным исходом было время до первого кардиоваскулярного события, требующего госпитализации. Многомерный регрессионный анализ Кокса показал, что ОР при использовании пробукола для вторичной профилактики составил 0,13 (95 % ДИ 0,05–0,34;

$p < 0,001$), а значит, длительное лечение пробуколом предотвращает вторичные сердечно-сосудистые события в группе очень высокого риска. Также не наблюдалось существенной разницы в частоте серьезных нежелательных явлений, в том числе желудочковых аритмий, между группами, получавшими пробукол, и контрольной группой. Авторы предполагают, что удлинение интервала QT пробуколом может не влиять на возникновение летальных желудочковых аритмий, поэтому данный вопрос остается открытым и требующим дальнейших исследований.

Тиаденол выведен с мирового рынка в 2015 г. ввиду недоказанной гиполипидемической активности. По данным PubMed, опубликованы отдельные клинические исследования препарата на малых группах пациентов, датированные 1970–1980 гг. [37, 38], РКИ тиаденола не проводилось, метаанализы и систематические обзоры отсутствуют.

Группа **омега-3 ТГ** в РФ представлена единственным МНН – **омега-3 кислот этиловые эфиры 90**. Его гиполипидемический эффект обеспечивается способностью влиять сразу на несколько звеньев патогенеза – гипертриглицеридемию, дисфункцию эндотелия и рост атеросклеротической бляшки. Препарат подавляет синтез ТГ и апо В в гепатоцитах, ингибируя синтез хиломикронов в кишечнике за счет их взаимодействия с липопротеинлипазой, что приводит к снижению содержания ЛПОНП и увеличению концентрации ЛПВП [39].

Эффективность и безопасность омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ω -3-ПНЖК) изучались в нескольких крупных РКИ. По данным РКИ REDUCE-IT, которое завершилось в 2019 г., ω -3-ПНЖК эффективно изменяют качественный состав липидного спектра при добавлении к статинотерапии. В то же время в РКИ ASCEND и VITAL показано, что применение ω -3-ПНЖК у пациентов без ССЗ не способствовало значимому снижению сердечно-сосудистых рисков [40].

Более того, результаты международного РКИ STRENGTH 2020 г., которое было преждевременно остановлено на основании промежуточного анализа, свидетельствуют о низкой вероятности клинической пользы ω -3-ПНЖК [41]. В исследовании оценивали уменьшение риска ССЗ у 13 078 участников, получавших статины, с высоким риском ССЗ, гипертриглицеридемией и низким уровнем ХС ЛПВП. Среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, получавших статины, добавление ω -3-ПНЖК по сравнению с кукурузным маслом к обычной фоновой терапии не приводило к существенным различиям в комбинированном исходе основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Полученные результаты говорят об отсутствии эффективности ω -3-ПНЖК в отношении снижения основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким риском.

Безопасность препаратов подтверждается тем, что даже длительный прием ω -3-ПНЖК в дозах от 1,0 до 3,0 г в большинстве случаев переносится без нежелательных эффектов, однако при наличии индивидуальной непереносимости рыбных продуктов возможно возникновение аллергических реакций [29].

Таким образом, положительное влияние ω -3-ПНЖК на липидный обмен позволяет рекомендовать их для профилактики и лечения ССЗ [29]. Однако полученные доказательства эффективности обуславливают применение лишь в комплексной терапии со статинами у пациентов с высоким и очень высоким риском, с уровнем ТГ 1,5–5,6 ммоль/л, в высокой дозе 4 г/сут (уровень рекомендаций IIaB) [18].

По данным опубликованного в 2001 г. плацебо-контролируемого двойного слепого РКИ эффективность и результативность **магния пиридоксаль 5-фосфат глутамата** слишком малы, чтобы их можно было использовать в качестве гиполипидемического препарата, в том числе у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией [42, 43]. Эффект снижения уровня ХС, ранее приписываемый **поликозанолу**, не подтвержден более поздними исследованиями [44]. Поликозанол изучался при агрегации тромбоцитов и перемежающейся хромоте, но данных недостаточно, чтобы поддержать его использование. На мировом фармацевтическом рынке эти вещества можно встретить в составе БАД, однако в актуальные рекомендации по лечению гиперхолестеринемии они не включены.

Среди **ингибиторов абсорбции ХС** в России зарегистрирован только один препарат – эзетимиб. Механизм его действия заключается в препятствии всасыванию ХС в кишечнике, что при-

водит к увеличению захвата гепатоцитами ЛПНП и ТГ, а следовательно – к уменьшению их уровня в крови и увеличению содержания ЛПВП [14, 45].

В клинических исследованиях монотерапия эзетимибом сопровождалась снижением уровня ХС ЛПНП на 15–22 %, а применение эзетимиба в комбинации со статинами обеспечивало дополнительное уменьшение содержания ХС ЛПНП на 15–20 % [2]. Эффективность эзетимиба в сочетании с симвастатином для лечения пациентов с хронической болезнью почек показана в исследовании SHARP (Study of Heart and Renal Protection), по результатам которого частота ССЗ в основной группе по сравнению с группой, получавшей плацебо, снижалась на 17 % [2, 9]. В другом крупном двойном слепом РКИ IMPROVE-IT с участием 18 144 пациентов, которые были госпитализированы по поводу острого коронарного синдрома, сравнивали комбинацию симвастатина (40 мг) и эзетимиба (10 мг) с симвастатином (40 мг) и плацебо. Исследователи заключили, что эзетимиб при добавлении к терапии статинами приводит к постепенному снижению уровня ХС ЛПНП и улучшает сердечно-сосудистые исходы. Медиана содержания ЛПНП во время исследования составила 1,4 ммоль/л в группе симвастатина и эзетимиба по сравнению с 1,8 ммоль/л в группе монотерапии симвастатином ($p < 0,001$). Частота событий Каплана – Мейера для первичной конечной точки (комбинация сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, требующей повторной госпитализации, коронарной реваскуляризации или нефатального инсульта) через 7 лет составила 32,7 % в группе симвастатина и эзетимиба по сравнению с 34,7 % в группе монотерапии симвастатином ($p = 0,016$). При этом частота побочных эффектов со стороны мышц, желчного пузыря и печени, а также рака была одинаковой в двух группах [46].

В составе комбинированной терапии эзетимиб дает нежелательные эффекты с малой долей вероятности. Существуют лишь единичные описания миопатической симптоматики без увеличения риска рабдомиолиза [45, 47]. Введение в практику эзетимиба помогает дополнять терапию статинами за счет принципиально другого механизма его действия и снижения нежелательных эффектов последних [2, 14, 45, 47]. Рентабельность такого сочетания на российском фармацевтическом рынке подтверждается наличием фиксированных комбинаций лекарственных препаратов: аторвастатина и эзетимиба в капсулах, розувастатина и эзетимиба в таблетках и капсулах, симвастатина и эзетимиба в таблетках. Несмотря на отсутствие эзетимиба в перечне ЖНВЛП на 2023 г., возрастающий интерес к нему на российском фармацев-

тическом рынке подтверждается быстрым увеличением доли локальных компаний в производстве эзетимиба (+18,1 % в 2022 г.) в рамках стратегии импортозамещения [27].

Таким образом, эзетимиб показан к применению в комбинации со статинами, когда монотерапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы не позволяет достичь целевого уровня ЛПНП, при непереносимости ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или наличии противопоказаний к их применению.

За последние 10 лет появились принципиально новые позиции в группе гиполипидемических средств, которые явились результатом научных разработок фармакологов, рассматривающих фармакотерапию в направлении персонализированной медицины: **алипогена типарвовек, мипомерсен, ломитапид, эволокумаб, алирокумаб, бемпедоевая кислота, инклисиран, эвинакумаб, воланесорсен**.

В этой группе гиполипидемических средств есть уникальный представитель – **алипогена типарвовек** C10AX10, первый генотерапевтический препарат. Включенный в список орфанных еще в 2004 г., он зарегистрирован в ЕС только в 2012 г. Стал известен как самое дорогое лекарственное средство (глибера) в мире, его стоимость превышала 50 000 долларов США [48]. Препарат создан для лечения наследственного дефицита липопротеинлипазы, редкого неизлечимого ауто-сомно-рецессивного заболевания, характеризующегося повышением содержания в крови хиломикронов, выраженной гипертриглицеридемией и высоким риском развития рецидивирующего и потенциально фатального панкреатита [49]. Несмотря на определенную клиническую эффективность, терапия алипогена типарвовек в настоящее время недоступна [50], регистрационное удостоверение в 2017 г. производитель продлевать не стал. Случившийся факт иллюстрирует обсуждаемый экспертами феномен перехода от эры блокбастерной медицины, когда целевые группы пациентов насчитывают сотни тысяч и даже миллионы человек, к персонализированной, суживающей численность целевых групп пациентов для инновационных лекарственных средств до сотен [48]. Это обстоятельство закономерно приводит к неудержимому росту стоимости лекарственных средств, что влечет за собой необходимость пересмотра традиционных методов оценки финансовых затрат на фармакотерапию и ее эффективность.

Схожая ситуация произошла с другим гиполипидемическим средством – **мипомерсеном** (код АТХ C10AX11), представляющим собой антисмысловой олигонуклеотид – очень короткий фрагмент ДНК, предназначенный для блокирования производства апо В путем прикрепления к

генетическому материалу клеток, ответственных за его производство. Апо В является основным компонентом ХС ЛПНП, ЛППП и ЛПОНП. Пациенты с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией имеют высокий уровень этих типов ХС в крови, что увеличивает риск кардиоваскулярных событий. Ожидалось, что, блокируя выработку апо В, мипомерсен снизит содержание ЛПНП, ЛППП и ЛПОНП в крови пациентов. По данным четырех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследований, еженедельное дополнение 200 мг мипомерсена в течение 26 недель к гиполипидемической терапии пациентам с семейными формами приводит к снижению уровня апо В на 27 %, ЛПНП – на 25 %, липопротеина (а) (ЛП(а)) – на 31 %, ТГ – на 17 % [9].

Р.В. Duell et al. заявили о снижении риска кардиоваскулярных событий у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в среднем через 24,4 месяца после начала лечения мипомерсеном с 25,7 до 3,9 случая на 1000 пациенто-месяцев (ОР 0,053; 95 % ДИ 0,016–0,168; $p < 0,0001$) [51]. Однако, несмотря на значимое влияние препарата на содержание ХС в крови, отмечается большое количество нежелательных реакций при его применении [52]. Так, в метаанализе, проведенном F. Fogacci et al., показано, что побочные эффекты более распространены в группе лечения мипомерсеном, в том числе отмечались усиление реакции в месте инъекции (ОР 11,41; 95 % ДИ 7,88–16,52; $p < 0,001$), стеатоз печени (ОР 4,96; 95 % ДИ 1,99–12,39; $p < 0,001$), повышение активности печеночных ферментов (ОР 3,61; 95% ДИ 2,09–6,24; $p < 0,001$) и гриппоподобные симптомы (ОР 2,02; 95 % ДИ 1,45–2,81; $p < 0,001$). При этом мипомерсен чаще обуславливал прекращение лечения из-за побочных эффектов по сравнению с плацебо (ОР 3,02; 95 % ДИ 1,96–4,65; $p < 0,001$) [53]. Выявленная в ходе клинических исследований гепатотоксичность послужила ограничением продаж мипомерсена: он был доступен только в специализированных аптеках США в рамках Программы оценки и снижения рисков (REMS). Препарат не имел регистрации в ЕС и РФ. Тот факт, что большое количество пациентов, получавших мипомерсен в клинической практике, сообщали о развитии обширных эритематозных реакций в месте инъекции, гриппоподобных симптомах после каждой еженедельной инъекции продолжительностью до 24 часов [52], а также ограничение в показаниях только гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, инъекционный путь введения и гепатотоксичность при высокой стоимости привели к отзыву FDA мипомерсена с рынка [54].

Ломитапид, пероральный лекарственный препарат, одобренный для использования в качестве дополнения к диете с низким содержанием жиров и другим гиполипидемическим препаратам у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией [52], представляет собой микросомальный ингибитор белка-переносчика ТГ, который предотвращает сборку апо В-содержащих липопротеинов в печени и кишечнике. За счет данного механизма ломитапид препятствует синтезу ЛПОНП и ЛПНП в печени и хиломикронов в кишечнике. А.Р. Chasra et al. установили, что применение ломитапида в дозировке 20 мг перорально ежедневно в составе комбинированной терапии приводит к снижению уровня ЛПНП на 37 % без проявления побочных реакций. К нежелательным эффектам ломитапида можно отнести диарею, а также развитие стеатоза [55].

Ломитапид не зарегистрирован в РФ, однако с 15.12.2021 он внесен в перечень лекарственных препаратов, медицинских изделий и технических средств реабилитации,купаемых фондом «Круг добра» для оказания помощи детям с тяжелыми, жизнеугрожающими, хроническими, в том числе редкими, заболеваниями. Данный фонд был создан в 2021 г. при участии Президента РФ для закупки дорогостоящих препаратов, которые пока не зарегистрированы в России. При этом финансирование фонда «Круг добра» осуществляется за счет повышенного НДФЛ для граждан, чьи доходы составляют более 5 млн рублей в год [56].

Несмотря на то что основу современной гиполипидемической терапии составляют ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в ряде случаев зафиксирована непереносимость статинов либо недостаточный ответ на терапию. Данная проблема направила исследователей на поиск альтернативы. Одним из перспективных направлений стало изучение генетических аспектов гиперлипидемии, что привело к открытию регулирующего влияния PCSK9 на содержание ЛПНП [4, 57].

С 2003 г. стало известно о доминантной семейной гиперхолестеринемии, которая проявляется при определенной мутации в гене, кодирующем PCSK9: повышение активности фермента приводит к увеличению содержания ХС ЛПНП в крови. Синтезирующаяся в печени PCSK9 является конкурентным ингибитором рецепторов ЛПНП, которые в итоге не встраиваются в цикл «эндоплазматический ретикулум – поверхность гепатоцита», что приводит к замедлению выведения печенью из кровотока частиц ЛПНП и увеличению их содержания в крови. В свою очередь, ингибирование PCSK9 приводит к увеличению количества рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, снижая уровень ЛПНП в крови. Еще

одним свойством ингибиторов является снижение содержания ЛП(а), который служит фактором риска развития ССЗ, способствуя накоплению ЛПНП в органах и на стенках артерий [9, 58].

На сегодняшний день на российском рынке существует два препарата группы ингибиторов PCSK9 – **эволокумаб** и **алирокумаб**, которые вводят по 140 и 150 мг соответственно каждые две недели. Эволокумаб – первый ингибитор PCSK9, являющийся полностью человеческим моноклональным иммуноглобулином G2. Исследования OSLER-1, проводимые 4 года, показали стабильность его гиполипидемического эффекта. Уже через 1 год содержание ЛПНП снизилось на 61 % от исходного уровня, результат сохранился через 4 года (уменьшение на 57 %). При этом иммуногенность препарата не зарегистрирована [58]. В исследовании GAUSS-2 доказано, что назначение эволокумаба приводит к уменьшению уровня ЛПНП на 56 % [19, 20]. Алирокумаб – полностью человеческий моноклональный иммуноглобулин G1. В плацебо-контролируемом исследовании LONG TERM уменьшение содержания ЛПНП на фоне назначения алирокумаба на 24-й неделе составило 61,9 % от исходного и 56 % на 78-й неделе [9, 58].

При терапии ингибиторами PCSK9 с частотой 2–7 % отмечались следующие нежелательные реакции: назофарингит, местные постинъекционные реакции, гриппоподобный симптом, диарея, миалгия и мышечные спазмы. Дополнительным нежелательным явлением стало образование антител к ингибиторам PCSK9, которое в большинстве случаев имело транзиторный характер [57]. Стоит отметить, что высказывались предположения о возможности неврологических и когнитивных нарушений при снижении концентрации ЛПНП менее 1 ммоль/л, однако в работах J. Robinson установлено, что лечение ингибиторами PCSK9 не сопровождалось их развитием [59]. В некоторых случаях у пациентов с уровнем ЛПНП менее 0,65 ммоль/л отмечено возникновение катаракты, но взаимообусловленность этих событий требует дальнейшего изучения [58].

Таким образом, назначение ингибиторов PCSK9 целесообразно пациентам с очень высоким риском ССЗ, чтобы замедлить прогрессирование заболевания на уровне патогенетических механизмов [2], а также может быть рекомендовано для лечения пациентов с непереносимостью или резистентностью статинов [18, 19, 60]. При этом их действие не зависит от возраста, массы тела, пола и расы пациентов. Ингибиторы PCSK9 обладают высокой эффективностью и крайне низкой частотой возникновения нежелательных эффектов, что делает их безопасными для применения как при монотерапии, так и в комбинации

с другими гиполипидемическими препаратами. Вместе с тем отрицательной стороной лечения ингибиторами PCSK9 является их высокая стоимость. В соответствии с государственным реестром предельных отпускных цен, предельная зарегистрированная цена производителя для эволокумаба составляет 12 308,41 рубля, для алирокумаба – 26 600 рублей.

В 2020 г. FDA одобрило **бемпедоевую кислоту** (код АТХ C10AX15) – новое гиполипидемическое средство, ингибитор АТФ-цитратлиазы. Данный фермент, будучи одним из ключевых звеньев в синтезе ХС, катализирует реакцию превращения цитрата в ацетилкоэнзим А, предшествующий ГМГ-КоА-редуктазе. Установлено, что ингибирование АТФ-цитратлиазы соотносится с низким уровнем липидов плазмы, что послужило основой для разработки нового способа снижения ХС [9]. В РФ препарат регистрации не имеет.

По данным исследования CLEAR Harmony, применение ингибитора АТФ-цитратлиазы вызвало снижение содержания ХС ЛПНП на 16,5 % у пациентов, назначение которым максимальной дозы статинов не влияло на уровень ЛПНП. Отличительной характеристикой бемпедоевой кислоты является ее действие только в гепатоцитах, что отменяет такой нежелательный эффект, как миопатия. В исследованиях CLEAR Wisdom и CLEAR Serenity частота нежелательных реакций при использовании препарата была такой же, как в группе плацебо, что говорит о безопасности применения бемпедоевой кислоты [9, 61].

На мировом рынке существует фиксированная комбинация бемпедоевой кислоты с эзетимибом, которая в ходе клинических исследований 2-й и 3-й фазы продемонстрировала еще большую эффективность в отношении уменьшения концентрации ЛПНП (примерно на 40 %) по сравнению со статинами [62].

R. Goit et al., проанализировав результаты трех РКИ, одного предварительного РКИ, двух систематических обзоров и пяти описательных обзорных статей, пришли к заключению, что бемпедоевая кислота эффективна в качестве вспомогательного средства для снижения уровня ХС ЛПНП у пациентов с ИБС. У пациентов, получавших максимально переносимые дозы статинов, но не достигших желаемого уровня ХС ЛПНП, при лечении в комбинации с бемпедоевой кислотой наблюдалось значительное снижение содержания ЛПНП, высокочувствительного С-реактивного белка и ТГ. При этом применение препарата не сопровождалось серьезными нежелательными реакциями. Наиболее частым побочным эффектом, наблюдавшимся в нескольких

исследованиях, было повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови [63].

Большой интерес представляет исследование CLEAR Outcomes, которое завершилось в декабре 2022 г. В нем оценивали основные сердечно-сосудистые события у пациентов с ССЗ или с высоким риском ССЗ с непереносимостью статинов [62]. Всего было рандомизировано 13 970 пациентов. Частота возникновения первичной конечной точки (четырёхкомпонентной комбинации основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или коронарной реваскуляризации) была значительно ниже при приеме бемпедоевой кислоты, чем при приеме плацебо, соответственно 819 (11,7 %) и 927 (13,3 %) пациентов (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,79–0,96; $p = 0,004$), как и частота комбинированных случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, несмертельного инсульта или несмертельного инфаркта миокарда, соответственно 575 (8,2 %) и 663 (9,5 %) (ОР 0,85; 95 % ДИ 0,76–0,96; $p = 0,006$), фатального или нефатального инфаркта миокарда, соответственно 261 (3,7 %) и 334 (4,8 %) (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,66–0,91; $p = 0,002$), коронарной реваскуляризации, соответственно 435 (6,2 %) и 529 (7,6 %) (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,72–0,92; $p = 0,001$) [64].

Таким образом, полученные положительные результаты влияния бемпедоевой кислоты на сердечно-сосудистые исходы позволяют рассматривать препарат в качестве дополнительного варианта лечения и профилактики ССЗ.

Другим перспективным препаратом, одобренным FDA в 2021 г., стал **инклисиран** (код АТХ C10AX16), представляющий собой малую интерферирующую РНК длительного действия. Инклисиран специфически связывается с мРНК белка PCSK9, тем самым подавляя его синтез в клетках печени, эффективно уменьшая внутри- и внеклеточные фракции PCSK9, повышая активность рецепторов ЛПНП и снижая содержание ХС ЛПНП [9, 65]. В России препарат разрешен с 2022 г., согласно инструкции по его применению, раствор инклисирана вводят однократно подкожно в область живота, вторую инъекцию выполняют через 3 месяца, затем каждые 6 месяцев.

По данным исследования R.S. Wright et al., применение инклисирана в сравнении с плацебо приводило к снижению PCSK до 80,9 %, что коррелировалось со снижением ХС ЛПНП на 50,7 % до 510 дней [66]. По данным ORION-10, снижение уровня апо В составило 43,1 %, ТГ – 12,6 %, липопротеина(а) – 25,6 %, при этом повышение содержания ЛПВП составило 5,1 % [67]. Крупномасштабные клинические испытания, опубли-

кованные в серии Inclisiran ORION, показали, что препарат хорошо переносится и безопасен у пациентов с гиперлипидемией и у пациентов с непереносимостью статинов. Наиболее часто выявлялись местные реакции на введение препарата [68].

Последним гиполипидемическим средством, одобренным FDA для лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии у взрослых и детей с 12 лет, является **эвинакумаб** (код АТХ C10AX17). Препарат ингибирует ангиопоэтин-подобный белок 3 (ANGPTL3), который угнетает работу ферментов липопротеинлипазы и эндотелиальной липазы и тем самым увеличивает содержание в крови ТГ и ХС ЛПВП [69]. В РФ препарат не зарегистрирован. Согласно результатам рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, проведенного на здоровых добровольцах, наибольшее снижение уровня липидов при внутривенном введении 20 мг/кг эвинакумаба отмечалось на 4-й (ТГ на 76 %) и 15-й день (ХС ЛПНП на 23 %, ЛПВП на 18 %). При этом эвинакумаб эффективен для коррекции содержания ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией с дефицитом рецепторов ЛПНП, так как влияние на клиренс ЛПНП происходит по механизму, не зависящему от рецепторов ЛПНП [70]. Дальнейшие исследования геномной ассоциации и секвенирования экзона обнаружили корреляцию между наличием мутаций, приводящих к потере функции ANGPTL3, и снижением в плазме крови уровня ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ. В 3-й фазе клинических исследования различие между содержанием ХС ЛПНП и ТГ в группе эвинакумаба и плацебо через 24 недели составило 49 и 47 % соответственно независимо от степени функции рецепторов ЛПНП [71]. Основные побочные эффекты эвинакумаба включают назофарингит, гриппоподобные заболевания, головную боль и зуд в месте введения.

Заключительным лекарственным средством, обозначенном в АТХ-классификации гиполипидемических средств других групп, является **воланесорсен** (АТХ C10AX18). Препарат предназначен для лечения синдрома семейной хиломикронемии – редкого генетического заболевания, при котором аномальная функция липопротеинлипазы приводит к снижению катаболизма ТГ и сопровождается высоким риском панкреатита. Воланесорсен представляет собой химерный антисмысловой терапевтический олигонуклеотид второго поколения, который ингибирует мРНК апо С-III, способствуя снижению уровня ТГ [72].

В мае 2019 г. воланесорсен получил условное одобрение в ЕС, что соответствует одобрению лекарственного средства, применение которого направлено на обеспечение неудовлетворенных медицинских потребностей пациентов на основе менее полных данных, чем обычно требуется. В таком случае имеющиеся данные должны указывать на то, что преимущества препарата перевешивают его риски, и заявитель должен быть в состоянии предоставить исчерпывающие клинические данные в будущем. Среди таких рисков при лечении воланесорсеном были риск тромбоцитопении и кровотечений [73]. Однако последующие клинические исследования, обобщенные в систематическом обзоре I. Calcaterra et al., характеризовали большинство нежелательных явлений легкими и связанными с местными реакциями в месте инъекции [74].

В метаанализе трех клинических исследований, включающих 11 групп ($n = 1156$, из них 95 субъектов в группе активного лечения и 61 в группе контроля) установлено, что воланесорсен значительно снижает уровень в плазме крови ТГ (на 67,90 %; 95 % ДИ 85,32–50,48; $p < 0,001$), ХС ЛПОНП (на 72,90 %; 95 % ДИ 82,73–63,07; $p < 0,001$), апо СIII (на 74,83 %; 95 % ДИ 85,93–63,73; $p < 0,001$) без значимого влияния на содержание ХС ЛПНП (на 47,01 %; 95 % ДИ 1,31–95,33; $p = 0,057$). При этом лечение воланесорсеном было связано с более высоким риском реакции в месте инъекции (ОР 32,89; 95 % ДИ 7,97–135,74; $p < 0,001$) и с повышенным риском инфекций верхних дыхательных путей (ОР 10,58; 95 % ДИ 1,23–90,93; $p < 0,05$) по сравнению с плацебо [75]. В другом метаанализе, объединяющем результаты четырех РКИ с участием 246 пациентов, авторы приходят к заключению, что препарат не влияет на белки липидного метаболизма [76]. По данным реестра клинических исследований ЕС, оценка эффективности воланесорсена продолжается. В марте 2021 г. стартовало открытое исследование препарата (ISIS 304801), вводимого подкожно педиатрическим пациентам с синдромом семейной хиломикронемии.

Рассматривая перспективы развития группы гиполипидемических средств, необходимо упомянуть новые классы препаратов, которые в настоящее время оцениваются в рандомизированных исследованиях: блокаторы синтеза липопротеина А на уровне мРНК (пелакарсен, олпасиран) для профилактики ССЗ, а также пероральный ингибитор белков-переносчиков эфиров ХС (СЕТР) у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Заключение

На сегодняшний день имеется широкий спектр гиполипидемических лекарственных средств, обладающих как высокой эффективностью, так и вызывающих ряд нежелательных реакций, что диктует необходимость персонализированного подхода в терапии нарушений липидного обмена. Важным фактором при выборе гиполипидемической терапии в каждом клиническом случае является наличие и характер коморбидного фона пациента. Особенностью последних лет в терапии ССЗ стало применение комбинированных схем препаратов, что позволяет достичь большей эффективности за счет влияния на разные звенья формирования атеросклероза и в то же время нивелировать их нежелательные эффекты.

При этом в XXI в. в группе гиполипидемических средств появились принципиально новые позиции, являющиеся результатом биологических и генно-инженерных технологий. Не все препараты, вышедшие на мировой рынок, вошли в обращение на национальный фармацевтический рынок. Тем не менее они могут внести вклад в снижение ССЗ и смертности, которые как в РФ, так и во всем мире, остаются высокими. Проведенная актуализация и структуризация гиполипидемических средств, углубленное представление фармакодинамических особенностей и фармакокинетических характеристик с учетом современных клинических рекомендаций окажут существенную помощь специалистам при выборе средств эффективной и безопасной гиполипидемической терапии.

Список литературы

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации, VII пересмотр*. 2020;1(38):7–42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
3. Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Статины как компонент гиполипидемической терапии. *Обз. по клин. фармакол. и лекарств. терапии*. 2019;17(4):79–82. doi: 10.7816/RCF17479-82
4. Чаулин А.М., Александров А.Г., Александрова О.С., Дупляков Д.В. Роль пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK-9) в патофизиологии атеросклероза. *Мед. в Кузбассе*. 2019;18(4):5–15.
5. Гуревич В.С., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Алиева С.А., Чубыкина У.В., Прус Ю.А., Обрезан А.Г., Арютюнов Г.П. Предпосылки и преимущества комбинированной терапии розувата-
статином и фенофибратом. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2021;(3):26–37. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.03.0003
6. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: генетика, патогенез, фенотипы, диагностика, терапия, коморбидность. М.: ПатиСС, 2020. 302 с.
7. Сусеков А.В. Фенофибрат при лечении больных с гипертриглицеридемиями и атеросклерозом: новые данные. *Лечeb. дело*. 2020;1:24–37. doi: 10.24411/2071-5315-2020-12189
8. Дубенко О.Е. Роль интракраниального атеросклероза в развитии ишемического инсульта: сравнительное состояние проблемы. *Международный неврологический журнал*. 2017;2(88):25–30. doi: 10.22141/2224-0713.2.88.2017.100194
9. Кудина Е.В., Самкова И.А., Ларина В.Н. Гиполипидемическая терапия: доказанная эффективность и новые перспективы. *Consil. med*. 2020;22(10):55–60. doi: 10.26442/20751753.2020.10.200292
10. Шапошник И.И., Генкель В.В., Салашенко А.О. Комбинированная гиполипидемическая терапия у пациентов пожилого и старческого возраста. *Кардиология*. 2020;60(7):103–107. doi: 10.18087/cardio.2020.7.n1142
11. Карпов Ю.А. Эффективность и безопасность достижения новых низких целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности: роль комбинированной терапии. *Атмосф. Новости кардиол*. 2021;(2):3–11. doi: 10.24412/2076-4189-2021-12382
12. Карпов Ю.А. Что нужно знать практическому врачу при назначении статинов? *Атмосф. Новости кардиол*. 2018;(3):14–22.
13. Крылатов А.В., Ваизова О.Е., Позднякова С.В., Зима А.П., Петрова А.В., Гусакова С.В., Мадонов П.Г. Применение статинов при ишемическом и реперфузионном повреждении сердца. *Эксперим. и клин. фармакол*. 2021;84(12):39–44. doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-12-39-44
14. Алексеева И.А., Колмакова Т.Е., Ежов М.В. Фиксированная комбинация «розувастатин + эзетимиб» – удобство, безопасность и эффективность. *Мед. сов*. 2019;16:21–26. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-21-26
15. Филиппов Е.В., Мосейчук К.А. Аторвастатин у пациентов с ишемической болезнью сердца и систолической дисфункцией левого желудочка. *Мед. сов*. 2019;16:28–33 doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-28-33
16. Колмакова Т.Е., Ежов М.В., Алексеева И.А. Розувастатин как доступное средство для эффективной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ*. 2020;(10):20–24.

17. Михин В.П., Воротынцева В.В., Жилева Ю.А., Чернятина М.А., Громаницкий Н.И., Сущеня О.А. Гиполипидемическая терапия сегодня. Новые задачи и возможности статинов. *Мед. сов.* 2019;(5):48–53. doi: 10.21518/2079-701X-2018-5-48-53
18. Кашталап В.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Барбараш О.Л. Рекомендации Европейского кардиологического общества по дислипидемиям 2019 года: новое для практикующего врача. *РМЖ.* 2019;(12):4–7.
19. Коновалов Г.А., Бажан С.С. Эволокумаб: инновационные возможности снижения холестерина липопротеидов низкой плотности, липопротеида (а) и управления сердечно-сосудистым риском. *Непрерыв. мед. образ. и наука.* 2017;(2):45–56.
20. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Вийгимаа М., Чазова И.Е. Снижение уровня окислительно модифицированных липопротеидов низкой плотности ингибитором PCSK9 у больных ишемической болезнью сердца. *Терапевт. арх.* 2018;(9):27–30. doi: 10.26442/terarkh20180927-30
21. Янишевский С.Н., Скиба Я.Б., Полушин А.Ю. Статины у пациента с ишемическим инсультом: как рано начинать терапию? *Артериал. гипертензия.* 2021;27(1):16–28. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-16-28
22. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Ракитская И.В., Харченко А.В., Стехина К.В., Гесендич Е.С., Могилевская К.Э. Гиполипидемическая терапия при недостаточной эффективности или непереносимости статинов (обзор литературы). *Вестн. неотлож. восстанов. мед.* 2020;5(4):29–39.
23. Бубнова М.Г., Ильченко М.Ю., Лебедев П.А. Статины в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Возможности розувастатина. *CardioСоматика.* 2021;12(2):110–118. doi: 10.26442/22217185.2021.2.200859
24. Дядык А.И., Куглер Т.Е., Сулиман Ю.В., Зборовский С.Р., Здиговская И.И. Побочные эффекты статинов: механизмы развития, диагностики, профилактика и лечение. *Арх. внутр. мед.* 2018;8(4):266–276. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276
25. Reith C., Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Spata E., Davies K., Halls H., Holland L., Wilson K., Armitage J. ... Yamaguchi J. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet.* 2022;400(10355):832–845. doi:10.1016/S0140-6736(22)01545-8
26. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (ред. от 06.10.2022) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=446595>
27. DSM Group. Новости. Режим доступа: <https://dsm.ru/news-reports/>
28. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С., Зелвеян П.А., Мураталиев Т.М., Мырзахметова Г.Ш., Суджаева О.А., ... Якушин С.С. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) / Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евраз. кардиол. ж.* 2020;(2):6–29. doi: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29
29. Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Воевода М.И., Драпкина О.М., Кухарчук В.В., Мартынов А.И., Шестакова М.В., Гуревич В.С., Сергиенко И.В., Алиева А.С., ... Халимов Ю.Ш. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение совета экспертов. Российское кардиологическое общество, Российское научное медицинское общество терапевтов, Евразийская ассоциация терапевтов, Национальное общество по изучению атеросклероза, Российская ассоциация эндокринологов, Национальная лига кардиологической генетики. *Рос. кардиол. ж.* 2019;24(9):44–51. doi: 10.15829/1560-4071-2019-9-44-51
30. Das Pradhan A., Glynn R.J., Fruchart J.C., MacFadyen J.G., Zaharris E.S., Everett B.M., Campbell S.E., Oshima R., Amarenco P., Blom D.J., ... PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N. Engl. J. Med.* 2022;387(21):1923–1934. doi: 10.1056/NEJMoa2210645
31. Бенимецкая К.С., Атюков П.А., Астраков С.В., Рагино Ю.И. Новые возможности гиполипидемической терапии. *Сиб. мед. обозрение.* 2017;(4):65–81. doi: 10.20333/2500136-2017-4-65-81
32. Gould A.L., Rossouw J.E., Santanillo N.C., Heyse J.F., Furberg C.D. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation.* 1995;91(8):2274–2282. doi: 10.1161/01.cir.91.8.2274
33. Valentovic M. Probucol. In: *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. Ed. S.J. Enna, D.B. Bylund. New York: Elsevier, 2007. P. 1–5. doi: 10.1016/B978-008055232-3.62463-8
34. Yamashita S., Masuda D., Matsuzawa Y. New horizons for probucol, an old, mysterious drug. *J. Atheroscler. Thromb.* 2021;28(2):100–102. doi: 10.5551/jat.ED132
35. Hirata K.I. New evidence of probucol on cardiovascular events. *J. Atheroscler. Thromb.* 2021;28(2):97–99. doi: 10.5551/jat.ED155

36. Arai H., Bujo H., Masuda D., Ishibashi T., Nakagawa S., Tanabe K., Kagimura T., Kang H.J., Kim M.H., Sung J., ... Yamashita S. Integrated analysis of two probucol trials for the secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular events: PROSPECTIVE and IMPACT. *J. Atheroscler. Thromb.* 2022;29(6):850–865. doi: 10.5551/jat.62821
37. Stefano D.F., Patane S., Gatto A. Thiadenol in the short-term treatment of patients with blood lipid disorders. *Minerva Med.* 1980;71(8):567–574. [In Italian].
38. Peduzzi L., Cozzi E. Clinical study on the antilipemic effect of tiadenol (Eulip). *Minerva Med = Minerva Med.* 1983;74(6):249–254. [In Italian].
39. Маль Г.С., Лазурина Л.П., Оплимах К.С. Коррекция липидного профиля у больных ИБС на фоне фармакотерапии омакором. *Sciences of Europe.* 2020;5:6–8.
40. Закирова А.Н., Закирова Н.Э. Антиаритмические и гемодинамические эффекты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российская фармакотерапия в кардиологии.* 2022;18(2):209–217. doi: 10.20996/1819-6446-2022-03-01
41. Nicholls S.J., Lincoff A.M., Garcia M., Bash D., Ballantyne C.M., Barter P.J., Davidson M.H., Kastelein J.J.P., Koenig W., McGuire D.K., ... Nissen S.E. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(22):2268–2280. doi: 10.1001/jama.2020.22258
42. Schuitemaker G.E., Pol G.A., Aretz C.P., Dinant G.J. A placebo-controlled, double-blind, randomised trial of magnesium-pyridoxal-5'-phosphate-glutamate for hypercholesterolaemia and other clinical-chemical risk factors of cardiovascular disease in a primary care setting. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2001;56:857–863. doi: 10.1007/s002280000247
43. Knipscheer H., Kindt I., Ende A., Nurmohamed M.T., Smalbraak H., Mulder W.J., Kastelein J.J. Magnesium pyridoxal-5'-phosphate glutamate, "A vitamin B6 derivative", does not affect lipoprotein levels in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997;51:499–503. doi: 10.1007/s002280050238
44. Dulin M.F., Hatcher L.F., Sasser H.C., Barringer T.A. Policosanol is ineffective in the treatment of hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;84(6):1543–1548. doi: 10.1093/ajcn/84.6.1543
45. Гуревич В.С. Комбинированная гиполипидемическая терапия в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS) 2019 г.: место эзетимиба. *Consil. med.* 2019;21(12):95–100. doi: 10.26442/20751753.2019.12.190728
46. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., McCagg A., White J.A., Theroux P., Darius H., Lewis B.S., Ophuis T.O., Jukema J.W., ... Califf R.M. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(25):2387–2397. doi: 10.1056/NEJMoal410489
47. Вдовиченко В.П., Коршак Т.А., Бронская Г.М., Василюк А.А. Эзетимиб в современной гиполипидемической терапии. *Мед. новости.* 2021;(6):53–56.
48. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Крылов А.Б., Скулкова Р.С. Выбор технологии сравнения при проведении фармакоэкономического анализа инновационных лекарственных препаратов. *Фармакоэкон.: теория и практика.* 2017;5(4):5–17.
49. Аляутдин Р.Н., Романов Б.К., Переверзев А.П., Чикало А.О., Бунятян Н.Д., Меркулов В.А., Миронов А.Н. Алипоген типарвовек: долгая дорога к оценке отношения пользы и риска генетических препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2015;1:31–34.
50. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., Bäck D.G.G., Delgado V., Ference B.A., ... Wiklund O. Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Российская кардиология. ж.* 2020;25(5):121–193. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826
51. Duell P.B., Santos R.D., Kirwan B.A., Witztum J.L., Tsimikas S., Kastelein J.J.P. Long-term mipomersen treatment is associated with a reduction in cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2016;10(4):1011–1021. doi: 10.1016/j.jacl.2016.04.013
52. Chambergo-Michilot D., Alur A., Kulkarni S., Agarwala A. Mipomersen in familial hypercholesterolemia: an update on health-related quality of life and patient-reported outcomes. *Vasc. Health Risk Manag.* 2022;18:73–80. doi: 10.2147/VHRM.S191965
53. Fogacci F., Ferri N., Toth P.P., Ruscica M., Corsini A., Cicero A.F. Efficacy and safety of mipomersen: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs.* 2019;79(7):751–766. doi: 10.1007/s40265-019-01114-z
54. Alhamadani F., Zhang K., Parikh R., Wu H., Rasmussen T.P., Bahal R., Zhong X., Manautou J.E. Safety of antisense oligonucleotide drugs. *Drug Metab. Dispos.* 2022;50(6):879–887. doi: 10.1124/dmd.121.000418
55. Леонтьева И.В. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия у детей: стратегия ранней диагностики и лечения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021;66(4):118–128. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-118-128
56. Указ Президента Российской Федерации от 05.01.2021 № 16 «О создании Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими

(орфанными) заболеваниями, «Круг добра»». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202101060001>

57. Чаулин А.М., Мазаев А.Ю., Александров А.Г. Роль пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK-9) в метаболизме холестерина и новые возможности липидкорректирующей терапии. *Международ. научно-исслед. ж.* 2019;(4):124–126. doi: 10.23670/IRJ.2019.82.4.025

58. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Алирокумаб – представитель нового класса гиполипидемических препаратов. *Атмосф. Новости кардиол.* 2016;(3):23–28.

59. Jones P.H., Bays H.E., Chaudhari U., Pordy R., Lorenzato C., Miller K., Robinson J.G. Safety of alirocumab (a PCSK9 monoclonal antibody) from 14 Randomized Trials. *Am. J. Cardiol.* 2016;118(12):1805–1811. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.08.072

60. Бубнова М.Г. Лечение атерогенных дислипидемий: современные принципы и новые возможности. *CardioComatika.* 2017;8(2):51–58.

61. Близнюк С.А., Бубнова М.Г., Ежов М.В. Семейная гиперхолестеринемия: современное состояние проблемы и лечебно-профилактическая помощь. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2020;19(5): 247–252. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2532

62. Brandts J., Kausik K.R. Bempedoic acid, an inhibitor of ATP citrate lyase for the treatment of hypercholesterolemia: early indications and potential. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2020;29(8):763–770. doi: 10.1080/13543784.2020.1778668

63. Goit R., Saddik S.E., Dawood S.N., Rabih A.M., Nijaj A., Raman A., Uprety M., Calero M.J., Villanueva M.R., Joshaghani N., ... Khan S. Bempedoic acid's use as an adjunct in lowering low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary artery disease: a systematic review. *Cureus.* 2022;14(10):e29891. doi: 10.7759/cureus.29891

64. Nissen S.E., Lincoff A.M., Brennan D., Ray K.K., Mason D., Kastelein J.J.P., Thompson P.D., Libby P., Cho L., Plutzky J., ... CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N. Engl. J. Med.* 2023;388(15):1353–1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024

65. Чаулин А.М., Свечков Н.А., Волкова С.Л. Основные группы ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинотипа 9: механизмы действия и клиническая эффективность. Ч. 1. *Врач.* 2021;(3):21–26. doi: 10.29296/25877305-2021-03-04

66. Wright R.S., Ray K.K., Raal F.J., Kallend D.G., Jaros M., Koenig W., Leiter L.A., Landmesser U., Schwartz G.G., Friedman A., Wijngaard P.L.J., Garcia Conde L., Kastelein J.J.P., ORION Phase III Investigators. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or athero-

sclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;77(9):1182–1193. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.058

67. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Новые возможности снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности: сравнительные характеристики PCSK9-таргетной терапии. *Рос. кардиол. ж.* 2022;27(11):93–106. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5271

68. Li J., Lei X., Li Z., Yang X. Effectiveness and safety of Inclisiran in hyperlipidemia treatment: An overview of systematic reviews. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(3):e32728. doi: 10.1097/MD.00000000000032728

69. Помогайбо Б.В., Филиппов А.Е. Ангиопоэтиноподобный белок 3 типа – новая мишень гиполипидемической терапии. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2022;(2):10–14. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.02.0002

70. Афанасьева О.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Антисмысловые олигонуклеотиды и терапевтические моноклональные антитела как основа для создания новых поколений биологических липидснижающих препаратов. *Рос. кардиол. ж.* 2018;23(8):99–109. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-99-109

71. Chen R., Lin S., Chen X. The promising novel therapies for familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lab. Anal.* 2022;36(7):e24552. doi: 10.1002/jcla.24552

72. Paik J., Duggan S. Volanesorsen: First Global Approval. *Drugs.* 2019;79:1349–1354. doi: 10.1007/s40265-019-01168-z

73. European Medicines Agency. Waylivra (volanesorsen). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/waylivra>

74. Calcaterra I., Lupoli R., Minno D. A., di Minno M.N.D. Volanesorsen to treat severe hypertriglyceridaemia: A pooled analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Clin. Invest.* 2022;52(11):e13841. doi: 10.1111/eci.13841

75. Fogacci F., Norata G.D., Toth P.P., Arca M., Cicero A.F.G. Efficacy and safety of volanesorsen (ISIS 304801): the evidence from phase 2 and 3 clinical trials. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2020;22(5):18. doi: 10.1007/s11883-020-00836-w

76. Cheng Y., Li T., Tan P., Du Y., Huang Z., Shi H., Cai T., Chen Y., Fu W. Efficacy and safety of the apolipoprotein C-III inhibitor Volanesorsen: a systematic evaluation and meta-analysis. *Endocrine.* 2022;76:253–262. doi: 10.1007/s12020-022-03025-8

References

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

2. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision.

2020;1(38):7–42. [In Russian]. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002

3. Danilov A.I., Kozlov S.N., Evseev A.V. Statins as a component of lipid-lowering therapy. *Obzor po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(4):79–82. [In Russian]. doi: 10.7816/RCF17479-82

4. Chaulin A.M., Alexandrov A.G., Alexandrova O.S., Duplyakov D.V. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK-9) in the pathophysiology of atherosclerosis. *Meditsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass*. 2019;18(4): 5–15. [In Russian].

5. Gurevich V.S., Yezhov M.V., Sergienko I.V., Alieva S.A., Chubykina U.V., Prus Yu.A., Obrezan A.G., Aryutyunov G.P. Prerequisites and advantages of combination therapy with rosuvastatin and fenofibrate. *Ateroskleroz i dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2021;(3):26–37. [In Russian]. doi: 10.34687/2219–8202.JAD.2021.03.0003

6. Sergienko I.V., Ansheles A.A., Kukharchuk V.V. Dyslipidemias, atherosclerosis and coronary heart disease: genetics, pathogenesis, phenotypes, diagnosis, therapy, comorbidity. Moscow: PatiSS, 2020. 302 p. [In Russian].

7. Susekov A.V. Fenofibrate in the treatment of patients with hypertriglyceridemia and atherosclerosis: new data. *Lechebnoye delo = Medical Care*. 2020;1:24–37. [In Russian]. doi: 10.24411/2071–5315-2020-12189

8. Dubenko O.E. The role of intracranial atherosclerosis in the development of ischemic stroke: comparative state of the problem. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal = International Journal of Neurology*. 2017; 2(88):25–30. [In Russian]. doi: 10.22141/2224-0713.2.88.2017.100194

9. Kudina E.V., Samkova I.A., Larina V.N. Hypolipidemic therapy: proven effectiveness and new prospects. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):55–60. [In Russian]. doi: 10.26442/20751753.2020.10.200292

10. Shaposhnik I.I., Genkel V.V., Salashenko A.O. Combined lipid-lowering therapy in elderly and senile patients. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020;60(7):103–107. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2020.7.n1142

11. Karpov Yu.A. Efficacy and safety of achieving new low target levels of low-density lipoprotein cholesterol: the role of combination therapy. *Atmosfera. Novosti kardiologii = Atmosphere. Cardiology News*. 2021;(2):3–11. [In Russian]. doi: 10.24412/2076-4189-2021-12382

12. Karpov Yu.A. What does a practitioner need to know when prescribing statins? *Atmosfera. Novosti kardiologii = Atmosphere. Cardiology News*. 2018;(3):14–22. [In Russian].

13. Krylatov A.V., Vaizova O.E., Pozdnyakova S.V., Zima A.P., Petrova A.V., Gusakova S.V., Madonov P.G. Use of statins in the treatment of ischemic and reperfusion injury of the heart (A review). *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and*

Clinical Pharmacology. 2021;84(12):39–44. [In Russian]. doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-12-39-44

14. Alekseeva I.A., Kolmakova T.E., Yezhov M.V. Fixed combination “rosuvastatin + ezetimibe” – convenience, safety and effectiveness. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;16:21–26. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-21-26

15. Filippov E.V., Moseychuk K.A. Atorvastatin in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;16:28–33. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-28-33

16. Kolmakova T.E., Yezhov M.V., Alekseeva I.A. Rosuvastatin as an affordable remedy for effective prevention of cardiovascular diseases. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2020;(10): 20–24. [In Russian].

17. Mikhin V.P., Vorotyntseva V.V., Zhilyaeva Yu.A., Chernyatina M.A., Gromanitsky N.I., Sushchenya O.A. Hypolipidemic therapy today. New tasks and opportunities of statins. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(5):48–53. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-5-48-53

18. Kashtalov V.V., Ershova A.I., Meshkov A.N., Barbarash O.L. Recommendations of the European Society of Cardiology on dyslipidemia 2019: new for the practitioner. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2019;(12):4–7. [In Russian].

19. Konovalov G.A., Bazhan S.S. Evolocumab: innovative possibilities of lowering low-density lipoprotein cholesterol, lipoprotein (a) and cardiovascular risk management. *Nepreryvnoe meditsinskoe obrazovanie i nauka = Continuing Medical Education and Science*. 2017;(2):45–56. [In Russian].

20. Lankin V.Z., Tikhase A.K., Viigimaa M., Chazova I.E. PCSK9 inhibitor causes a decrease in the level of oxidatively modified low-density lipoproteins in patients with coronary artery diseases. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;(9):27–30. [In Russian]. doi: 10.26442/terarkh201890927-30

21. Yanishevsky S.N., Skiba Ya.B., Polushin A.Yu. Statins in a patient with ischemic stroke: how early to start therapy? *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(1):16–28. [In Russian]. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-16-28

22. Vatutin N.T., Taradin G.G., Rakitskaya I.V., Kharchenko A.V., Stekhina K.V., Gesendich E.S., Mogilevskaya K.E. Hypolipidemic therapy in insufficient efficacy or intolerance of statins (literature review). *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy khirurgii = Bulletin of Emergency and Reconstructive Surgery*. 2020;5(4):29–39. [In Russian].

23. Bubnova M.G., Ilchenko M.Yu., Lebedev P.A. Statins in the primary prevention of cardiovascular disease. Possibilities of rosuvastatin. *CardioSomatika = CardioSomatics*. 2021;12(2):110–118. [In Russian]. doi: 10.26442/22217185.2021.2.200859

24. Dyadyk A.I., Kugler T.E., Suliman Yu.V., Zborovsky S.R., Zdikhovskaya I.I. Statin adverse effects: mechanisms, diagnosis, prevention and management. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = Archive of Internal Medicine*. 2018;8(4):266–276. [In Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276
25. Reith C., Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Spata E., Davies K., Halls H., Holland L., Wilson K., Armitage J. ... Yamaguchi J. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet*. 2022;400(10355):832–845. doi:10.1016/S0140-6736(22)01545-8
26. Decree of the Government of the Russian Federation of October 12, 2019 N 2406-r (as amended on October 6, 2022) “On approval of the list of vital and essential drugs, as well as lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs necessary for providing medical help”. Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=446595> [In Russian].
27. DSM Group. News. Available at: <https://dsm.ru/news-reports/> [In Russian].
28. Kukharchuk V.V., Yezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Balakhonova T.V., Gurevich V.S., Zelveyan P.A., Murataliev T.M., Myrzakhmetova G.Sh., Sudzhaeva O.A., ... Yakushin S.S. Eurasian association of cardiology (EAC)/ Russian national atherosclerosis society (RNAS, Russia) guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). *Yevraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Eurasian Heart Journal*. 2020;(2):6–29. [In Russian]. doi: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29
29. Arutyunov G.P., Boitsov S.A., Voevoda M.I., Drapkina O.M., Kukharchuk V.V., Martynov A.I., Shestakova M.V., Gurevich V.S., Sergienko I.V., Alieva A.S., ... Khalimov Yu.Sh. Correction of hypertriglyceridemia in order to reduce the residual risk in atherosclerosis-related diseases. Expert council opinion. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(9):44–51. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-9-44-51
30. Das Pradhan A., Glynn R.J., Fruchart J.C., MacFadyen J.G., Zaharris E.S., Everett B.M., Campbell S.E., Oshima R., Amarenco P., Blom D.J., ... PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N. Engl. J. Med*. 2022;387(21):1923–1934. doi: 10.1056/NEJMoa2210645
31. Benimetskaya K.S., Atyukov P.A., Astrakov S.V., Ragino Yu.I. New possibilities of hypolipemic therapy. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2017;(4):65–81. [In Russian]. doi: 10.20333/2500136-2017-4-65-81
32. Gould A.L., Rossouw J.E., Santanello N.C., Heyse J.F., Furberg C.D. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation*. 1995;91(8):2274–2282. doi: 10.1161/01.cir.91.8.2274
33. Valentovic M. Probucol. In: *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. Ed. S.J. Enna, D.B. Bylund. New York: Elsevier, 2007. P. 1–5. doi: 10.1016/B978-008055232-3.62463-8
34. Yamashita S., Masuda D., Matsuzawa Y. New horizons for probucol, an old, mysterious drug. *J. Atheroscler. Thromb*. 2021;28(2):100–102. doi: 10.5551/jat.ED132
35. Hirata K.I. New evidence of probucol on cardiovascular events. *J. Atheroscler. Thromb*. 2021;28(2):97–99. doi: 10.5551/jat.ED155
36. Arai H., Bujo H., Masuda D., Ishibashi T., Nakagawa S., Tanabe K., Kagimura T., Kang H.J., Kim M.H., Sung J., ... Yamashita S. Integrated analysis of two probucol trials for the secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular events: PROSPECTIVE and IMPACT. *J. Atheroscler. Thromb*. 2022;29(6):850–865. doi: 10.5551/jat.62821
37. Stefano D.F., Patane S., Gatto A. Thiadenol in the short-term treatment of patients with blood lipid disorders. *Minerva Med*. 1980;71(8):567–574. [In Italian].
38. Peduzzi L., Cozzi E. Clinical study on the antilipemic effect of tiadenol (Eulip). *Minerva Med = Minerva Med*. 1983;74(6):249–254. [In Italian].
39. Mal G.S., Lazurina L.P., Oplimakh K.S. Correction of the lipid profile in patients with coronary heart disease on the background of omacor pharmacotherapy. *Sciences of Europe*. 2020;5:6–8. [In Russian].
40. Zakirova A.N., Zakirova N.E. Antiarrhythmic and hemodynamic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiovascular diseases. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(2):209–217. [In Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2022-03-01
41. Nicholls S.J., Lincoff A.M., Garcia M., Bash D., Ballantyne C.M., Barter P.J., Davidson M.H., Kastelein J.J.P., Koenig W., McGuire D.K., ... Nissen S.E. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(22):2268–2280. doi: 10.1001/jama.2020.22258
42. Schuitemaker G.E., Pol G.A., Aretz C.P., Dinant G.J. A placebo-controlled, double-blind, randomised trial of magnesium-pyridoxal-5'-phosphate-glutamate for hypercholesterolaemia and other clinical-chemical risk factors of cardiovascular disease in a primary care setting. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2001;56:857–863. doi: 10.1007/s002280000247
43. Knipscheer H., Kindt I., Ende A., Nurmohamed M.T., Smalbraak H., Mulder W.J., Kastelein J.J. Magnesium pyridoxal-5'-phosphate glutamate, “A vitamin B6 derivative”, does not affect lipoprotein levels in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1997;51:499–503. doi: 10.1007/s002280050238

44. Dulin M.F., Hatcher L.F., Sasser H.C., Barringer T.A. Policosanol is ineffective in the treatment of hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;84(6):1543–1548. doi: 10.1093/ajcn/84.6.1543
45. Gurevich V.S. Review combined lipid-lowering therapy in European society of cardiology and European atherosclerosis society (ESC/EAS) 2019 guidelines: place of ezetimibe. *Consilium Medicum* 2019;21(12):95–100. [In Russian]. doi: 10.26442/20751753.2019.12.190728
46. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., McCagg A., White J.A., Theroux P., Darius H., Lewis B.S., Ophuis T.O., Jukema J.W., ... Califf R.M. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(25):2387–2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489
47. Vdovichenko V.P., Korshak T.A., Bronskaya G.M., Vasilyuk A.A. Ezetimibe in modern lipid-lowering therapy. *Meditinskije novosti = Medical News*. 2021;(6):53–56. [In Russian].
48. Yagudina R.I., Serpik V.G., Krylov A.B., Skulkova R.S. Selection of a comparison technology for pharmacoeconomic analysis of innovative drugs. *Farmakoekonomika: Teoriya i praktika = Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2017;5(4):5–17. [In Russian].
49. Alyautdin R.N., Romanov B.K., Pereverzev A.P., Chikalo A.O., Bunyatyan N.D., Merkulov V.A., Mironov A.N. Alipogene tiparvovec: a long journey of risk-benefit ratio assessment of gene therapy products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornyye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products. Regulatory Research and Examination of Medicines*. 2015;1:31–34. [In Russian].
50. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., ... Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):121–193. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826
51. Duell P.B., Santos R.D., Kirwan B.A., Witztum J.L., Tsimikas S., Kastelein J.J.P. Long-term mipomersen treatment is associated with a reduction in cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2016;10(4):1011–1021. doi: 10.1016/j.jacl.2016.04.013
52. Chambergo-Michilot D., Alur A., Kulkarni S., Agarwala A. Mipomersen in familial hypercholesterolemia: an update on health-related quality of life and patient-reported outcomes. *Vasc. Health Risk Manag.* 2022;18:73–80. doi: 10.2147/VHRM.S191965
53. Fogacci F., Ferri N., Toth P.P., Ruscica M., Corsini A., Cicero A.F. Efficacy and safety of mipomersen: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs*. 2019;79(7):751–766. doi: 10.1007/s40265-019-01114-z
54. Alhamadani F., Zhang K., Parikh R., Wu H., Rasmussen T.P., Bahal R., Zhong X., Manautou J.E. Safety of antisense oligonucleotide drugs. *Drug Metab. Dispos.* 2022;50(6):879–887. doi: 10.1124/dmd.121.000418
55. Leontieva I.V. Familial homozygous hypercholesterolemia in children: early diagnosis and treatment. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(4):118–128. [In Russian]. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-118-128
56. Decree of the President of the Russian Federation No. 16 dated 05.01.2021 «On the establishment of a Fund to support children with severe life-threatening and chronic diseases, including rare (orphan) diseases, “Circle of Kindness”». Available at: [://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202101060001](http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202101060001) [In Russian].
57. Chaulin A.M., Mazaev A.Yu., Alexandrov A.G. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK-9) in cholesterol metabolism and new possibilities of lipid-correcting therapy. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*. 2019;(4):124–126. [In Russian]. doi: 10.23670/IRJ.2019.82.4.025
58. Sorokin E.V., Karpov Yu.A. Alirokumab is a representative of a new class of lipid-lowering drugs. *Atmosfera. Novosti kardiologii = Atmosphere. Cardiology News*. 2016;(3):23–28. [In Russian].
59. Jones P.H., Bays H.E., Chaudhari U., Pordy R., Lorenzato C., Miller K., Robinson J.G. Safety of alirocumab (a PCSK9 monoclonal antibody) from 14 Randomized Trials. *Am. J. Cardiol.* 2016;118(12):1805–1811. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.08.072
60. Bubnova M.G. Treatment of atherogenic dyslipidemia: modern principles and new possibilities. *CardioSomatika = CardioSomatics*. 2017;8(2):51–58. [In Russian].
61. Bliznyuk S.A., Bubnova M.G., Yezhov M.V. Familial hypercholesterolemia: the current state of the problem and therapeutic and preventive care. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5): 247–252. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2532
62. Brandts J., Kausik K.R. Bempedoic acid, an inhibitor of ATP citrate lyase for the treatment of hypercholesterolemia: early indications and potential. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2020;29(8):763–770. doi: 10.1080/13543784.2020.1778668
63. Goit R., Saddik S.E., Dawood S.N., Rabih A.M., Nijaj A., Raman A., Uprety M., Calero M.J., Villanueva M.R., Joshaghani N., ... Khan S. Bempedoic acid's use as an adjunct in lowering low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary artery disease: a

systematic review. *Cureus*. 2022;14(10):e29891. doi: 10.7759/cureus.29891

64. Nissen S.E., Lincoff A.M., Brennan D., Ray K.K., Mason D., Kastelein J.J.P., Thompson P.D., Libby P., Cho L., Plutzky J., ... CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N. Engl. J. Med.* 2023;388(15):1353–1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024

65. Chaubin A.M., Svechikov N.A., Volkova S.L. The main groups of proprotein convertase inhibitors of subtilisin-kexin type 9: mechanisms of action and clinical efficacy. Part 1. *Vrach = Doctor*. 2021;(3):21–26. [In Russian]. doi: 10.29296/25877305-2021-03-04

66. Wright R.S., Ray K.K., Raal F.J., Kallend D.G., Jaros M., Koenig W., Leiter L.A., Landmesser U., Schwartz G.G., Friedman A., Wijngaard P.L.J., Garcia Conde L., Kastelein J.J.P., ORION Phase III Investigators. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;77(9):1182–1193. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.058

67. Zyryanov S.K., Butranova O.I. New possibilities of lowering low-density lipoprotein cholesterol: comparative characteristics of PCSK9-targeted therapy. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):93–106. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5271

68. Li J., Lei X., Li Z., Yang X. Effectiveness and safety of Inclisiran in hyperlipidemia treatment: An overview of systematic reviews. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(3):e32728. doi: 10.1097/MD.00000000000032728

69. Pomogaibo B.V., Filippov A.E. Angiopoietin-like protein type 3 is a new target of lipid-lowering

therapy. *Ateroskleroz i dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2022;(2):10–14. [In Russian]. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.02.0002

70. Afanasyeva O.I., Yezhov M.V., Pokrovsky S.N. Antisense oligonucleotides and therapeutic monoclonal antibodies are the basis for the creation of new generations of biological lipid-lowering drugs. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(8):99–109. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-99-109

71. Chen R., Lin S., Chen X. The promising novel therapies for familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lab. Anal.* 2022;36(7):e24552. doi: 10.1002/jcla.24552

72. Paik J., Duggan S. Volanesorsen: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79:1349–1354. doi: 10.1007/s40265-019-01168-z

73. European Medicines Agency. Waylivra (volanesorsen). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/waylivra>

74. Calcaterra I., Lupoli R., Minno D.A., di Minno M.N.D. Volanesorsen to treat severe hypertriglyceridaemia: A pooled analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Clin. Invest.* 2022;52(11):e13841. doi: 10.1111/eci.13841

75. Fogacci F., Norata G.D., Toth P.P., Arca M., Cicero A.F.G. Efficacy and safety of volanesorsen (ISIS 304801): the evidence from phase 2 and 3 clinical trials. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2020;22(5):18. doi: 10.1007/s11883-020-00836-w

76. Cheng Y., Li T., Tan P., Du Y., Huang Z., Shi H., Cai T., Chen Y., Fu W. Efficacy and safety of the apolipoprotein C-III inhibitor Volanesorsen: a systematic evaluation and meta-analysis. *Endocrine*. 2022;76:253–262. doi: 10.1007/s12020-022-03025-8

Сведения об авторах:

Лохмачева Алена Валерьевна, к.фарм.н., ORCID: 0000-0002-1102-9680, e-mail: asaltuk@mail.ru

Фоминых Стелла Геннадьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-5575-4083, e-mail: stella_fominyh@mail.ru

Трубина Лариса Владимировна, к.фарм.н., ORCID: 0000-0002-2292-6520, e-mail: larisa_trubina@mail.ru

Сихвардт Ирина Эдуардовна, ORCID: 0000-0002-8561-1411, e-mail: sihvardtiren@gmail.com

Information about the authors:

Alena V. Lokhmacheva, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0002-1102-9680, e-mail: asaltuk@mail.ru

Stella G. Fominykh, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5575-4083, e-mail: stella_fominyh@mail.ru

Larisa V. Trubina, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0002-2292-6520, e-mail: larisa_trubina@mail.ru

Irina E. Sikhvardt, ORCID: 0000-0002-8561-1411, e-mail: sihvardtiren@gmail.com

Поступила в редакцию 13.03.2023

После доработки 15.06.2023

Принята к публикации 16.06.2023

Received 13.03.2023

Revision received 15.06.2023

Accepted 16.06.2023