

Опыт применения алирокумаба для достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов, нуждающихся во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Алексей Эдуардович Никитин, Евгений Евгеньевич Аверин*, Денис Евгеньевич Рожков, Алексей Викторович Созыкин, Гульнара Анатольевна Проценко

Центральная клиническая больница Российской академии наук
Россия, 117593, Москва, Литовский бульвар, 1А

Цель. Изучить влияние применения ингибитора пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) – алирокумаба на показатели липидного обмена у пациентов, получающих вторичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и которым требуется усиление гиполипидемической терапии.

Материал и методы. В исследование включено 49 пациентов (возраст $61,53 \pm 1,14$ лет; 31 [63,3%] мужчина), принимающих алирокумаб, которые не достигали целевых концентраций холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), несмотря на проводимую оптимальную гиполипидемическую терапию. У всех пациентов оценивали исходный уровень липидов, а также их динамику после последующих инъекций.

Результаты. Уровень ХС ЛПНП статистически значимо снизился после первой инъекции по сравнению с исходным уровнем с $2,92 \pm 0,22$ до $1,65 \pm 0,19$ ммоль/л ($p < 0,001$; $\Delta 45,31 \pm 3,61\%$), а в среднем за время наблюдения – до $1,74 \pm 0,17$ ммоль/л ($p < 0,001$; $\Delta 41,52 \pm 2,69\%$ относительно исходного уровня). Изменение концентрации ХС ЛПНП между инъекциями не выявило статистически значимых различий ($p = 0,141$). Выявлена прямая сильная статистически значимая корреляция между концентрациями ХС ЛПНП после первой инъекции и среднеарифметическими значениями, зафиксированными в течение всего срока наблюдения ($r = 0,958$, $p < 0,001$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что применение ингибиторов PCSK9 у пациентов, которым необходима вторичная профилактика ССЗ, демонстрирует дополнительное снижение концентрации ХС ЛПНП уже после первой инъекции. Почти половина пациентов смогли достичь целевых уровней ХС ЛПНП. Сохранение эффекта за время наблюдения свидетельствует об отсутствии необходимости постоянного мониторинга параметров липидного обмена при назначении такой терапии.

Ключевые слова: атеросклероз, вторичная профилактика, сердечно-сосудистые заболевания, целевой уровень, холестерин липопротеинов низкой плотности, ингибиторы PCSK9, алирокумаб.

Для цитирования: Никитин А.Э., Аверин Е.Е., Рожков Д.Е., Созыкин А.В., Проценко Г.А. Опыт применения алирокумаба для достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов, нуждающихся во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):33-39. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-06

Alirocumab Administration Experience to Achieve Low Density Lipoprotein Cholesterol Target Levels in Secondary Prevention of Cardiovascular Disease

Alexey E. Nikitin, Evgeny E. Averin*, Denis E. Rozhkov, Alexey V. Sozykin, Gulnara A. Prochenko
Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. Litovskiy bulvar 1A, Moscow, 117593 Russia

Aim. To study the effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitor, alirocumab, on lipid levels in patients who receive secondary prevention of cardiovascular diseases (CVD) and require enhanced lipid-lowering therapy.

Material and methods. The study included 49 patients (aged of 61.53 ± 1.14 years; 31 [63.3%] men) receiving alirocumab who did not reach the target low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentrations despite the ongoing optimal lipid-lowering therapy. In all patients, the initial level of lipids was evaluated, as well as their parameters after subsequent alirocumab injections.

Results. LDL-C serum level significantly decreased after the first injection compared to the initial level from 2.92 ± 0.22 to 1.65 ± 0.19 mmol/L ($p < 0.001$; $\Delta 45.31 \pm 3.61\%$) and down to 1.74 ± 0.17 mmol/L for the entire study period ($p < 0.001$; $\Delta 41.52 \pm 2.69\%$). The change in LDL-C level between injections did not show statistically significant differences ($p = 0.141$). A direct strong statistically significant correlation between the LDL-C level after the first injection and its average values for the entire observation period was found ($r = 0.958$, $p < 0.001$).

Conclusion. The results of the study indicate that the PCSK9 inhibitor, alirocumab, in patients who need secondary prevention of CVD shows a significant additional decrease in the concentration of LDL-C after the first injection. At the same time, approximately half of the patients were able to achieve the recommended levels of LDL-C. The persistence of the achieved low LDL-C levels over time demonstrated that the average concentration of LDL-C during the observation corresponded to the values after the first injection. This finding shows that there is no need for constant monitoring of lipid metabolism parameters when prescribing such therapy.

Keywords: atherosclerosis, secondary prevention, cardiovascular disease, target level, low density lipoprotein cholesterol, PCSK9 inhibitors, alirocumab.

For citation: Nikitin A.E., Averin E.E., Rozhkov D.E., Sozykin A.V., Prochenko G.A. Alirocumab Administration Experience to Achieve Low Density Lipoprotein Cholesterol Target Levels in Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):33-39. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-06

Received / Поступила: 07.11.2019
Accepted / Принята в печать: 13.01.2020

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
averin76@bk.ru

Несмотря на достижения современной медицины, по данным Всемирной Организации Здравоохранения сердечно-сосудистая патология занимает ведущее место в структуре общей заболеваемости трудоспособного населения развитых и развивающихся стран мира. Наблюдения показывают, что данные заболевания имеют высокую распространенность, в том числе, и среди группы экономически активного населения, которое является основой экономики во многих государствах. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Российской Федерации по настоящее время остается на первой позиции в структуре смертности [1, 2].

Ученые наблюдают увеличение распространенности ССЗ, патогенетической основой которых во многих случаях является атеросклероз, прогрессирующий под воздействием ряда факторов, в том числе, и липидного обмена. Общий холестерин (ОХ) и холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) – самые значимые показатели липидного обмена, которые являются общепризнанными факторами риска развития ССЗ [3-5].

По данным европейских ученых экономическое бремя сердечно-сосудистых заболеваний составляет в странах Евросоюза приблизительно €169 млрд ежегодно, причем, 62% этих расходов непосредственно связаны с системой здравоохранения. На 1000 человек теряются 2,4 рабочих года по причине смертности, и 591 день – по причине заболеваемости. Существуют данные, что уход за больными, осуществляемый его родственниками и друзьями, также оценивается в потери на уровне €29 млрд ежегодно [6-12].

Учитывая высокое социально-экономическое значение ССЗ (в Российской Федерации, например, экономический ущерб от ССЗ оценивается на уровне около 3% валового внутреннего продукта [5]), проблема эффективной коррекции установленных факторов риска является одной из ключевых в профилактике ССЗ.

В связи с необходимостью иметь ориентиры для адекватного использования лекарственной коррекции липидов предлагались целевые уровни ХС ЛПНП, дифференцированные по различным уровням относительного сердечно-сосудистого риска. По мере поступления новых клинических данных целевые уровни ХС ЛПНП значительно менялись в течение последних лет. Так, Европейское общество кардиологов (ESC) в 2016 г. для пациентов с очень высоким риском рекомендовало концентрацию <1,8 ммоль/л [13], в 2017 г. такие же целевые уровни были опубликованы в рекомендациях Российского кардиологического общества [5]. Также в 2017 г. Национальное общество по изучению атеросклероза одним из первых предложило в качестве рекомендации более строгие значе-

ния – <1,5 ммоль/л [14], и уже в 2019 г. в обновленных рекомендациях ESC было установлено целевое значение ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л [15].

В качестве медикаментозных средств для достижения целевых уровней ХС ЛПНП ведущими профессиональными сообществами рекомендуется использовать широко применяемые ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы – статины и ингибиторы всасывания холестерина в кишечнике (эзетимиб), а также относительно новый класс веществ – моноклональные антитела, являющиеся ингибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) [4,5,14,16,17]. Основным механизмом влияния ингибиторов PCSK9, которые являются моноклональными антителами к данному белку, является специфическое связывание их с указанной молекулой, что предотвращает деградацию ЛПНП-рецептора [18].

Значительное количество проведенных клинических исследований показали высокую эффективность относящихся к данному классу препаратов алирокумаб (ODYSSEY LONG TERM, ODYSSEY COMBO II, ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II) и эволокумаб (DESCARTES, RUTHERFORD-2, TESLA, OSLER, MENDEL-2, LA PLACE-2, FOURIER) [19].

Несмотря на известные и регулярно пересматриваемые ведущими профессиональными сообществами рекомендованные цели медикаментозной коррекции обмена липидов у пациентов с целью профилактики ССЗ [4,5,15], существует значительная часть пациентов, которые таких целей не достигают [20-24].

Так, например, по данным исследования EUROASPIRE III 53,2% обследованных из Российской Федерации имели повышенный уровень ОХ [25], а по данным исследования EURIKA среди европейцев с дислипидемией только 74,4% получали лечение, при этом только 41,2% пациентов достигали целевых уровней ОХ и ХС ЛПНП [26].

Цель исследования: изучить влияние применения ингибиторов PCSK9 на показатели липидного обмена у пациентов, которым требуется усиление гиполипидемической терапии, в рамках вторичной профилактики ССЗ.

Материал и методы

Для оценки эффективности влияния ингибиторов PCSK9 на параметры липидного обмена у пациентов, которым необходимо усиление гиполипидемической терапии, было инициировано наблюдательное исследование. В исследование включались мужчины и женщины старше 40 лет, которым требовалась вторичная профилактика ССЗ и которые не достигали целевых концентраций ХС ЛПНП, рекомендованных ESC

(2019 г.) [15], несмотря на проводимую оптимальную гиполипидемическую терапию. Пациентам при амбулаторном наблюдении врачом-кардиологом ЦКБ РАН в дополнение к стандартной гиполипидемической терапии рекомендовалось лечение препаратом алирокумаба. В исследование и последующий анализ были включены пациенты (n=49), принимавшие алирокумаб и проходившие исследование лабораторных параметров накануне очередной инъекции. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Среди всех наблюдаемых случаев в 12,2% (n=6) алирокумаб принимался в дозировке 75 мг 1 р/2 нед, в 36,7% (n=18) в дозировке 150 мг 1р/2 нед и в 51,0% (n=25) по 300 мг 1р/4 нед.

У 49 (100%) пациентов параметры были зафиксированы при втором посещении (непосредственно перед 2-й инъекцией), у 83,7% (n=41) – перед 3-й инъекцией, у 63,3% (n=31) – непосредственно перед 4-й инъекцией и у 32,7% (n=16) – перед 5-й инъекцией алирокумаба.

Количественные показатели представлены в виде сравнения средних величин ± стандартная ошибка среднего с использованием t-критерия Стьюдента. Для оценки статистической значимости изменения параметров в динамике использовался расчет t-критерия для парных выборок. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Качественные параметры сопоставлялись с использованием критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $\chi^2 < 0,05$. Тесноту взаимосвязи отдельных показателей оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Для ряда параметров проводился анализ отношения шансов (ОШ, odds ratio) с использованием стандартной методики и указанием 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Для обработки данных использовался статистический пакет SPSS 20.0 (IBM, США).

Результаты

Аналізу были подвергнуты 49 случаев приема пациентами ингибитора PCSK9 (алирокумаб). Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В части случаев у пациентов имелась подтвержденная семейная гиперхолестеринемия (табл. 1), причем, у 2% (n=1) – гомозиготная форма (мутация гена, кодирующего ApoB), а у 26,5% (n=13) – гетерозиготная форма с подтвержденной мутацией в гене, кодирующем ЛПНП-рецептор. У 18,4% (n=9) была зафиксирована непереносимость статинов в виде миалгий, что потребовало уменьшения дозы или полной отмены приема статинов. У большинства пациентов ранее был установлен диагноз ишемической болезни сердца, почти половина имели в анамнезе инфаркт миокарда,

часть перенесли операции маммарно-/аортокоронарное шунтирование или чрескожные коронарные вмешательства со стентированием, причем, у 34,7% (n=12) было два и более различных вмешательств. Атеросклеротические бляшки в артериях нижних конечностей регистрировались в 73,5% (n=36), а в брахиоцефальных артериях – в 95,9% (n=47), средняя величина стеноза брахиоцефальных артерий составляла $43,88 \pm 3,13\%$.

Большинство пациентов принимали статины, из них 51% (n=25) – розувастатин, 32,6% (n=16) – аторвастатин и 4,1% (n=2) – питавастатин. Высокие дозы статинов принимали 73,5% (n=36) пациентов. У 59,2% пациентов (n=29) имел место прием эзетимиба в дозировке 10 мг.

Сравнение эффективности различных дозировок и режимов приема ингибиторов PCSK9 не входило в цели настоящего исследования и не представлено в данной статье. Ряд других важных параметров, таких как уровень глюкозы, АЛТ, АСТ, КФК, СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕPI, концентрации электролитов плазмы крови – калия и натрия – мониторировался за время наблюдения за пациентами, однако анализ данных элементов гомеостаза не входил в цели настоящего исследования, поэтому не представлен в данной статье.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Значение
Возраст, лет	61,5±1,1
Мужчины, n (%)	31 (63,3)
Семейная гиперхолестеринемия, n (%)	14 (28,6)
ИБС, n (%) в т.ч.	42 (85,7)
ИМ в анамнезе	23 (46,9)
МКШ/АКШ в анамнезе	12 (24,5)
ЧКВ в анамнезе	33 (67,3)
АГ, n (%)	42 (85,7)
СД 2 типа, n (%)	6 (12,2)
НТГ, n (%)	8 (16,3)
ОНМК, n (%)	7 (14,3)
ТИА, n (%)	2 (4,1)
Статины, n (%)	43 (87,8)

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда,
МКШ – маммарно-коронарное шунтирование,
АКШ – аорто-коронарное шунтирование, СД – сахарный диабет,
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака

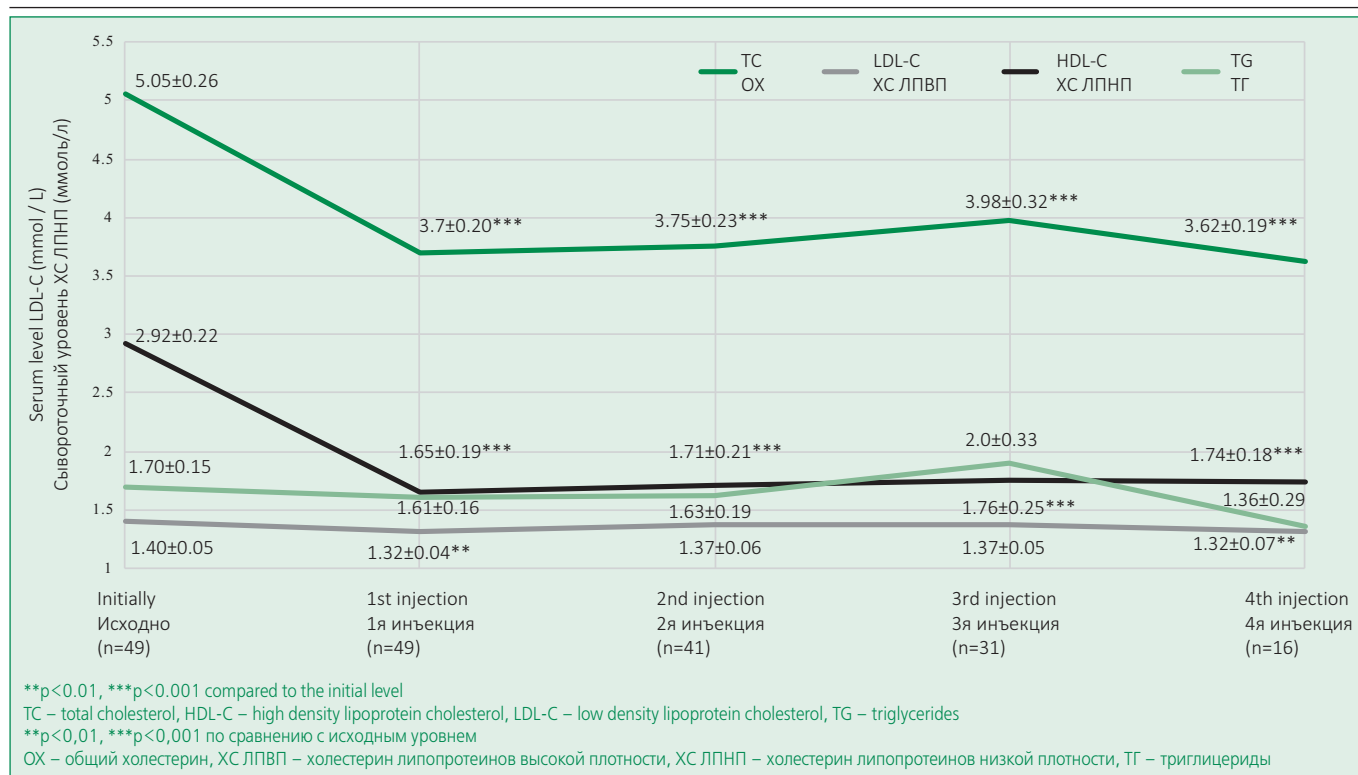


Figure 1. Change in lipid levels during the study
Рисунок 1. Динамика уровней липидов за время исследования

За время наблюдения уровень ОХ статистически значимо снизился – с $5,05 \pm 0,26$ до $3,82 \pm 0,19$ ммоль/л ($p < 0,001$), ХС ЛПВП – с $1,40 \pm 0,05$ до $1,35 \pm 0,04$ ммоль/л ($p = 0,06$), ХС ЛПНП – с $2,92 \pm 0,22$ до $1,74 \pm 0,17$ ммоль/л ($p < 0,001$), ТГ – с $1,7 \pm 0,15$ до $1,67 \pm 0,16$ ммоль/л ($p = 0,649$). Уровень ХС ЛПНП снизился по отношению к исходному уровню на $45,3 \pm 3,6\%$ после первой инъекции и на $41,5 \pm 2,7\%$ – в среднем за время наблюдения. Доля пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП после первой инъекции, составила $49,0\%$ ($n = 24$), а на протяжении всего исследования – $44,9\%$ ($n = 22$). Динамика уровней липидов по визитам представлена на рис. 1.

Выявлена прямая сильная статистически значимая корреляция между уровнем ХС ЛПНП после первой инъекции и среднеарифметическими значениями за время всего срока наблюдения ($r = 0,958$; $p < 0,001$). При этом снижение концентрации ХС ЛПНП также имело прямую сильную статистически значимую корреляцию, как при оценке абсолютных значений ($r = 0,865$; $p < 0,001$), так и при сравнении относительной динамики ($r = 0,773$; $p < 0,001$). При этом количество пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛПНП после первой инъекции, также имело статистически значимую сильную прямую корреляцию с частотой достижения целевых уровней ХС ЛПНП за весь период наблюдения ($r = 0,703$; $p < 0,001$).

В табл. 2 представлена частота достижения целевых уровней ХС ЛПНП после первой инъекции в зависимости от режима применения алирокумаба.

В группе, достигшей целевого уровня ХС ЛПНП, было $40,9\%$ ($n = 9$) мужчин, а в группе, не достигшей этого уровня – $81,5\%$ ($n = 22$), $\chi^2 = 0,004$. Отношение шансов для данной зависимости составило $0,157$ (95% ДИ $0,043-0,572$).

Среди пациентов, у которых средние концентрации ХС ЛПНП за время наблюдения находились в рекомендуемых границах, $54,5\%$ ($n = 12$) имели атеросклероз артерий нижних конечностей, а среди тех, у кого они находились вне рекомендованных пределов – атеросклероз артерий нижних конечностей имели $88,9\%$ ($n = 24$), $\chi^2 = 0,008$. ОШ составило $0,150$ (95% ДИ $0,035-0,649$).

Не было выявлено статистически значимых различий в группах, достигших и не достигших целевых уровней ХС ЛПНП по количеству пациентов с семейной гиперхолестеринемией ($\chi^2 = 0,311$), артериальной гипертензией ($\chi^2 = 0,086$), верифицированной ишемической болезнью сердца ($\chi^2 = 0,133$), ранее перенесенным инфарктом миокарда ($\chi^2 = 0,147$), чрескожными коронарными вмешательствами ($\chi^2 = 0,422$) и операциями коронарного шунтирования ($\chi^2 = 0,103$), сахарным диабетом ($\chi^2 = 0,240$). Частота наличия атеросклероза брахиоцефальных артерий ($\chi^2 = 0,196$), факт лечения статинами ($\chi^2 = 0,148$), прием высоко-

Table 2. Frequency of achieving target low density lipoprotein cholesterol levels after the 1st injection, depending on the regimen of alirocumab

Таблица 2. Частота достижения целевых уровней ХС ЛПНП после 1-й инъекции в зависимости от режима применения алирокумаба

Режим применения алирокумаба	Достигли целевого уровня ХС ЛПНП (n=22)	Не достигли целевого уровня ХС ЛПНП (n=27)
75 мг 1 р/2 нед, n (%)	3 (13,6)	3 (11,1)
150 мг 1 р/2 нед, n (%)	13 (59,1)	5 (18,5)
300 мг 1 р/4 нед, n (%)	6 (27,3)	19 (70,4)

LDL – low density lipoprotein
ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

интенсивной дозы статина ($\chi^2=0,151$) и прием эзети-миба ($\chi^2=0,380$) также статистически значимо не различалась в изучаемых группах.

Обсуждение

Было проведено изучение влияния PCSK9 на показатели обмена холестерина как одного из способов дополнительного воздействия на липидный обмен при профилактике ССЗ, как в качестве монотерапии при невозможности использования стандартных препаратов, так и в сочетании со статинами, с которыми они дают максимальный синергетический эффект, исходя из патогенетических механизмов.

У пациентов, получавших вторичную профилактику ССЗ, ожидаемый эффект зафиксирован после первой инъекции – статистически значимое снижение уровней ОХ и ХС ЛПНП, соответствующее данным других работ [27]. Также обращает на себя внимание статистически значимое уменьшение ХС ЛПНП на фоне начала терапии ингибиторами PCSK9 (алирокумаб).

Оценка динамики липидного обмена за время исследования свидетельствовала о стабильности наблю-

даемых параметров. Не выявило статистически значимых изменений уровней липидов между инъекциями, кроме различия в средних концентрациях уровня ОХ, который статистически незначимо вырос на $0,26 \pm 0,1$ ммоль/л. Последнее, скорее всего, явилось артефактом, связанным с размером выборки для данного параметра ($n=31$), и не имел обособленного клинического значения.

Наибольший интерес представляет анализ динамики, сравнивающий исходные параметры и тот средний уровень, который регистрируется на протяжении лечения, так как именно данный аспект отражает то лекарственное воздействие, которое ожидается в клинической практике. В нашем исследовании мы получили статистически значимое снижение ОХ и ХС ЛПНП, так, ХС ЛПНП снизился на $41,5 \pm 18,9\%$ в течение периода исследования (рис. 2). Целевых уровней ХС ЛПНП достигли 44,9% пациентов, получавших вторичную профилактику.

Были выявлены факторы, статистически значимо различающиеся для пациентов, достигших и не достигших целевых концентраций ХС ЛПНП на фоне те-

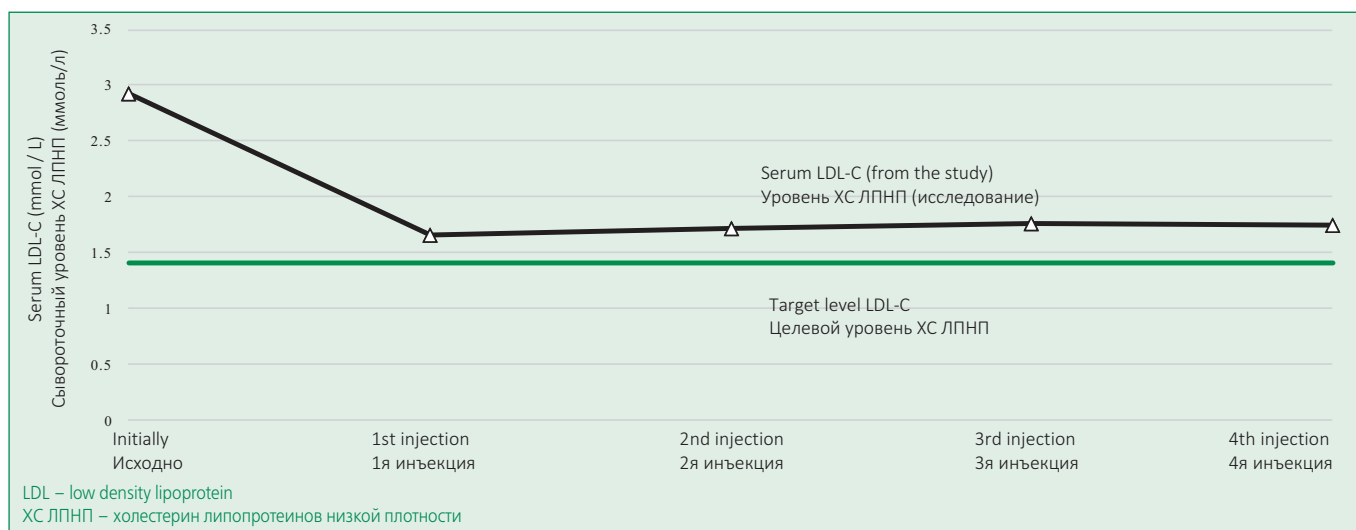


Figure 2. Change in the average levels of low density lipoprotein cholesterol during the study compared to the target level (ESC, 2019)

Рисунок 2. Динамика средних уровней ХС ЛПНП за время исследования в сравнении с целевым уровнем (ESC, 2019)

рапии ингибиторами PCSK9 (алирокумаб). К таким факторам для нашей группы можно отнести мужской пол (отношение шансов 0,157; 95% ДИ 0,043-0,572) и наличие атеросклероза артерий нижних конечностей (ОШ 0,150; 95% ДИ 0,035-0,649).

Отсутствие значительных отличий между состоянием липидного обмена после 1-й инъекции и по результатам оценки средних параметров, наблюдаемых за время исследования, свидетельствует о стабильности изучаемых параметров с течением времени и указывает на отсутствие необходимости длительного мониторинга данных параметров, в связи с чем достаточно контрольного определения показателей липидного обмена до очередной инъекции.

Заключение

Полученные результаты при применении ингибитора PCSK9 (алирокумаб) у пациентов, которым необходима вторичная профилактика ССЗ, демонстри-

руют дополнительное снижение концентрации ХС ЛПНП уже после 1-й инъекции в среднем на $45,31 \pm 3,61\%$, при этом в 49,0% пациентов смогли достичь целевых уровней ХС ЛПНП. Продемонстрировано сохранение достигнутых уровней ХС ЛПНП за время наблюдения, что свидетельствует об отсутствии необходимости постоянного мониторинга параметров липидного обмена. Тем не менее, несмотря на доказанную эффективность данной терапии, остается значительная часть пациентов, которые не достигли целевых уровней ХС ЛПНП, что требует проведения дополнительных исследований.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. World Health Organization. The Global Burden of Disease. Geneva: World Health Organization; 2008.
2. Averin E.E., Nikitin A.E., Nikitin I.G., Sozykin A.V. New European Guidelines for Hypertension: A Focus on Combination Therapy. *Meditsinskiy Alfavit*. 2018;4(37):5-11 (In Russ.) [Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Никитин И.Г., Созыкин А.В. Новые европейские рекомендации по артериальной гипертензии: акцент на комбинированную терапию. *Медицинский Алфавит*. 2018;4(37):5-11].
3. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H., et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.002.
4. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106.
5. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7-122 (In Russ.) [Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;(6):7-122]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
6. Leal J., Luengo-Fernandez R., Gray A., et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*. 2006;27(13):1610-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehi733.
7. Gordienko A.V., Nikitin A.E., Yakovlev V.V. Features of disorders of lipid-cholesterol metabolism at young and middle-aged men with primary recurrent myocardial infarction. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy Akademii*. 2009;3(27):7-10 (In Russ.) [Гордиенко А.В., Никитин А.Э., Яковлев В.В. Особенности нарушений липидно-холестеринного обмена у мужчин молодого и среднего возраста с первичным и повторным инфарктом миокарда. *Вестник Российской Военно-медицинской Академии*. 2009;3(27):7-10].
8. Averin E.E. Rehabilitation of cardiac patients: Socio-legal aspects. *Vrach*. 2010;7:19-22 (In Russ.) [Аверин Е.Е. Социально-правовые аспекты реабилитации кардиологических пациентов. *Врач*. 2010;7:19-22].
9. Averin E.E. Social rehabilitation opportunities. *V Mire Nauchnih Otkritiy*. 2010;3-4(9):130 (In Russ.) [Аверин Е.Е. Социальные возможности реабилитации. *В Мире Научных Открытий*. 2010;3-4(9):130].
10. Averin E.E. Socially significant differences in the rehabilitation of cardiac surgery centers. *V Mire Nauchnih Otkritiy*. 2010;3-4(9):131 (In Russ.) [Аверин Е.Е. Социально значимые различия реабилитации кардиохирургических центров. *В Мире Научных Открытий*. 2010;3-4(9):131].
11. Averin E.E. Cardiac Surgery: Psychological, Social and Legal Aspects of Rehabilitation. *CardioSomatika*. 2011;S1:3-4 (In Russ.) [Аверин Е.Е. Кардиохирургические пациенты: психологические, социальные и правовые аспекты реабилитации. *CardioSomatika*. 2011;S1:3-4].
12. Averin E.E., Lopatin Y.M., Delaru V.V. Rehabilitation of cardiosurgical patients in Russia: medical, social, psychological and legal aspects. *Heart Failure Journal*. 2012;13(1):40-5 (In Russ.) [Аверин Е.Е., Лопатин Ю.М., Делару В.В. Реабилитация кардиохирургических больных в России: медицинские, социальные, психологические и правовые аспекты. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2012;13(1):40-5].
13. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058. DOI:10.1093/eurheartj/ehw272.
14. Aronov D.M., Arabidze G. G., Akhmedzhanov N.M., et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, 2017 [cited by Dec 20, 2019]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf (In Russ.) [Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения Атеросклероза. Российские рекомендации, 2017 [цитировано 20.12.2019]. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf].
15. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
16. Susekov A.V., Nikitin A.E. The Past and Near Future of Statin Therapy in Russia. *Lechebnoye Delo*. 2018;3:30-7 (In Russ.) [Сусеков А.В., Никитин А.Э. Терапия статинами в России: взгляд в прошлое и перспективы на ближайшее будущее. *Лечебное Дело*. 2018;3:30-7].
17. Averin E.E., Nikitin A.E., Nikitin I.G., et al. The optimal choice of statin for patients with high and very high cardiovascular risk and impaired carbohydrate metabolism. *Meditsinskiy Alfavit*. 2018;3(32):5-11 (In Russ.) [Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Никитин И.Г., и др. Оптимальный выбор статина для пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска и нарушениями углеводного обмена. *Медицинский Алфавит*. 2018;3(32):5-11].
18. Mullard A. Cholesterol-lowering blockbuster candidates speed into Phase III trials. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(11):817-9. DOI:10.1038/nrd3879.
19. Wayne T.F. Jr. Defining the Role of PCSK9 Inhibitors in the Treatment of Hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(2):83-92. DOI:10.1007/s40256-015-0150-3.
20. Rozhkov D.E., Averin E.E., Nikitin A.E., et al. Features of actual state of lipid metabolism in patients after suffering cardiovascular events. *Meditsinskiy Alfavit*. 2018;32(3):19-28 (In Russ.) [Рожков Д.Е., Аверин Е.Е., Никитин А.Э., и др. Особенности фактического состояния липидного обмена у пациентов после перенесенных сердечно-сосудистых событий. *Медицинский Алфавит*. 2018;32(3):19-28].
21. Nikitin A.E., Nikitin I.G., Dedov E.I., et al. Ways to optimize treatment of patients in multidisciplinary hospital: focus on state of lipid metabolism. *Meditsinskiy Alfavit*. 2018;32(3):29-39 (In Russ.) [Никитин А.Э., Никитин И.Г., Дедов Е.И., и др. Пути оптимизации терапии больных в многопрофильном стационаре: фокус на состояние липидного обмена. *Медицинский Алфавит*. 2018;32(3):29-39].
22. Bovtyushko P.V., Shmorgun T.S., Filippov A.E., et al. The effect of preventive measures on endothelial function in patients with arterial hypertension. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy Akademii*. 2009;40(28):148-51 (In Russ.) [Бовтушко П.В., Шморгун Т.С., Филиппов А.Е., и др. Влияние профилактических мероприятий на функцию эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией. *Вестник Российской Военно-медицинской Академии*. 2009;40(28):148-51].
23. Alferov S.P., Svistov A.S., Nikitin A.E., et al. The relationship between myocardial perfusion indicators, the course of heart failure, and the functional class of angina pectoris in patients after acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy Akademii*. 2009;1(25):14-8 (In Russ.) [Алферов С.П., Свистов А.С., Никитин А.Э., и др. Взаимосвязь между показателями перфузии миокарда, течением ХСН и функциональным классом стенокардии у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST. *Вестник Российской Военно-медицинской Академии*. 2009;1(25):14-8].

24. Shevchenko Y.L., Tyrenko V.V., Nikitin A.E., et al. A study of adrenergic innervation of the myocardium in patients with cardiac syndrome X. *Clinical Medicine*. 2001;10:14 (In Russ.) [Шевченко Ю.Л., Тыренко В.В., Никитин А.Э., и др. Исследование адренергической иннервации миокарда у больных кардиальным синдромом X. *Клиническая Медицина*. 2001;10:14].
25. Kotseva K., Wood D., DeBacker G., et al.; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(2):121-37. DOI:10.1097/HJR.0b013e3283294b1d.
26. Banegas J.R., Lopez-Garcia E., Dallongeville J., et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J*. 2011;32(17):2143-52. DOI:10.1093/eurheartj/ehr080.
27. Norata G.D., Tibolla G., Catapano A.L. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;54:273-93. DOI:10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025.

About the Authors:

Alexey E. Nikitin – MD, PhD, Professor, Head Physician, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences
Evgeny E. Averin – MD, PhD, Professor, Head of Research and Education Center, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences
Denis E. Rozhkov – MD, Head of the Admission Department, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences
Alexey V. Sozykin – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Interventional Radiology Diagnostic and Treatment Methods, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences
Gulnara A. Procenko – MD, Head of the 3rd Therapeutic Department, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences

Сведения об авторах:

Никитин Алексей Эдуардович – д.м.н., профессор, главный врач, ЦКБ РАН
Аверин Евгений Евгеньевич – д.м.н., профессор, начальник научно-образовательного центра, ЦКБ РАН
Рожков Денис Евгеньевич – зав. приемным отделением, ЦКБ РАН
Созыкин Алексей Викторович – д.м.н., профессор, зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ЦКБ РАН
Проценко Гульнара Анатольевна – зав. 3 терапевтическим отделением, ЦКБ РАН