


DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-153-171
EDN: ZTVZEJREVIEW
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Гиполипидемическая терапия в XXI веке: что нового?

Н.Ю. Обьедкова  , Д.Н. Усачева , Г.С. Маль , Е.Г. Обьедков Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Российская Федерация
 obedkovany@kursksmu.net

Аннотация. *Актуальность.* Лидирующие позиции по смертности во всем мире занимают сердечно-сосудистые заболевания, патогенетически обусловленные процессами атеросклероза. Статины длительное время считали золотым стандартом гиполипидемической терапии в связи с высокой эффективностью, относительно хорошей переносимостью и безопасностью. На данный момент доказано, что терапия статинами в высоких дозах снижает уровень холестерина липопротеинов низкой плотности более чем на 50 %, а в средних — примерно на 30–49 %. Однако, в некоторых случаях достичь целевой уровень липопротеинов в целом не представляется возможным ввиду различных причин, что послужило мотивацией к созданию новых гиполипидемических средств. В статье представлена доказательная база новейших препаратов с липидснижающим действием, часть из которых уже одобрена к клиническому применению на основании публикаций в индексируемых научных базах Scopus, PubMed, Web of Science за последние 10 лет. Представлены основные результаты наиболее значимых клинических испытаний эффективности и безопасности таких препаратов, как алирокумаб, инклисиран, бокоцизумаб, пелакарсен, мипомерсен, бемпедоевая кислота, ломитапид, эвинокумаб, а также методики терапевтического афереза липопротеинов. Рассматриваются точки приложения, воздействующие на патогенетические звенья дислипидемий: ингибирование пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин 9 типа, подавление генов, синтезирующих липопротеин (а) антисмысловыми олигонуклеотидами, супрессия синтеза холестерина путем инактивации фермента аденозинтрифосфат-цитратлиазы (АТФ-цитратлиазы), действие микросомальных ингибиторов белка переноса триглицеридов. *Выводы.* Поиск новых рациональных схем гиполипидемической терапии все еще продолжается, потому необходимо тщательно анализировать профиль эффективности и безопасности новейших препаратов. Некоторые из них, например, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9, активно используются в медицине уже сегодня, за другими, самыми перспективными, — будущее. Обеспечение полного контроля над атерогенными липопротеинами впоследствии внесет значительный вклад в первичную и вторичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, что спасет множество человеческих жизней.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, иРСК9, инклисиран, пелакарсен, бемпедоевая кислота, эвинокумаб, ломитапид

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

© Обьедкова Н.Ю., Усачева Д.Н., Маль Г.С., Обьедков Е.Г., 2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Вклад авторов. Текст статьи — Н.Ю. Объедкова, Д.Н. Усачева; фактический материал — Н.Ю. Объедкова; список литературы — Д.Н. Усачева; концепция и структура статьи — Г.С. Маль; дизайн и редактирование статьи — Е.Г. Объедков. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этические утверждения — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.


Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 17.02.2024. Принята 08.04.2024.

Для цитирования: *Объедкова Н.Ю., Усачева Д.Н., Маль Г.С., Объедков Е.Г.* Гиполипидемическая терапия в XXI веке: что нового? // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 2. С. 153–171. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–153–171

Hypolipidemic therapy in the XXI century: what is new?

Natalya Yu. Ob'edkova  , Diana N. Usacheva , Galina S. Mal , Evgenij G. Ob'edkov 

Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation
 obedkovany@kursksmu.net

Abstract. Relevance. The leading position in mortality throughout the world is occupied by cardiovascular diseases, caused by atherosclerosis process. Statins used to be the gold standard of lipid-lowering therapy for a long time due to their high efficacy, optimal tolerance and safety. Nowadays it has been proved that statins reduce low-density lipoprotein levels in high doses by more than 50 %, in medium doses for about 30–49 %. However, often achieving the target level of lipoproteins is not possible due to a variety of reasons, what became a motivation for creating new drugs. The evidence base for the newest lipid-lowering drugs, some of which have already been approved for clinical use according to the publications in the scientific databases Scopus, PubMed, Web of Science for last 10 years. Main results of the most significant clinical trials of drugs' effectiveness and safety are described including medicines: alirocumab, inclisiran, bococizumab, pelacarsen, mipomersen, bempedoic acid, lomitapide, evinocumab and also methods of therapeutic lipoprotein apheresis. Dyslipidemia pathogenetic points are considered like inhibition of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9, suppression of genes synthesizing lipoprotein (a) by antisense oligonucleotides, cholesterol synthesis suppression by inactivation of adenosine triphosphate-citrate lyase enzyme; the action of microsomal inhibitors of triglyceride transfer protein. **Conclusion.** Searching for new lipid-lowering rational regimens is still ongoing, therefore it is necessary to carefully analyze effectiveness and safety profile for the newest drugs. Some of them like inhibition of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 are actively used in medicine today, while others, the most promising, will be in the future. Ensuring of atherogenic lipoproteins complete control will subsequently make a significant contribution to the primary and secondary cardiovascular diseases prevention, which will save many human lives.

Keywords: coronary heart disease, dyslipidemia, iPCSK9, inclisiran, pelacarsen, bempedoic acid, evinocumab, lomitapide

Funding. The authors state that there is no funding for the study.

Author contributions. Text of the article — N. Yu. Ob'edkova, D.N. Usacheva; factual material — N. Yu. Ob'edkova; references — D.N. Usacheva; concept and structure of the article — G.S. Mal; Design and editing of the article — E.G. Ob'edkov. All authors made significant contributions to the conception and preparation of the article, also read and approved the final version before publication.

Conflict of interest statement. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 17.01.2024. Accepted 08.04.2024.

For citation: Ob'edkova NYu, Usacheva DN, Mal GS, Ob'edkov EG. Hypolipidemic therapy in the XXI century: what is new? *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(2):153–171. doi: 10.22363/2313–0245–2024–28–2–153–171

Введение

На протяжении длительного времени статины считались золотым стандартом гиполипидемической терапии, однако достижение целевых значений атерогенных липопротеинов низкой плотности не всегда было возможным в полной мере при монотерапии препаратами данного класса ввиду недостаточной эффективности у пациентов с определенными индивидуальными особенностями метаболизма, а также появлением нежелательных побочных явлений, например, миалгии и выраженного повышения трансаминаз, что в конечном итоге послужило мотивацией для ученых многих стран для создания новых групп препаратов и оптимизации гиполипидемической терапии с целью повышения ее эффективности [1]. Так, исследования двойной комбинаций с добавлением ингибитора абсорбции холестерина эзетимибом помогли дополнительно снизить значение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) на 15 %, а применение тройной терапии с молекулярно-генетическим препаратом — ингибитором пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (иPCSK9) — в свою очередь дало 85 %-ное снижение исходного уровня атерогенных липопротеинов. Данные успехи послу-

жили стартом для поиска новых, более оптимальных и инновационных комбинаций [2].

Ингибиторы PCSK9: новая эра гиполипидемической терапии

Препараты группы иPCSK9, открытые совместно группой ученых из Канады и Франции, представлены в виде полностью человеческих моноклональных антител. Первым зарегистрированным представителем данного класса, одобренным Food and Drug Administration (FDA) в 2015 году, стал эволокумаб, что послужило началом новой эры в гиполипидемической терапии [3]. Фармакодинамика характеризуется интересным механизмом: снижение уровня холестерина в плазме крови осуществляется путем ингибирования фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) и последующей недопустимости его связывания с рецептором липопротеинов низкой плотности, за счет чего предотвращается внутриклеточная деградация рецепторов к ХС-ЛПНП и дальнейшая утилизация атерогенных фракций липопротеинов не встречает препятствий со стороны данной конвертазы [4]. Особенности назначения препаратов из группы иPCSK9 представлены в таблице 1.

Таблица 1

Лекарственные препараты из группы iPCSK9, зарегистрированные в России

Название	Структура	Форма выпуска	Дозирование	Противопоказания
Эволокумаб	моноклональное антитело	раствор для подкожного введения в шприц-ручке; 140 мг в 1 мл	140 мг подкожно каждые 2 недели, или 420 мг раз в месяц	возраст больного до 18 лет при гетерозиготной гиперхолестеринемии; возраст до 12 лет при гомозиготной гиперхолестеринемии
Алирокумаб	моноклональное антитело	раствор для подкожного введения в шприц-ручке; 75 мг в 1 мл; 150 мг в 1 мл	75–150 мг подкожно каждые 2 недели, или 300 мг раз в месяц	индивидуальная повышенная чувствительность, период беременности и лактации, детский возраст до 18 лет.
Инклизиран	малая интерферирующая РНК	раствор для подкожного введения в шприц-ручке; 284 мг в 1,5 мл;	284 мг подкожно, затем через 3 месяца еще раз 284 мг подкожно, далее – 284 мг подкожно раз в 6 месяцев	повышенная чувствительность к препарату

Table 1

Drugs from the group of iPCSK9, registered in Russia

Title	Structure	Release form	Dosage	Contraindications
Evolocumab	monoclonal antibody	single-dose prefilled autoinjector; 140 mg per v 1 ml	the usual dose is either 140 mg every 2 weeks or 420 mg once a month	the patient's age is under 18 years with heterozygous hypercholesterolemia; age up to 12 years with homozygous hypercholesterolemia
Alirocumab	monoclonal antibody	single-dose prefilled autoinjector; 75 mg per 1 ml; 150 mg per 1 ml	the recommended dose is 75–150 mg once every 2 weeks administered subcutaneously, or 300 mg once every 4 weeks	individual hypersensitivity, pregnancy and lactation, children under 18 years of age.
Inclisiran	small interfering ribonucleic acid (siRNA)	prefilled syringe; 284 mg per 1,5 ml;	The recommended dose of Leqvio is 284 mg administered as a single subcutaneous injection: initially, again at 3 months, followed by every 6 months	hypersensitivity to the drug

Эффективность и безопасность нового класса препаратов iPCSK9 изучалась посредством множества рандомизированных контролируемых клинических исследований учеными разных стран в зависимости от определенных клинических характеристик пациентов. Так, одно из самых известных исследований по препаратам iPCSK9 — ODYSSEY OUTCOMES — проводилось с целью оценки влияния алирокумаба на риск появления нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС). В исследовании пациенты были разделены на группы в соответствии с дозой статинов, принимаемых до исследования: высокоинтенсивная, низкоинтенсивная или умеренная, а также пациенты, не принимающие статины. В ходе исследования

осуществлялось введение алирокумаба в дозе 75 мг или плацебо каждые две недели. По результатам исследования на сроке четырех месяцев наблюдения определили снижение показателей ХС-ЛПНП на 57,2 % в группе высокоинтенсивной дозы, 59,4 % в группе низкоинтенсивной дозы, а также на 58,7 % у пациентов, не принимавших статины. При этом снижение относительного сердечно-сосудистого риска произошло в целом на 15 % [5,6].

Рандомизированное клиническое исследование RACMAN-AMI с участием 300 пациентов проводилось с целью оценки эффективности алирокумаба в отношении коронарного атеросклероза и его влияния на состав и стабильность коронарных бляшек. В исследовании участвовали пациенты возрастом старше 18 лет с установленной

ишемической болезнью сердца, часть из них уже перенесла спасительное чрескожное коронарное вмешательство, а другая часть пациентов имела гемодинамически незначимый стеноз коронарных артерий в пределах 20–50 %. Уровень ХС-ЛПНП, измеренный до проведения чрескожного коронарного вмешательства у пациентов, не получавших стабильную дозу статины не менее 4 недель, составил не менее 125 мг/дл и не менее 70 мг/дл у пациентов, получавших стабильную дозу статины не менее 4-х недель. В ходе исследования пациенты получали 150 мг алирокумаба, вводимого подкожно раз в две недели, либо плацебо, а также розувастатин 20 мг ежедневно. По результатам исследования наблюдалось снижение процентного объема бляшек на 2,13 % на фоне приема алирокумаба и 0,92 % на фоне применения плацебо. Помимо уменьшения объема бляшки, следует отметить и снижение уровня ХС-ЛПНП. Исходно показатель ХС-ЛПНП составлял в среднем 152,8 мг/дл, его снижение в среднем произошло на 131,2 мг/дл в группе алирокумаба и на 76,5 мг/дл в группе плацебо. Показатель триглицеридов также снизился в среднем на 13,2 мг/дл в группе алирокумаба и на 15,0 мг/дл в группе плацебо при исходном среднем уровне триглицеридов 109,2 мг/дл. [7].

В другом исследовании ARCHITECT проводилась оценка структуры и формы атеросклеротических бляшек в коронарных артериях на фоне приема алирокумаба у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, не имеющих симптомов ишемической болезни сердца. На протяжении 1,5 лет участникам исследования в количестве 104-х пациентов проводилась терапия алирокумабом в дозе 150 мг каждые 14 дней с учетом ежедневного приема высокоинтенсивной дозы статины с эзетимибом, оценку морфологии атеросклеротических отложений осуществляли с применением неинвазивной компьютерной томографической ангиографии с анализом состояния всего коронарного дерева. После 78 недель лечения была отмечена регрессия глобального коронарного атеросклероза на 4,6 %, среднее снижение уровня ХС-ЛПНП составило 67,6 %. Достоверное снижение показателей общего

холестерина по окончании исследования составило примерно 43,54 %, триглицеридов — примерно 15,7 % [8].

Заслуживают внимания результаты исследования ODYSSEY APPRISE, целью которого стало определение эффективности и безопасности алирокумаба для пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии. Терапия алирокумабом проводилась в комбинации с максимально переносимой дозой статины, медиана наблюдения составила 72,4±42,5 недели. Благоприятные тенденции намечались уже с 4-й недели исследования: снижение концентрации ХС-ЛПНП составило в среднем 17,8 % как у пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка, так и при отсутствии данного поражения. На 48-й неделе исследования наблюдалось снижение ХС-ЛПНП на 68,5 % среди пациентов, получающих статины в высокоинтенсивной дозе, помимо алирокумаба. Однако беспокоящим является факт о частоте нежелательных побочных эффектов терапии: данный показатель зафиксирован на уровне 15,8 %, среди наиболее частых были названы миалгия и астения [9].

Относительно новым представителем группы иPCSK9, имеющим иной механизм действия, является инновационный препарат инклисиран, принцип его работы связан с угнетением трансляции PCSK9 за счет РНК-интерференции. Инклисиран способен проникать в эндосомы и депонироваться в клетках печени с последующим постепенным высвобождением накопленного препарата в цитозоль гепатоцита. В дальнейшем направляющая цепь препарата взаимодействует с РНК-индуцируемым комплексом инактивации гена. Таким образом, основным компонентом РНК-интерференции является торможение синтетических процессов белка PCSK9 в клетках печени перед процессами сборки фермента, это ведет к деактивации конвертазы и дальнейшей утилизации атерогенных липопротеинов [4, 10].

Препарат инклисиран на данный момент зарегистрирован примерно в 60 странах, среди первых Соединенные Штаты Америки (США), Великобритания и страны Европы. В Российской Федерации препарат зарегистрирован 13.04.2022 г. Выпуск дан-

ного лекарственного средства осуществляется в виде заполненного шприца для осуществления подкожной инъекции. Раствор объемом 1,5 мл содержит в себе 284 мг препарата. Введение осуществляется однократно. Последующие дозы инклизирана вводятся через 3 месяца, а затем каждые 6 месяцев [4].

Инклизиран эффективен при использовании у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Данное заболевание характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и обусловлено непосредственно дефектом в структуре гена PCSK9, что приводит к высокой активности пропротеиновой конвертазы. Семейная гиперхолестеринемия существует в двух вариантах: относительная легкая гетерозиготная форма и более тяжелая гомозиготная форма [11, 12]. Особенностью данных генотипов является преждевременное развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к высокой смертности в относительно молодом возрасте на фоне длительной гиперхолестеринемии [12, 13]. В отношении больных с гомозиготной формой эффективность достаточно неплохая: в связи с дефицитом экспрессии рецептора особой структуры наблюдаемые результаты терапии инклизираном ХС-ЛПНП на уровне 30–40 % снижения от первоначального уровня, для гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии результат по показателю атерогенных фракций липопротеинов значительно выше [11].

Группа ученых из Белоруссии провела исследование по оценке терапевтического эффекта инклизирана на предмет возможного снижения уровня ХС-ЛПНП в связи с недостаточной эффективностью комбинированной терапии розувастатина и эзетимиба. Инклизиран применяли в качестве вторичной профилактики для пациентов, страдающих семейной гиперхолестеринемией, генерализованным атеросклерозом, имеющих в анамнезе инфаркт миокарда и эпизоды нестабильной стенокардии. Оценка уровня ХС-ЛПНП в сыворотке крови проводилась через 1 месяц после введения препарата, затем через 3 и 9 месяцев. Согласно результатам исследования после введения инклизирана уже через 3 месяца наблюдалось снижение ХС-ЛПНП в плазме крови

более, чем на 50 % от исходных значений, при этом в течение всего периода наблюдения значимых побочных эффектов в ответ на трехкомпонентную терапию не было выявлено [4]. В этой связи логичным встает вопрос об эффективности и последствиях длительного приема инклизирана.

С целью оценки возможных отдаленных последствий длительного применения инклизирана было проведено исследование ORION-3 длительностью 4 года, которое представляет собой логическое продолжение исследования ORION-1: в целом все исследования ORION представляют собой ряд рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний, объединенных целью изучения эффективности применения различных схем гиполипидемической терапии [14]. Для проведения расширенного исследования ORION-3 были сформированы две группы из пациентов: в одну из них входили исследуемые, которым осуществлялась терапия инклизираном на протяжении одного года (исследование ORION-1). До конца ORION-3 пациенты данной группы получали подкожные инъекции инклизирана натрия в дозе 300 мг. Вторая группа включала в себя пациентов, получавших плацебо в ходе ORION-1 (1 год), их перевели на эволокумаб в дозе 140 мг каждые 2 недели до 360-го дня исследования ORION-3, затем — на инклизиран два раза в год в течение оставшегося времени исследования. В качестве первичной конечной точки выступало снижение уровня ХС-ЛПНП в процентах при применении инклизирана с начала приема исследования ORION-1 до 210-го дня фазы продления ORION-3. Вторичной конечной точкой являлось не только определение уровня ЛПНП, но и уровень концентрации PCSK9 до 1440-го дня. По результатам исследования, уровень липидов в крови у пациентов, принимавших только инклизиран, снизился на 47,5 % к 210-му дню и сохранялся в течение всего исследования. Среднее снижение уровня холестерина за 4 года составило 44,2 %, а снижение концентрации PCSK9 варьировалось в пределах 62,2–77,8 %. У 1 % (3 из 284 участников) возникали побочные эффекты в виде выраженного повышения уровня печеночных ферментов [15].

Другое двойное слепое исследование ORION-9, также посвященное длительной терапии препаратом инклисиран, участниками которого стали 482 взрослых пациента, страдающих гетерозиготной гиперхолестеринемией, проводилось с целью сравнения действия инклисирана в дозе 300 мг и плацебо. В качестве конечных точек выступали изменение уровня ХС-ЛПНП в процентах от исходного уровня на 510-й день и процентное изменение показателей уровня ХС-ЛПНП от исходного уровня, скорректированное по времени между 90-м и 540-м днями. Таким образом, на 510-й день снижение уровня ХС-ЛПНП составило 39,7 %, а процентное снижение ХС-ЛПНП между 50-м и 540-м днями составило 38,1 % [12]. В другом подобном исследовании ORION-11, где приняли участие 203 взрослых пациента с гетерозиготной гиперхолестеринемией и ишемической болезнью сердца, на фоне двойного ингибирования холестерина статином в высокой дозе и инклисираном наблюдалось не только снижение уровня холестерина ХС-ЛПНП в среднем на 41,0 %, но и снижение аполипопротеина В на 34,8 %, однако следует отметить, что за 510 дней применения комбинации были отмечены побочные эффекты в месте инъекции препарата в виде зуда, эритемы и сыпи [16].

В случае таких заболеваний, как семейная гиперхолестеринемия, логичным будет предположение о начале терапии в более раннем возрасте в качестве более эффективной вторичной профилактики. Этому были посвящены исследования ORION-13 и ORION-16 — оценке эффективности, переносимости и безопасности инклисирана у подростков, страдающих гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (ORION-13) или гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (ORION-16). Подтверждение диагнозов у участников исследования осуществлялось с помощью генетического тестирования. В ходе исследования проводилась оценка терапевтического эффекта инклисирана по сравнению с плацебо на различных сроках лечения, таким образом в исследовании ORION-13 наблюдалось снижение уровня ХС-ЛПНП на 20 %, а в ORION-16 на 50 % от исходного уровня к 330-му дню терапии [17].

Другой инновационный гиполипидемический препарат из группы иPCSK9 бокоцизумаб представляет собой химерное антитело, включающее в себя 3 % мышинных генетических последовательностей. По результатам исследования SPIRE стало известно об ассоциированной с приемом препарата выработке высоких титров антител, что в свою очередь ведет к значительному ослаблению эффекта бокоцизумаба. Исследование, проводимое Paul M Ridker с коллегами, изучало эффективность препарата, применяемого в виде подкожных инъекций в дозе 150 мг у 27438 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Согласно результатам, через 14 недель наблюдалось снижение уровня холестерина ЛПНП в среднем на 56 %. Но в подтверждение данным исследования SPIRE, через 104 недели исследования эффективность бокоцизумаба снизилась до 38,3 %. По этой причине было принято решение о прекращении дальнейшего исследования бокоцизумаба [18, 19].

Антисмысловые олигонуклеотиды

В поисках новых точек маркеров липидного обмена и точек приложения гиполипидемических препаратов было проведено многоэтническое исследование Rikhi R с коллегами с участием 4585 пациентов в течение 13,4 лет, по результатам которого был сделан вывод о том, что увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний взаимосвязано с увеличением показателей липопротеина А (Лп(а)) в сыворотке крови, независимо от исходных показателей ХС-ЛПНП в крови. По результатам исследования Kaiser Y. et al., проводимого с участием 191 пациента, страдающих атеросклеротическим поражением коронарных сосудов, был сделан вывод, что высокий уровень Лп(а) в сыворотке крови способствует более интенсивному прогрессированию атеросклеротических бляшек у пациентов, несмотря на применение профилактической терапии в соответствии с клиническими рекомендациями [20].

Известно, что холестерин Лп(а) представляет собой соединение, схожее с ХС-ЛПНП и состоящее из липопротеина, ковалентно связанного (с помощью дисульфидной связи) с апопротеином

В-100, что делает его уникальным по структуре липопротеином [20]. Лп(а) обладает атерогенными, протромботическими, провоспалительными и прооксидантными свойствами, что обусловлено его структурой [21, 22]. Также уникальность Лп(а) заключается в том, что его концентрация в сыворотке крови является генетически обусловленной более чем на 90 % и определяется размером гена Лп(а), при этом меньшие по размеру изоформы способствуют более интенсивной скорости синтетических процессов Лп(а), а изменение образа жизни (диета, физические упражнения и др.) неэффективны в снижении уровня Лп(а) [20, 21, 22]. Уровень Лп(а) в сыворотке крови определяется скоростью синтеза аполипопротеина А, что и заинтересовало многих исследователей [21]. На данный момент состояние гиперлипопротеинемии определяется как уровень Лп(а) > 50 мг/дл в Европе и > 30 мг/дл в США [21].

Одним из перспективных направлений гиполипидемической терапии на данный момент является терапия антисмысловыми олигонуклеотидами: синтетическая одноцепочечная короткая ДНК длиной в 15–20 нуклеотидов направлена на матричную рибонуклеиновую кислоту (мРНК) клетки. Данная терапия является высокоспецифичной, так как за счет взаимодействия азотистых оснований по принципу комплементарности происходит инактивация конкретного гена, синтезирующего конкретный белок, за счет расщепления эндорибонуклеазой РНКазой HI [20,23]. При этом антисмысловая цепь дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) является менее восприимчивой к процессам расщепления, потому практически беспрепятственно способна продолжать связываться с мРНК [23].

Препарат пелакарсен (АСКЕА-Аро (а) — L_{Rx}), ранее известный как ISIS 681257 или IONIS-Аро (а)-L_{Rx}, представляет собой антисмысловой олигонуклеотид второго поколения длиной до 30 азотистых оснований [21, 23]. В своем составе содержит трифункциональную молекулу N-ацетилгалактозамина. Пелакарсен способен быстро поглощаться рецепторным аппаратом азиалгликопротеина, который локализуется на мембране гепатоцитов, синтезирующих аполи-

попротеин А [21]. Препарат осуществляет ингибирование синтеза молекул аполипопротеина А, тем самым снижая уровень Лп(а) и замедляя развитие сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий, инсульт, кальцификация клапанов сердца, аневризма брюшной части аорты у людей, страдающих гиперлипопротеинемией (а) [22]. Особенностью такой терапии является высокая специфичность и селективность, так как она направлена на РНК, осуществляя генетическое подавление гена Лп(а). Необходимо учитывать, что молекула пролекарства пелакарсена не обладает такой высокой специфичностью [20].

Антисмысловой олигонуклеотид пелакарсен представляет собой самое наиболее изученное и клинически применяемое терапевтическое средство из данной группы. По данным многих исследований был сделан вывод, что ежемесячное инъекционное введение однократной дозы препарата дает снижение показателя Лп(а) более чем на 95 %. Препарат характеризуется длительным периодом полураспада (3–4 недели), а его максимальный режим приема составляет 60 мг каждые 4 недели [23].

В одном из исследований фазы 2 Nicholas J. Viney с коллегами анализировали эффективность пелакарсена при гиперлипопротеинемии у 58 пациентов. В ходе исследования применяли терапию с IONIS-Аро (а)-R_x (молекула предшественница пелакарсена) и IONIS-Аро (а) — L_{Rx} (пелакарсен) многократными возрастающими дозами (10, 20, 40 мг) и плацебо. К 36-му дню препарат снизил уровень Лп(а) в сыворотке крови дозозависимым образом, в среднем на 66–92 %. При этом пелакарсен не вызывал побочных эффектов, тем самым подтверждая свою безопасность в применении [21].

В одном из рандомизированных контролируемых исследований, проводимом Sotirios Tsimikas с коллегами, изучали уровни холестерина Лп(а) и ХС-ЛПНП под влиянием пелакарсена. Исследование проводилось в течение 6 месяцев с участием 286 пациентов с изначально повышенным уровнем Лп(а) и имеющих сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе. Лечение пациентов проводилось с применением пелакарсена в дозировках 20 мг, 40 мг или

60 мг каждые 4 недели; 20 мг каждые 2 недели; или 20 мг каждую неделю, а также плацебо. В качестве первичной конечной точки выступало определение изменений показателей Лп(а) от исходного уровня в процентах к 6-му месяцу лечения препаратом. Были получены следующие результаты: снижение Лп(а) по сравнению с исходным в среднем составило 35 % (при дозе препарат 20 мг каждые 4 недели), 56 % (при дозе препарата 40 мг каждые 4 недели), 58 % (при дозе препарата 20 мг каждые 2 недели), 72 % (при дозе препарата 60 мг каждые 2 недели) и 80 % (при дозе препарата 20 мг каждую неделю) [24].

В некоторых исследованиях все же удалось выявить побочные эффекты применения пелакарсена, наиболее частыми из которых являлись эритема в месте инъекции, миалгия, гриппоподобный синдром, инфекции мочевыводящих путей. Нежелательные явления не зависели от используемой дозы [24].

Особое значение будут иметь результаты III фазы продолжающегося в настоящий момент рандомизированного клинического исследования HORIZON с участием 8323 человек, начатое в декабре 2019 года с целью изучения Лп(а) и оценки клинической пользы снижения Лп(а) с точки зрения основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Терапия заключается в применении пелакарсена в виде ежемесячных подкожных инъекций дозой 80 мг в течение 4–5 лет. Исследование завершится предположительно в мае 2025 года [21].

В настоящий момент пелакарсен является достаточно хорошо изученным лекарственным препаратом, снижающим Лп(а), среди многих новых вмешательств, который демонстрирует высокую эффективность в снижении гиперлипотеинемии, но препарат в России пока не зарегистрирован.

Препарат мипомерсен также относится к антисмысловым олигонуклеотидам второго поколения, по структуре состоящий примерно из 20 пар азотистых оснований. Механизм действия схож с пелакарсеном, но направлен на ингибирование мРНК аполипопротеина В-100, связываясь с ней по принципу комплементарности и тем самым вызывая нарушение трансляции белка. Введение препарата

также осуществляется путем подкожной инъекции. Согласно исследованиям мипомерсен снижает выработку ХС-ЛПНП, холестерина липопротеина очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и Лп(а) [25]. Так, по последним данным было выявлено среднее снижение уровня ЛПНП на 26 %. Препарат был одобрен в 2013 году FDA США, но Европейское агентство на сегодняшний день не одобрило данный препарат, в России он также не зарегистрирован [26].

В мире было проведено несколько исследований по изучению мипомерсена у пациентов, страдающих гиперхолестеринемией средней и тяжелой степени. Исследование, проводимое McGowan M.P. et al., оценивало эффект мипомерсена у 39 взрослых пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца и тяжелой гиперхолестеринемией. Препарат использовался в дозе 200 мг путем подкожных инъекций. По результатам исследования снижение уровня ХС-ЛПНП составило 36 %, а Лп(а) — 33 % по сравнению с исходным уровнем. Среди побочных эффектов чаще всего были зарегистрированы реакция в месте инъекции (90 %), повышение сывороточных аланинаминотрансфераз (АЛТ) на 21 % и аспаратаминотрансфераз (АСТ) на 13 %, а также развитие стеатоза (13 %) [25].

Исследование Watts G.F. et al., также изучавшее эффективность мипомерсена, включало в себя 157 пациентов, обладающих уровнем ЛПНП более 100 мг/дЛ и ишемической болезнью сердца. Препарат также применялся в дозе 200 мг в течение 26 недель с последующим наблюдением в течение 24 недель. В результате снижения уровня ХС-ЛПНП ниже 100 мг/дЛ удалось достичь у 76 % пациентов, аполипопротеина В (АпоВ) в среднем 38 %, Лп(а) — 24 %. Побочные эффекты были аналогичными предыдущему исследованию. К сожалению, мипомерсен обладает ограниченной безопасностью [26]. По этой причине необходимо и дальше проводить исследования с целью изучения соотношения эффективности и безопасности препарата.

Ингибиторы фермента АТФ-цитратлиазы

Поиски новых препаратов гиполипидемической терапии привели к созданию нового лекарствен-

ного средства — бемпедоевой кислоты (8-гидрокси-2,2,14,14-тетраметилпентадекандиоиевая кислота), представляющей собой длинноцепочечную молекулу тетраметилзамещенной кетодиацетидной кислоты с особым механизмом действия в виде ингибирования синтетических реакций холестерина путем инактивации фермента АТФ-цитратлиаза, вступающей в каскад производства холестерина ранее гидрокси-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) [27]. Точка приложения препарата схематично представлена на рисунке 1.

Отличительной особенностью данного препарата является тот факт, что он является пролекарством, и свое воздействие на соответствующие ферменты бемпедоевая кислота способна оказать только в клетках, которые обладают способностью превратить ее в активную форму за счет фермента ацетилсинтетазы-1, потому ее работа реализуется преимущественно в гепатоцитах. Ввиду малого количества ацетилсинтетазы-1 в поперечнополосатой мускулатуре такой неприятный побочный эффект, как миотоксичность, практически не встречался [28].

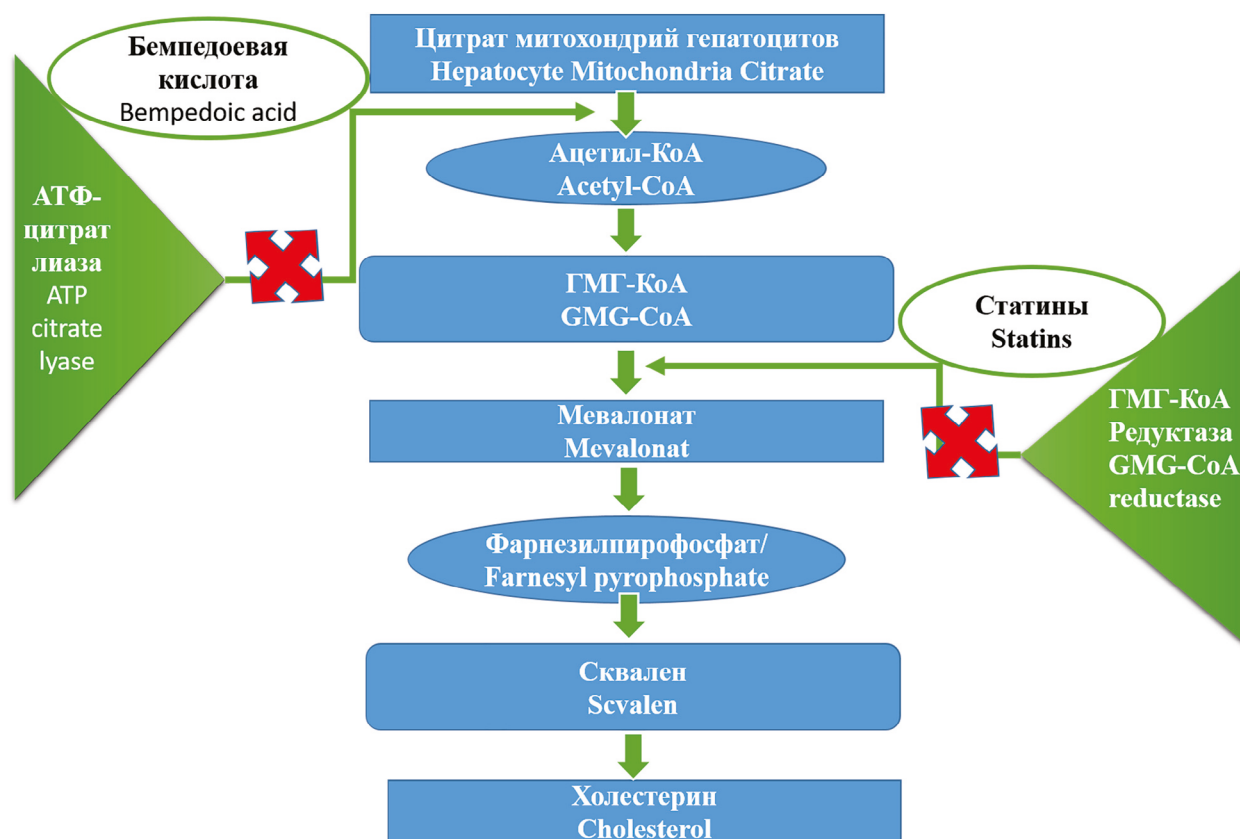


Рис. 1. Схема ингибирования синтеза холестерина бемпедоевой кислотой

Бемпедоевая кислота блокирует действие фермента АТФ-цитратлиаза, что препятствует превращению цитрата в ацетил-КоА, тем самым ингибируя синтез холестерина. Для сравнения: статины включаются в ингибирование синтеза холестерина несколько позже

Fig.1. The Scheme of cholesterol synthesis inhibiting by bempedoic acid

Bempedoic acid blocks the action of the enzyme ATP citrate lyase, which prevents the conversion of citrate to acetyl-CoA that inhibits cholesterol synthesis. By comparison, statins are involved in inhibiting of cholesterol synthesis a little bit later

Бемпедоевая кислота была одобрена FDA в феврале 2020 года с целью лечения взрослых, страдающих гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Помимо этого бемпедоевая кислота одобрена к применению на территории Европейского Союза в качестве терапии для пациентов, которым противопоказаны статины. В России данный препарат пока не зарегистрирован. Молекулы бемпедоевой кислоты имеют небольшой размер и потому быстро адсорбируются в кишечнике, что обеспечивает высокую биодоступность препарата. Ингибитор АТФ-цитратлиазы и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы характеризуются использованием различных рецепторов для проникновения в гепатоциты, поэтому существует мнение, что бемпедоевая кислота не препятствует конкурентному поглощению статинов в печени [29].

Испытания первой фазы нового препарата показали хороший результат, продемонстрировав высокую безопасность и переносимость бемпедоевой кислоты на 53-х пациентах, страдающих дислипидемией (средний уровень триглицеридов (ТГ)) 100–350 мг/дЛ, ХС-ЛПНП 126,7 мг/дЛ). Терапия проводилась с применением повышенной дозы препарата до 120 мг в сутки. Наблюдалось снижение уровня ХС-ЛПНП на 17 % при средней дозе в 100 мг в сутки. А исследование фазы 1 проводилось с участием здоровых пациентов в количестве 24-х человек, которые принимали препарат с увеличением дозы (140, 180, 220 мг в сутки). Снижение уровня ХС-ЛПНП составляло 36 % в сравнении с плацебо. В данном исследовании не наблюдалось серьезных побочных эффектов [30].

Исследование II фазы, проводимое Lalwani N.D. с коллегами, проводилось с участием пациентов, страдающих гиперхолестеринемией. Оно было направлено на оценку эффекта бемпедоевой кислоты при ее добавлении к высокоинтенсивной терапии аторвастатином. Доза аторвастатина составляла 80 мг в течение 4 недель, далее инициировано получение 180 мг бемпедоевой кислоты ежедневно. Снижение уровня ХС-ЛПНП в среднем составило дополнительно 22 % в случае использования бемпедоевой кислоты, при этом наблюдалось

снижение апопротеина В на 15 % и С-реактивного белка на 44 %. Было сделано заключение о наличии противовоспалительного эффекта у препаратов бемпедоевой кислоты [27, 31].

С целью оценки эффективности и безопасности применения бемпедоевой кислоты были организованы такие исследования, как CLEAR Tranquility, CLEAR Serenity, CLEAR Wisdom, CLEAR Harmony, а исследование CLEAR OUTCAME фокусируется на оценке сердечно-сосудистых исходов на фоне терапии данным препаратом [32].

Исследование CLEAR Tranquility проводилось с применением комбинированной терапии на основе бемпедоевой кислоты в дозе 180 мг/сут и эзетимиба в дозе 10 мг в сутки в течение 12 недель, в исследовании участвовали пациенты с гиперлипидемией и непереносимостью статинов в анамнезе. По результатам данного клинического испытания использованная терапия привела к снижению уровня ХС-ЛПНП на 28,5 %, а С-реактивного белка — на 33 % к 12-й неделе исследования. Но, к сожалению, были отмечены побочные эффекты в виде повышения показателей мочевого кислоты в крови (7,7 %), частой головной боли (4,4 %) и миалгии (3,3 %) [32, 33].

Медиана наблюдения в исследовании CLEAR Harmony была более длительной и составила 24 недели. Количество включенных пациентов составило 2230, в анамнезе у всех атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, а также гетерозиготная гиперхолестеринемия; 1488 из них принимали бемпедоевую кислоту, 742 пациента — плацебо. Исследуемый препарат снизил уровень ХС-ЛПНП на 18,1 % к 12-й неделе, на 16,1 % к 24-й неделе исследования. Нежелательные явления, проявляющиеся в виде назофарингита, миалгии, инфекции мочевыводящих путей и инфекции верхних дыхательных путей, были зарегистрированы в 78,5 % случаев на фоне терапии бемпедоевой кислоты [27, 33].

Таким образом, бемпедоевая кислота представляет собой новый многообещающий гиполипидемический препарат, однако необходимо провести длительные контролируемые клинические испытания его безопасности и эффективности как

в монотерапии, так и в комбинации с другими липидснижающими средствами.

Микросомальные ингибиторы белка переноса триглицеридов

Следующей перспективной разработкой в области липидснижающей терапии является препарат ломитапид, синтезированный Aegerion Pharmaceuticals в 2005 году и одобренный Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами в США, а также Европейским агентством по лекарственным средствам после получения результатов исследования III фазы по лечению гомозиготной гиперхолестеринемии и семейной хиломикронемии. Фармакодинамика препарата связана со способностью микросомального белка переноса триглицеридов к модуляции количества частиц, содержащих аполипопротеин В, с последующим торможением их высвобождения [34]. Препараты группы микросомальных ингибиторов белка переноса триглицеридов способны к прямому связыванию с особым транспортным белком в эндоплазматической сети гепатоцитов и энтероцитов, что впоследствии ингибирует сборку атерогенных липопротеинов низкой, очень низкой и промежуточной плотности, а также хиломикрон, и приводит к снижению уровня атерогенных липопротеинов [35].

Ломитапид мезилат представляет собой пероральный препарат данной группы лекарственных средств, который способен предотвратить накопление аполипопротеин В — содержащих липопротеинов. По имеющимся данным, ломитапид может снижать уровень ХС-ЛПНП в среднем на 50,0–76,6 %, однако данное снижение сопровождается усилением гепатотоксичности и прогрессированием стеатоза печени за счет нарушения липидного обмена, которое инициируется совместно с приемом препарата [36].

На данный момент ломитапид является препаратом, который можно назначить как дополнение к гиполипидемической терапии или диете с низким содержанием жиров (менее 20 %) у пациентов, страдающих гомозиготной гиперхолестеринемией [37]. При этом пациентам получающим данный препарат, необходимо ежедневно принимать перорально

особые биологически активные добавки с целью предотвращения негативного влияния ломитапида на липидный обмен: 400 МЕ витамина Е, 110 мг эйкозапентаеновой кислоты, 200 мг линолевой кислоты, 80 мг докозагексановой кислоты и 210 мг альфа-линолевой кислоты в день [37].

Пилотное открытое исследование III фазы, проводимое Dirk J. Blom et al., с целью оценки эффекта ломитапида при лечении гомозиготой гиперхолестеринемии у 29 пациентов проводилось с увеличением дозы препарата до максимально переносимой. В течение всего исследования участники придерживались специальной диеты с содержанием жира менее 20 %. В течение 26-ти недель препарат снизил уровень ХС-ЛПНП в среднем на 50 %, а апопротеина В — на 39 %, подобные результаты сохранялись в течение запланированных 78 недель. В целом уровень ХС-ЛПНП был снижен на 38 % от исходного. Однако было зафиксировано множество побочных эффектов со стороны пищеварительной системы: диарея, диспепсия, тошнота и рвота [38].

После первых успешных испытаний нового препарата было решено провести расширенное исследование с медианой наблюдения уже 294 недели. В нем приняли участие пациенты с гомозиготной гиперхолестеринемией, которые уже участвовали в основном исследовании в течение всех 78 недель. В более углубленном исследовании приняли участие лишь 19 пациентов. По результатам исследования у всех участников был достигнут целевой уровень ХС-ЛПНП в 100 мг/дЛ и 70 мг/дЛ. Помимо этого были получены данные о долгосрочных побочных эффектах препарата в отношении желудочно-кишечного тракта: диспепсия, тошнота, рвота, диарея, а также зафиксированы повышения уровня печеночных трансаминаз выше верхней границы нормы, которые отмечались чаще в случае одновременного приема с препаратами, метаболизм которых был связан с цитохромом P4503A4 [34, 38].

Подводя итог вышесказанному, ломитапид показал эффективность в нескольких заслуживающих внимания исследованиях, между тем его применение связано с рядом побочных эффектов и особенно-

стей приема, что накладывает ограничение на его применение.

Ингибиторы ANGPTL3

Поиски точек приложения для новых гиполипидемических препаратов продолжаются. Другим инновационным механизмом действия является ингибирование ангиопоэтиноподобных белков (ANGPTLs), относящихся к семейству факторов роста эндотелия сосудов, которые включают в себя от 1 до 8 элементов полипептидных цепей, различающихся особенностями тканевой экспрессии и регуляции, а также возможностью гормональной регуляции. Так, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL8 играют важную роль в метаболизме липопротеинов, богатых триглицеридами, осуществляя ингибирование активности липопротеиновой липазы и дальнейшее снижение уровня холестерина [39].

За последние 10 лет было доказано, что дефицит ANGPTL3 способен предотвращать развитие ишемической болезни. Подтверждение этому можно найти в результатах исследования DiscovEHR human genetics study. В ходе исследования были выполнены тестирования ассоциации вариантов потери функции ANGPTL3 с медианными уровнями липидов и ишемической болезнью сердца у 13 102 участников. Согласно результатам у пациентов, являющихся носителями генотипов нарушения функции ANGPTL3, средний показатель триглицеридов и ХС ЛПНП, в отличие от пациентов с нормальной функцией ANGPTL3, были ниже на 27 % и 9 % соответственно [41].

В исследовании, проводимом командой Sun T. et al. Медицинской школы Шайнхайского университета в Китае с участием 305 пациентов, применялась диагностическая коронароангиография и оценка уровней ANGPTL3 и ANGPTL4 в сыворотке крови участников. По результатам исследования был сделан вывод, что высокий показатель ANGPTL3 и низкий ANGPTL4 имеет статистически значимую связь с развитием и прогрессированием атеросклероза. При этом ANGPTL3 ассоциирован с тяжелым атеросклерозом коронарных сосудов: концентрация ANGPTL3 в сыворотке крови были выше, а ANGPTL4 ниже в группе пациентов со стенозом коронарных

сосудов более 10 %. В группе пациентов с артериальной гипертензией также наблюдались низкие показатели ANGPTL4. Помимо этого, был сделан вывод, что показатели ANGPTL3 положительно связаны с возрастом, в то время как ANGPTL4 имела отрицательную связь с возрастом [39].

Исследование Sadewasser A. et al. проводилось с участием трех лиц с полным дефицитом ANGPTL3 вследствие мутации, инактивирующей ангиопоэтин-подобный ген 3; а также трех родственников первой степени без мутации. Был сделан вывод о коронарном показателе кальция, равному 0 единиц Агатстона, и полном отсутствии атеросклеротических бляшек у носителей мутации. Помимо этого, согласно результатам исследования гетерозиготные носители мутации LOF ANGPTL3 продемонстрировали более низкий уровень ХС-ЛПНП (на 12 %) и ТГ (на 17 %) по сравнению с участниками без мутации [39, 41].

Новый препарат эвинокумаб, синтезированный компанией Regeneron Pharmaceuticals Inc, представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG4, которое ингибирует ANGPTL3, в результате чего повышается активность фермента липопротеиновой липазы и, соответственно, снижается уровень общего холестерина, триглицеридов, ХС-ЛПНП. Препарат был одобрен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США в феврале 2021 года и Европейским агентством по лекарственным средствам в июне 2021 года. На данный момент препарат используется в странах западной Европы и Америки для лечения взрослых и подростков старше 12 лет, страдающих гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Эвинокумаб применяется в дозе 15 мг/кг в виде внутривенных инфузий в течение одного часа один раз в месяц [42].

Первая фаза клинических испытаний, проводимых командой Zahid Ahmad et al., с участием 56 пациентов с уровнем ТГ более 150 мг/дл. Наблюдалось дозозависимое снижение ТГ: максимальное снижение на 76,9 % наблюдалось в дозе 10 мг/кг уже на 3-й день и 20 мг/кг на 83,1 % на 2-й день. Среди наиболее часто встречающихся побочных эффектов были отмечены головная боль (42,9 %) и тошнота (13 %), повышение уровня трансаминаз,

а также учащение случаев заболевания вирусными инфекциями верхних дыхательных путей [43].

Продолжение клинических испытаний проводилось в исследовательском центре США с участием 96 пациентов. Изучался режим дозирования эвинокумаба: 300 мг однократно (когорта 1) или 5 мг/кг внутривенно один раз в течение 2-х недель (когорта 2), 15 мг/кг внутривенно в течение двух доз за 4 недели (когорта 3) или 300 мг однократно в неделю в течение восьми недель (когорта 4). По результатам исследования, уровень ХС-ЛПНП быстро снижался, начиная с третьего дня терапии и продолжал идти вниз до восьмой недели, что в среднем дало результат 18,2–33,6 % [39, 43].

Таким образом, эвинокумаб показал себя перспективным средством для дальнейших испытаний, его исследования все еще продолжаются в научных центрах многих регионов мира.

Терапевтический аферез

Аферез липопротеинов — радикальная гипополидеммическая процедура, представляющая собой полуинвазивный и длительный способ терапии, применяемый при тяжелых семейных гиперхолестеринемиях, основанный на избирательном удалении липопротеинов из сыворотки крови [44,45]. Впервые данный метод терапии был применен в 1952 году с целью лечения пациента, страдающего множественной миеломой. С помощью терапевтического афереза под действием силы тяжести были отделены эритроциты с последующим их возвратом пациенту и утилизацией плазмы [46]. Использование афереза для лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии было впервые описано в 1975 году, а в 1980 году Кингом М.Е. был опубликован первый отчет о применении длительного плазмозфереза у двух детей, страдающих гиперхолестеринемией, что подтвердило возможность длительного безопасного применения афереза [44,46]. На данный момент аферез применяется для лечения при очень высоких показателях липидного обмена на фоне гомозиготной или сложной гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии у детей и взрослых. Показания

к аферезу различаются в зависимости от страны. Например, в США показанием для проведения данной процедуры является наличие гомозиготной семейной гиперхолестеринемии, а также другие формы гиперхолестеринемии с уровнями ХС-ЛПНП > 300 мг/дл без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний или > 200 мг/дл с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. В Германии возможно проведение афереза при повышенном уровне ХС-ЛПНП на фоне тяжелой гиперхолестеринемии, если, несмотря на максимальную диетическую и адекватную медикаментозную терапию, уровень холестерина ХС-ЛПНП в течение 12 месяцев не снижается до целевых показателей. По данным обзора последних исследований Parhofer K.G. был сделан вывод, что снижение уровня ХС-ЛПНП, апо В и Лп(а) за один сеанс терапевтического афереза может достигать в среднем на 65 % [44, 45].

Аферез рекомендуется начинать в раннем возрасте и проводить регулярно с целью получения желаемого результата лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Сейчас роль афереза несколько снизилась в связи с интенсивной разработкой более мощных и разнообразных препаратов для перорального приема с целью лечения гиперхолестеринемии, но все же он играет значимую роль в терапии больных семейными формами гиперхолестеринемии [46].

Выводы

В ходе анализа литературных данных о новейших подходах к гипополидеммической терапии, можно сделать вывод о том, что статины все еще представляют собой основной класс лекарственных препаратов, применяемых при нарушениях липидного обмена, однако в некоторых случаях их использование не позволяет достичь целевых показателей липопротеинов. В таком случае следует рассмотреть использование комбинированной гипополидеммической терапии с эзетимибом, иPCSK9, двойная или тройная схемы зарекомендовали себя высокоэффективными и безопасными. В настоящее время проводится большое количество клинических испытаний, направленных на изучение новых клас-

сов гиполипидемических препаратов, но вопрос их безопасности по-прежнему остается открытым. Оптимизация гиполипидемической терапии позволит увеличить ее эффективность, повысить приверженность к лечению, а также улучшить качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца за счет снижения рисков сердечно-сосудистых осложнений.

Библиографический список

1. *Chilbert M.R., VanDuyn D., Salah S., Clark C.M., Ma Q.* Combination Therapy of Ezetimibe and Rosuvastatin for Dyslipidemia: Current Insights // *Drug Des. Devel. Ther.* 2022. № 16. С. 2177–2186. doi: 10.2147/DDDT.S332352
2. *Lee S.A., Kim W., Hong T.J., Ahn Y., Kim M.H., Hong S.J., Kim B.S., Kim S.Y., Chae I.H., Kim B.J., Rhee M.Y., Shin J.H., Kang T.S., Cho J.M., Kim J.S., Lee C.W.* Effects of Fixed-dose Combination of Low-intensity Rosuvastatin and Ezetimibe Versus Moderate-intensity Rosuvastatin Monotherapy on Lipid Profiles in Patients With Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase III Study // *Clin Ther.* 2021. V. 43. № 9. P. 1573–1589. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.07.016
3. *Объедкова Н.Ю., Маль Г.С., Селихова Е.М., Объедков Е.Г.* Прогрессирование гиперлипидемии как результат перенесенной новой коронавирусной инфекции у больных ишемической болезнью сердца // *Innova*. 2023. № 31. С. 59–62.
4. *Медведева Е.А., Григоренко Е.А., Митьковская Н.П.* Инновационная гиполипидемическая терапия: опыт применения инклизирана в Республике Беларусь // *Российский кардиологический журнал*. 2023. Т. 28. № 4. С. 5417. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5417
5. *Diaz R., Li QH, Bhatt D.L., Bittner V.A., Vaccara-Dinet M.T., Goodman S.G., Jukema J.W., Kimura T., Parkhomenko A., Pordy R., Reiner Ž., Roe M.T., Szarek M., Tse H.F., White H.D., Zahger D., Zeiher A.M., Schwartz G.G., Steg P.G.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators.* Intensity of statin treatment after acute coronary syndrome, residual risk, and its modification by alirocumab: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2021. V. 28. № 1. P. 33–43. doi: 10.1177/2047487320941987
6. *Jukema J.W., Szarek M., Zijlstra L.E., de Silva H.A., Bhatt D.L., Bittner V.A., Diaz R., Edelberg J.M., Goodman S.G., Hanotin C., Harrington R.A., Karpov Y., Moryusef A., Pordy R., Prieto J.C., Roe M.T., White H.D., Zeiher A.M., Schwartz G.G., Steg P.G.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators.* Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. V. 74. № 9. P. 1167–1176. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.013
7. *Räber L., Ueki Y., Otsuka T., Losdat S., Häner J.D., Lonborg J., Fahrni G., Iglesias J.F., van Geuns R.J., Ondracek A.S., Radu Juul Jensen M.D., Zanchin C., Stortrecky S., Spirk D., Siontis G.C.M., Saleh L., Matter C.M., Daemen J., Mach F., Heg D., Windecker S., Engström T., Lang I.M., Koskinas K.C.; PACMAN-AMI collaborators.* Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2022. № 10;327(18). P. 1771–1781. doi: 10.1001/jama.2022.5218
8. *Pérez de Isla L., Díaz-Díaz J.L., Romero M.J., Muñoz-Grijalvo O., Mediavilla J.D., Argüeso R., Sánchez Muñoz-Torrero J.F., Rubio P., Álvarez-Baños P., Ponte P., Mañas D., Suárez Gutiérrez L., Cepeda J.M., Casañas M., Fuentes F., Guijarro C., Ángel Barba M., Saltijeral Cerezo A., Padró T., Mata P.; SAFEHEART Study Group.* Alirocumab and Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Patients with Familial Hypercholesterolemia: The ARCHITECT Study // *Circulation*. 2023. V. 147. № 19. P. 1436–1443. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062557
9. *Henry P., Cariou B., Farnier M., Lakhdari S.L., Detournay B.* Lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in a real-life setting in France: Insights from the ODYSSEY APPRISE study // *Arch Cardiovasc Dis*. 2023. V. 116. № 1. P. 3–8. doi: 10.1016/j.acvd.2022.10.004
10. *Сопенко И.В., Расова С.А., Семенихина П.А., Уланова Т.В.* Современные аспекты гиполипидемической терапии: безопасность и эффективность // *Актуальные научные исследования в современном мире*. 2021. № (6–3(74)). С. 102–110. EDN: IVАНТТ
11. *Шикалева А.А., Максимов М.Л., Киселева Н.М.* Ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) в лечении дислипидемии // *Медицинский совет*. 2020. № 21. С. 12–18. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-12-18
12. *Raal F.J., Kallend D., Ray K.K., Turner T., Koenig W., Wright R.S., Wijngaard P.L.J., Curcio D., Jaros M.J., Leiter L.A., Kastelein J.J.P.; ORION-9 Investigators.* Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382. № 16. P. 1520–1530. doi: 10.1056/NEJMoa1913805
13. *Ennezat P.V., Guerbaai R.A., Maréchaux S., Le Jemtel T.H., François P.* Extent of Low-density Lipoprotein Cholesterol Reduction and All-cause and Cardiovascular Mortality Benefit: A Systematic Review and Meta-analysis // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2023. V. 81. N 1. P. 35–44. doi: 10.1097/FJC.0000000000001345
14. *Кудина Е.В., Самкова И.А., Ларина В.Н.* Гиполипидемическая терапия: доказанная эффективность и новые перспективы // *Consilium Medicum*. 2020. V. 22. № 10. P. 55–60. doi.org/10.26442/20751753.2020.10.200292
15. *Ray K.K., Troquay R.P.T., Visseren F.L.J., Leiter L.A., Scott Wright R., Vikarunnessa S., Talloczy Z., Zang X., Maheux P., Lesogor A., Landmesser U.* Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023. V. 11. № 2. P. 109–119. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00353-9
16. *Ray K.K., Kallend D., Leiter L.A., Raal F.J., Koenig W., Jaros M.J., Schwartz G.G., Landmesser U., Garcia Conde L., Wright R.S.; ORION-11 Investigators.* Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial // *Eur. Heart J.* 2022. V. 43. № 48. P. 5047–5057. doi: 10.1093/eurheartj/ehac615
17. *Reijman M.D., Schweizer A., Peterson A.L.H., Bruckert E., Stratz C., Defesche J.C., Hegele R.A., Wiegman A.* Rationale and

- design of two trials assessing the efficacy, safety, and tolerability of inclisiran in adolescents with homozygous and heterozygous familial hypercholesterolaemia // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2022. V. 29. № 9. P. 1361–1368. doi: 10.1093/eurjpc/zwac025
18. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Новые возможности снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности: сравнительные характеристики PCSK9-таргетной терапии // *Российский кардиологический журнал.* 2022. Vol. 27. № 11. P. 5271. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5271
19. Grześk G., Dorota B., Wołowicz E., Wołowicz A., Osiak J., Kozakiewicz M., Banach J. Safety of PCSK9 inhibitors // *Biomed Pharmacother.* 2022. V. 156. P. 113957. doi: 10.1016/j.biopha.2022
20. Sosnowska B., Surma S., Banach M. Targeted Treatment against Lipoprotein (a): The Coming Breakthrough in Lipid Lowering Therapy // *Pharmaceuticals (Basel).* 2022. V. 15. № 12. P. 1573. doi: 10.3390/ph15121573
21. Kosmas C.E., Bousvarou M.D., Papakonstantinou E.J., Tsamoulis D., Koulopoulos A., Echavarría Uceta R., Guzman E., Rallidis L.S. Novel Pharmacological Therapies for the Management of Hyperlipoproteinemia(a) // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 17. P. 13622. doi: 10.3390/ijms241713622
22. Korneva V.A., Kuznetsova T.Y., Julius U. Modern Approaches to Lower Lipoprotein(a) Concentrations and Consequences for Cardiovascular Diseases // *Biomedicines.* 2021. V. 9. № 9. P. 1271. doi: 10.3390/biomedicines9091271
23. Chan D.C., Watts G.F. The Promise of PCSK9 and Lipoprotein(a) as Targets for Gene Silencing Therapies // *Clin. Ther.* 2023. V. S0149–2918(23)00258–8. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.07.008
24. Tsimikas S., Karwatowska-Prokopczuk E., Gouni-Berthold I., Tardif J.C., Baum S.J., Steinhagen-Thiessen E., Shapiro M.D., Stroes E.S., Moriarty P.M., Nordestgaard B.G., Xia S., Guerriero J., Viney N.J., O’Dea L., Witztum J.L.; AKCEA-APO(a)-LRx Study Investigators. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382. № 3. P. 244–255. doi: 10.1056/NEJMoa1905239
25. 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. V. 18. P. 73–80. doi: 10.2147/VHRM.S191965
26. Nurmohamed N.S., Navar A.M., Kastelein J.J.P. New and Emerging Therapies for Reduction of LDL-Cholesterol and Apolipoprotein B: JACC Focus Seminar 1/4 // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021. V. 77. № 12. P. 1564–1575. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.079
27. Tummala R., Gupta M., Devanabanda A.R., Bandyopadhyay D., Aronow W.S., Ray K.K., Mamas M., Ghosh R.K. Bempedoic acid and its role in contemporary management of hyperlipidemia in atherosclerosis // *Ann. Med.* 2022. V. 54. № 1. P. 1287–1296. doi: 10.1080/07853890.2022.2059559
28. Ruscica M., Sirtori C.R., Carugo S., Banach M., Corsini A. Bempedoic Acid: for Whom and When // *Curr Atheroscler Rep.* 2022. V. 24. № 10. P. 791–801. doi: 10.1007/s11883-022-01054-2
29. Jialal I, Ramakrishnan N. Bempedoic acid: a novel oral LDL-cholesterol lowering agent. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2022. V. 14. № 2. P. 84–89. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35619668/>
30. Ballantyne C.M., Bays H., Catapano A.L., Goldberg A., Ray K.K., Saseen J.J. Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice // *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021. V. 35. № 4. P. 853–864. doi: 10.1007/s10557-021-07147-5
31. Cicero A.F.G., Fogacci F., Hernandez A.V., Banach M., Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis // *PLoS Med.* 2020. V. 17. № 7. P. e1003121. doi: 10.1371/journal.pmed.1003121
32. Ray K.K., Bays H.E., Catapano A.L., Lalwani N.D., Bloedon L.T., Sterling L.R., Robinson P.L., Ballantyne C.M. CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol // *N. Engl. J. Med.* 2019. V. 380. № 11. P. 1022–1032. doi: 10.1056/NEJMoa1803917
33. Stefanutti C. Lomitapide-a Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor for Homozygous Familial Hypercholesterolemia // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2020. V. 22. № 8. P. 38. doi: 10.1007/s11883-020-00858-4
34. Zheng Y., Hu Y., Han Z., Yan F., Zhang S., Yang Z., Zhao F., Li L., Fan J., Wang R., Luo Y. Lomitapide ameliorates middle cerebral artery occlusion-induced cerebral ischemia/reperfusion injury by promoting neuronal autophagy and inhibiting microglial migration // *CNS Neurosci. Ther.* 2022. V. 28. № 12. P. 2183–2194. doi: 10.1111/cns.13961
35. Larrey D., D’Erasmus L., O’Brien S., Arca M.; Italian Working Group on Lomitapide. Long-term hepatic safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia // *Liver Int.* 2023. V. 43. № 2. P. 413–423. doi: 10.1111/liv.15497
36. Cefalù A.B., D’Erasmus L., Iannuzzo G., Noto D., Giammanco A., Montali A., Zambon A., Forte F., Suppressa P., Giannini S., Barbagallo C.M., Ganci A., Nardi E., Vernuccio F., Caldarella R., Ciaccio M., Arca M., Averna M. Efficacy and safety of lomitapide in familial chylomicronaemia syndrome // *Atherosclerosis.* 2022. V. 359. P. 13–19. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.08.017
37. D’Erasmus L., Bini S., Arca M. Rare Treatments for Rare Dyslipidemias: New Perspectives in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) and Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2021. V. 23. № 11. P. 65. doi: 10.1007/s11883-021-00967-8
38. Sosnowska B., Adach W., Surma S., Rosenson R.S., Banach M. Evinacumab, an ANGPTL3 Inhibitor, in the Treatment of Dyslipidemia // *J. Clin. Med.* 2022. V. 12. № 1. P. 168. doi: 10.3390/jcm12010168
39. Deng M., Kutrolli E., Sadewasser A., Michel S., Joibari M.M., Jaschinski F., Olivecrona G., Nilsson S.K., Kersten S. ANGPTL4 silencing via antisense oligonucleotides reduces plasma triglycerides and glucose in mice without causing lymphadenopathy // *J. Lipid Res.* 2022. V. 63. № 7. P. 100237. doi: 10.1016/j.jlr.2022.100237
40. Sun T., Zhan W., Wei L., Xu Z., Fan L., Zhuo Y., Wang C., Zhang J. Circulating ANGPTL3 and ANGPTL4 levels predict coronary

artery atherosclerosis severity // *Lipids Health Dis*. 2021. V. 20. № 1 P. 154. doi: 10.1186/s12944-021-01580-z

41. Chen R., Lin S., Chen X. The promising novel therapies for familial hypercholesterolemia // *J. Clin. Lab. Anal*. 2022. V. 36. № 7. P. e24552. doi: 10.1002/jcla.24552

42. Ahmad Z., Banerjee P., Hamon S., Chan K.C., Bouzelmat A., Sasiela W.J., Pordy R., Mellis S., Dansky H., Gipe D.A., Dunbar R.L. Inhibition of Angiotensin-Like Protein 3 With a Monoclonal Antibody Reduces Triglycerides in Hypertriglyceridemia // *Circulation*. 2019. V. 140. № 6. P. 470–486. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039107

43. Harada-Shiba M., Ali S., Gipe D.A., Gasparino E., Son V., Zhang Y., Pordy R., Catapano A.L. A randomized study investigating the safety, tolerability, and pharmacokinetics of evinacumab, an ANGPTL3 inhibitor, in healthy Japanese and Caucasian subjects // *Atherosclerosis*. 2020. V. 314. P. 33–40. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.013

44. Parhofer K.G. Apheresis: What Should a Clinician Know? // *Curr Atheroscler Rep*. 2023. V. 25. № 3. P. 77–83. doi: 10.1007/s11883-023-01081-7

45. Kayikcioglu M. LDL Apheresis and Lp (a) Apheresis: A Clinician's Perspective // *Curr. Atheroscler. Rep*. 2021. V. 23. № 4. P. 15. doi: 10.1007/s11883-021-00911-w

46. Taylan C., Weber L.T. An update on lipid apheresis for familial hypercholesterolemia // *Pediatr Nephrol*. 2023. V. 38. № 2. P. 371–382. doi: 10.1007/s00467-022-05541-1

References

1. Chilbert MR, VanDuyn D, Salah S, Clark CM, Ma Q. Combination Therapy of Ezetimibe and Rosuvastatin for Dyslipidemia: Current Insights. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:2177–2186. doi: 10.2147/DDDT.S332352

2. Lee SA, Kim W, Hong TJ, Ahn Y, Kim MH, Hong SJ, Kim BS, Kim SY, Chae IH, Kim BJ, Rhee MY, Shin JH, Kang TS, Cho JM, Kim JS, Lee CW. Effects of Fixed-dose Combination of Low-intensity Rosuvastatin and Ezetimibe Versus Moderate-intensity Rosuvastatin Monotherapy on Lipid Profiles in Patients With Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase III Study. *Clin Ther*. 2021;43(9):1573–1589. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.07.016

3. Ob'edkova NYu, Mal' GS, Selihova EM, Ob'edkov EG. Progression of hyperlipidemia as a result of a new coronavirus infection in patients with coronary heart disease. *Innova*. 2023;(31):59–62. (In Russian).

4. Medvedeva EA, Grigorenko EA, Mitkovskaya NP. Innovative lipid-lowering therapy: experience of inclisiran use in the Republic of Belarus. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5417. (In Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5417

5. Diaz R, Li QH, Bhatt DL, Bittner VA, Baccara-Dinet MT, Goodman SG, Jukema JW, Kimura T, Parkhomenko A, Pordy R, Reiner Ž, Roe MT, Szarek M, Tse HF, White HD, Zahger D, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg PG; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Intensity of statin treatment after acute coronary syndrome, residual risk, and its modification by alirocumab:

insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(1):33–43. doi: 10.1177/2047487320941987

6. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Karpov Y, Moryusef A., Pordy R, Prieto JC, Roe MT, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg PG; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1167–1176. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.013

7. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Häner JD, Lonborg J, Fahrni G, Iglesias JF, van Geuns RJ, Ondracek AS, Radu Juul Jensen MD, Zanchin C, Stortecky S, Spirik D, Siontis GCM, Saleh L, Matter CM, Daemen J, Mach F, Heg D, Windecker S, Engström T, Lang IM, Koskinas KC; PACMAN-AMI collaborators. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;10:327(18):1771–1781. doi: 10.1001/jama.2022.5218

8. Pérez de Isla L, Díaz-Díaz JL, Romero MJ, Muñoz-Grijalvo O, Mediavilla JD, Argüeso R, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Rubio P, Álvarez-Baños P, Ponte P, Mañas D, Suárez Gutiérrez L, Cepeda JM, Casañas M, Fuentes F, Guijarro C, Ángel Barba M, Saltijeral Cerezo A, Padró T, Mata P; SAFEHEART Study Group. Alirocumab and Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Patients with Familial Hypercholesterolemia: The ARCHITECT Study. *Circulation*. 2023;147(19):1436–1443. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062557

9. Henry P, Cariou B, Farnier M, Lakhdari SL, Detournay B. Lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in a real-life setting in France: Insights from the ODYSSEY APPRISE study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2023;116(1):3–8. doi: 10.1016/j.acvd.2022.10.004

10. Sopenko IV, Rasova SA, Semenikhina PA, Ulanova TV. Modern aspects of hypolipidemic therapy: safety and efficiency. *IScience*. 2021;(6–3(74));102–110 (In Russian).

11. Shikaleva AA, Maximov ML, Kiseleva NM. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors in the treatment of dyslipidemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):12–18. (In Russian) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-12-18

12. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, Wijngaard PLJ, Curcio D, Jaros MJ, Leiter LA, Kastelein JJP; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1520–1530. doi: 10.1056/NEJMoa1913805

13. Ennezat PV, Guerbaai RA, Maréchaux S, Le Jemtel TH, François P. Extent of Low-density Lipoprotein Cholesterol Reduction and All-cause and Cardiovascular Mortality Benefit: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2023;81(1):35–44. doi: 10.1097/FJC.0000000000001345

14. Kudina EV, Samkova IA, Larina VN. Hypolipidemic therapy: evidence-based effectiveness and new perspectives. *Consilium Medicum*. 2020;22(10): 55–60. (In Russian). doi.org/10.26442/20751753.2020.10.200292

15. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, Leiter LA, Scott Wright R, Vikarunnessa S, Talloczy Z, Zang X, Maheux P, Lesogor A, Landmesser U. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(2):109–119. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00353-9
16. Ray KK, Kallend D, Leiter LA, Raal FJ, Koenig W, Jaros MJ, Schwartz GG, Landmesser U, Garcia Conde L, Wright RS; ORION-11 Investigators. Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial. *Eur Heart J.* 2022;43(48):5047–5057. doi: 10.1093/eurheartj/ehac615
17. Reijman MD, Schweizer A, Peterson ALH, Bruckert E, Stratz C, Defesche JC, Hegele RA, Wiegman A. Rationale and design of two trials assessing the efficacy, safety, and tolerability of inclisiran in adolescents with homozygous and heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(9):1361–1368. doi: 10.1093/eurjpc/zwac025
18. Zyryanov SK, Butranova OI. New opportunities for lowering low-density lipoprotein cholesterol: comparative characteristics of PCSK9-targeted therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(11):5271. (In Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2022-5271
19. Grzešk G, Dorota B, Wołowiec Ł, Wołowiec A, Osiak J, Kozakiewicz M, Banach J. Safety of PCSK9 inhibitors. *Biomed Pharmacother.* 2022;156:113957. doi: 10.1016/j.biopha.2022
20. Sosnowska B, Surma S, Banach M. Targeted Treatment against Lipoprotein (a): The Coming Breakthrough in Lipid Lowering Therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(12):1573. doi: 10.3390/ph15121573
21. Kosmas CE, Bousvarou MD, Papakonstantinou EJ, Tsamoulis D, Koulopoulos A, Echavarria Uceta R, Guzman E, Rallidis LS. Novel Pharmacological Therapies for the Management of Hyperlipoproteinemia(a). *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13622. doi: 10.3390/ijms241713622
22. Korneva VA, Kuznetsova TY, Julius U. Modern Approaches to Lower Lipoprotein(a) Concentrations and Consequences for Cardiovascular Diseases. *Biomedicines.* 2021;9(9):1271. doi: 10.3390/biomedicines9091271
23. Chan DC, Watts GF. The Promise of PCSK9 and Lipoprotein(a) as Targets for Gene Silencing Therapies. *Clin Ther.* 2023; S0149–2918(23)00258–8. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.07.008
24. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, Shapiro MD, Stroes ES, Moriarty PM, Nordestgaard BG, Xia S, Guerriero J, Viney NJ, O’Dea L, Witztum JL; AKCEA-APO(a)-LRx Study Investigators. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(3):244–255. doi: 10.1056/NEJMoa1905239
25. Chamberg-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
26. Nurmohamed NS, Navar AM, Kastelein JJP. New and Emerging Therapies for Reduction of LDL-Cholesterol and Apolipoprotein B: JACC Focus Seminar 1/4. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(12):1564–1575. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.079
27. Tummala R, Gupta M, Devanabanda AR, Bandyopadhyay D, Aronow WS, Ray KK, Mamas M, Ghosh RK. Bempedoic acid and its role in contemporary management of hyperlipidemia in atherosclerosis. *Ann Med.* 2022;54(1):1287–1296. doi: 10.1080/07853890.2022.2059559
28. Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, Banach M, Corsini A. Bempedoic Acid: for Whom and When. *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24(10):791–801. doi: 10.1007/s11883-022-01054-2
29. Jialal I, Ramakrishnan N. Bempedoic acid: a novel oral LDL-cholesterol lowering agent. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2022;14(2):84–89.
30. Ballantyne CM, Bays H, Catapano AL, Goldberg A, Ray KK, Saseen JJ. Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021;35(4):853–864. doi: 10.1007/s10557-021-07147-5
31. Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020;17(7): e1003121. doi: 10.1371/journal.pmed.1003121
32. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, Robinson PL, Ballantyne CM; CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2019;380(11):1022–1032. doi: 10.1056/NEJMoa1803917
33. Stefanutti C. Lomitapide—a Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22(8):38. doi: 10.1007/s11883-020-00858-4
34. Zheng Y, Hu Y, Han Z, Yan F, Zhang S, Yang Z, Zhao F, Li L, Fan J, Wang R, Luo Y. Lomitapide ameliorates middle cerebral artery occlusion-induced cerebral ischemia/reperfusion injury by promoting neuronal autophagy and inhibiting microglial migration. *CNS Neurosci Ther.* 2022;28(12):2183–2194. doi: 10.1111/cns.13961
35. Larrey D, D’Erasmus L, O’Brien S, Arca M; Italian Working Group on Lomitapide. Long-term hepatic safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Liver Int.* 2023;43(2):413–423. doi: 10.1111/liv.15497
36. Cefalù AB, D’Erasmus L, Iannuzzo G, Noto D, Giammanco A, Montali A, Zambon A, Forte F, Suppressa P, Giannini S, Barbagallo CM, Ganci A, Nardi E, Vernuccio F, Caldarella R, Ciaccio M, Arca M, Averna M. Efficacy and safety of lomitapide in familial chylomicronaemia syndrome. *Atherosclerosis.* 2022;359:13–19. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.08.017
37. D’Erasmus L, Bini S, Arca M. Rare Treatments for Rare Dyslipidemias: New Perspectives in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH) and Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS). *Curr Atheroscler Rep.* 2021;23(11):65. doi: 10.1007/s11883-021-00967-8
38. Sosnowska B, Adach W, Surma S, Rosenson RS, Banach M. Evinacumab, an ANGPTL3 Inhibitor, in the Treatment of Dyslipidemia. *J Clin Med.* 2022;12(1):168. doi: 10.3390/jcm12010168
39. Deng M, Kutrolli E, Sadewasser A, Michel S, Joibari MM, Jaschinski F, Olivecrona G, Nilsson SK, Kersten S. ANGPTL4 silencing via antisense oligonucleotides reduces plasma triglycerides

and glucose in mice without causing lymphadenopathy. *J Lipid Res*. 2022;63(7):100237. doi: 10.1016/j.jlr.2022.100237

40. Sun T, Zhan W, Wei L, Xu Z, Fan L, Zhuo Y, Wang C, Zhang J. Circulating ANGPTL3 and ANGPTL4 levels predict coronary artery atherosclerosis severity. *Lipids Health Dis*. 2021;20(1):154. doi: 10.1186/s12944-021-01580-z

41. 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

42. Ahmad Z, Banerjee P, Hamon S, Chan KC, Bouzelmat A, Sasiela WJ, Pordy R, Mellis S, Dansky H, Gipe DA, Dunbar RL. Inhibition of Angiotensin-Like Protein 3 With a Monoclonal Antibody Reduces Triglycerides in Hypertriglyceridemia. *Circulation*. 2019;140(6):470–486. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039107

43. Harada-Shiba M, Ali S, Gipe DA, Gasparino E, Son V, Zhang Y, Pordy R, Catapano AL. A randomized study investigating the safety, tolerability, and pharmacokinetics of evinacumab, an ANGPTL3 inhibitor, in healthy Japanese and Caucasian subjects. *Atherosclerosis*. 2020;314:33–40. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.013

44. Parhofer KG. Apheresis: What Should a Clinician Know? *Curr Atheroscler Rep*. 2023;25(3):77–83. doi: 10.1007/s11883-023-01081-7

45. Kayikcioglu M. LDL Apheresis and Lp (a) Apheresis: A Clinician's Perspective. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(4):15. doi: 10.1007/s11883-021-00911-w.

46. Taylan C, Weber LT. An update on lipid apheresis for familial hypercholesterolemia. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(2):371–382. doi: 10.1007/s00467-022-05541-1

Отвественный за переписку: Наталья Юрьевна Обьедкова — ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России; Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3. E-mail: obedkovany@kursksmu.net

Обьедкова Н.Ю. SPIN7 700–0707; ORCID 0000–0003–2072–5511

Усачева Д.Н. ORCID 0009–0005–7029–2541

Маль Г.С. SPIN 4371–7708; ORCID 0000–0001–6290–1195

Обьедков Е.Г. ORCID I 0000–0003–0566–1476

Corresponding author: Ob'edkova Natalya Yuryevna — assistant of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kursk State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, 305041, K. Marx St., 3, Kursk, Russia. E-mail: obedkovany@kursksmu.net

Ob'edkova N.Y. ORCID 0000–0003–2072–5511

Usacheva D.N. ORCID 0009–0005–7029–2541

Mal G.S. ORCID 0000–0001–6290–1195

Ob'edkov E.G. ORCID 0000–0003–0566–1476