

Наблюдательное исследование эффективности лекарственного препарата инклисиран в московском здравоохранении

Сапина А. И.^{1,2}, Варламова Ю. Ю.³, Папырина М. Г.⁴, Безымянный А. С.⁵, Васильева Е. Ю.^{1,6}

Цель. Оценить эффективность PCSK9 таргетной терапии (алирокумаб, инклисиран и эволокумаб) у больных, страдающих атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) и недостижением целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) за период 21 ноября 2022г — 31 декабря 2023г.

Материал и методы. Для проведения наблюдательного исследования было включено 50 пациентов в группу терапии препаратом инклисиран и 30 пациентов в контрольную группу (больные с АССЗ, получающие терапию ингибиторами PCSK9 (алирокумаб, n=1; эволокумаб, n=29)). У всех участников исследования анализировались анамнестические данные, исходно проводилась инструментальная (электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий и нижних конечностей), лабораторная диагностика (общий и биохимический анализы крови с расширенным липидным профилем). В исследовании принимают участие 3 медицинских организации государственной системы здравоохранения города Москвы.

Результаты. Представлены промежуточные данные по оценке эффективности PCSK9 таргетной терапии у больных АССЗ, полученные через 3 мес. от начала исследования. Группы сравнения были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. При анализе липидснижающего эффекта инклисирана у обследуемых больных АССЗ было установлено, что уровень ХС ЛНП достоверно снизился с $2,53 \pm 0,10$ ммоль/л до $1,10 \pm 0,08$ ммоль/л (на 56,5%), $p < 0,0001$, при этом целевое значение ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л достигли 77,5% обследуемых. Анализ липидснижающего эффекта алирокумаба/эволокумаба показал достоверное снижение уровня ХС ЛНП: с $2,48 \pm 0,16$ ммоль/л до $1,07 \pm 0,11$ ммоль/л (на 56,8%), $p < 0,0001$.

Заключение. Применение PCSK9 таргетной терапии (алирокумаб или инклисиран, или эволокумаб) у больных АССЗ в клинической практике московского здравоохранения уже к 3 мес. позволяет достигать целевых уровней ХС ЛНП, которые обозначены в клинических рекомендациях.

Ключевые слова: атеросклероз, инклисиран, ингибиторы PCSK9.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ ГКБ им. И. В. Давыдовского, Москва; ²ГБУ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента

Департамента здравоохранения города Москвы (НИИОЗММ ДЗМ), Москва; ³ГБУЗ ДКЦ № 1, Москва; ⁴ГБУЗ Городская поликлиника № 46, Москва; ⁵ГКУ города Москвы "Дирекция по координации деятельности медицинских организаций Департамента здравоохранения города Москвы", Москва; ⁶ФГБУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России. Москва, Россия.

Сапина А. И.* — к.м.н., зав. отделением кардиологии; зав. ОМО по кардиологии, ORCID: 0009-0006-5858-8902, Варламова Ю. Ю. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-2925-3450, Папырина М. Г. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0003-2724-8284, Безымянный А. С. — директор, ORCID: 0000-0002-3685-9111, Васильева Е. Ю. — д.м.н., президент, профессор, главный внештатный кардиолог г. Москвы, ORCID: 0000-0002-6310-7636.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): omo.gkb23@mail.ru

АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ИМ — инфаркт миокарда, ОХС — общий холестерин, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 07.11.2023

Рецензия получена 16.11.2023

Принята к публикации 20.11.2023



Для цитирования: Сапина А. И., Варламова Ю. Ю., Папырина М. Г., Безымянный А. С., Васильева Е. Ю. Наблюдательное исследование эффективности лекарственного препарата инклисиран в московском здравоохранении. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5687. doi:10.15829/1560-4071-2023-5687. EDN QVNWO

Observational study of inclisiran effectiveness in Moscow healthcare

Sapina A. I.^{1,2}, Varlamova Yu. Yu.³, Papyrina M. G.⁴, Bezmyanny A. S.⁵, Vasilyeva E. Yu.^{1,6}

Aim. To evaluate the effectiveness of PCSK9 inhibitors (alirocumab, inclisiran and evolocumab) in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and failure to achieve the target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level for the period from November 21, 2022 to December 31, 2023.

Material and methods. For the observational study, 50 patients were included in the inclisiran therapy group and 30 patients in the control group (patients with ASCVD receiving PCSK9 inhibitors (alirocumab, n=1; evolocumab, n=29)). All study participants had their anamnestic data analyzed, and initially underwent electrocardiography, echocardiography, extracranial and lower limb Doppler ultrasound, and laboratory tests (complete blood count, biochemical blood tests, lipid profile). Three medical organizations of the Moscow State Healthcare System participate in the study.

Results. Interim data are presented to evaluate the effectiveness of PCSK9 targeted therapy in patients with ASCVD, obtained 3 months from the study start. The comparison groups were comparable in main clinical characteristics. When analyzing the lipid-lowering effect of inclisiran in the examined patients with ASCVD,

LDL-C level significantly decreased from $2,53 \pm 0,10$ mmol/l to $1,10 \pm 0,08$ mmol/l (by 56,5%), $p < 0,0001$, while the target LDL-C level $< 1,4$ mmol/l was achieved by 77,5% of the subjects. Analysis of the lipid-lowering effect of alicumab/evolocumab showed a significant LDL-C decrease from $2,48 \pm 0,16$ mmol/l to $1,07 \pm 0,11$ mmol/l (by 56,8%), $p < 0,0001$.

Conclusion. The use of PCSK9 targeted therapy (alirocumab or inclisiran or evolocumab) in patients with ASCVD in Moscow make it possible to achieve target LDL-C levels, which are indicated in clinical guidelines, by 3 months.

Keywords: atherosclerosis, inclisiran, PCSK9 inhibitors.

Relationships and Activities: none.

¹ I. V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow; ²Research Institute for Healthcare and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow; ³Diagnostic and Clinical Center № 1, Moscow; ⁴City Clinic № 46, Moscow; ⁵Direc-

torate for coordination of activities of medical organizations of the Department of Health of the city of Moscow, Moscow; ⁶A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia.

Sapina A. I.* ORCID: 0009-0006-5858-8902, Varlamova Yu. Yu. ORCID: 0000-0003-2925-3450, Papyrina M. G. ORCID: 0009-0003-2724-8284, Bezmyanny A. S., ORCID: 0000-0002-3685-9111, Vasilyeva E. Yu. ORCID: 0000-0002-6310-7636.

*Corresponding author: omo.gkb23@mail.ru

Received: 07.11.2023 Revision Received: 16.11.2023 Accepted: 20.11.2023

For citation: Sapina A. I., Varlamova Yu. Yu., Papyrina M. G., Bezmyanny A. S., Vasilyeva E. Yu. Observational study of inclisiran effectiveness in Moscow healthcare. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5687. doi:10.15829/1560-4071-2023-5687. EDN QVNYVO

В многочисленных эпидемиологических и рандомизированных клинических исследованиях установлено, что повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) является основным этиопатогенетическим фактором сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (АССЗ) [1]. Данные исследования ЭССЕ-РФ показали, что 23% лиц из российской популяции имеют выраженное повышение уровня общего холестерина (ОХС) $>6,2$ ммоль/л, а выраженное повышение уровня ХС ЛНП $>4,2$ ммоль/л встречается в 20,6%, при этом у 7,7% лиц из популяции уровень ХС ЛНП $>4,9$ ммоль/л [2].

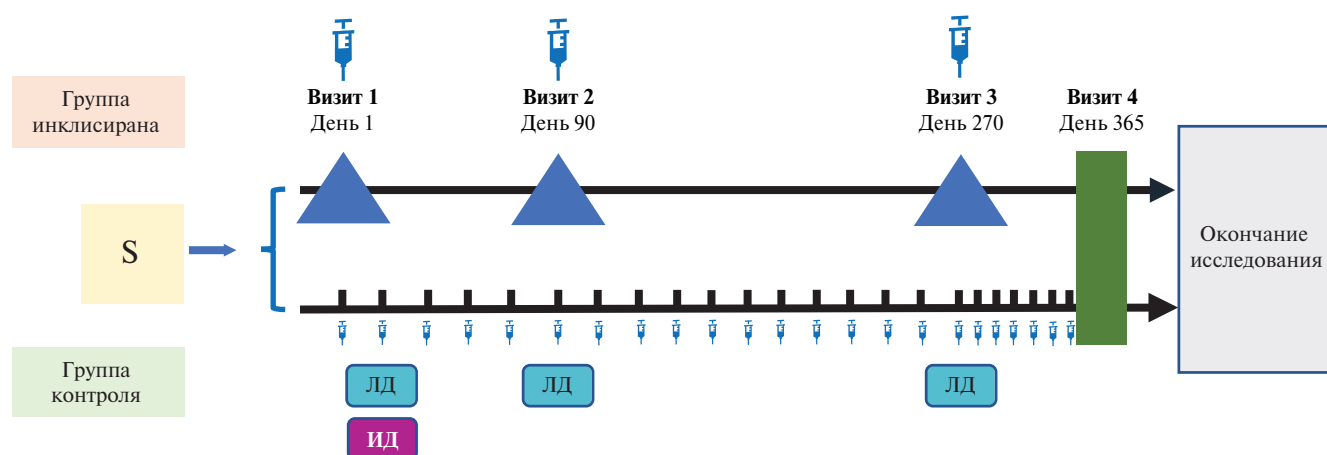
Большое внимание в европейских и российских клинических рекомендациях 2023г уделяется достижению и удержанию целевых уровней ХС ЛНП в зависимости от сердечно-сосудистого риска (ССР) [3]. Вместе с тем в исследованиях реальной клинической практики было установлено, что у большинства пациентов с очень высоким и высоким ССР на терапии статинами не происходит достижения целевых уровней ХС ЛНП [4-7]. Так, по данным Российского исследования АЙСБЕРГ, проведенного в 2019г и включившего 18849 пациентов различного ССР, превы-

шение уровня ОХС >5 ммоль/л было выявлено в 84% случаев несмотря на то, что часть больных находилась на гиполипидемической терапии [8]. Перечисленные обстоятельства обусловили необходимость поиска новых подходов к контролю за дислипидемией.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности PCSK9 таргетной терапии (алирокумаб, инклисиран и эволокумаб) у больных, страдающих АССЗ: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда (ИМ) любой локализации, нестабильная стенокардия, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), коронарное шунтирование, стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей и недостижением целевого уровня ХС ЛНП, за период 21 ноября 2022г — 31 декабря 2023г.

Материал и методы

Дизайн исследования. Для проведения наблюдательного исследования было включено 50 пациентов в группу терапии инклисираном и 30 пациентов в контрольную группу (больные с АССЗ, получающие терапию ингибиторами PCSK9 (алирокумаб, $n=1$; эволокумаб, $n=29$)). Инклисиран вводился под-



S — с -14 до -1 дня
ЛД — 1, 3, 9, 12 мес.
ИД — исходно

Рис. 1. Дизайн наблюдательного исследования.

Сокращения: ИД — инструментальная диагностика, ЛД — лабораторная диагностика, S — скрининг пациентов.

Таблица 1

Критерии включения/невключения

Критерии включения	Критерии неключения
— Пациенты, имеющие место жительства в городе Москве в возрасте старше 18 лет, имеющие в соответствии с нормативно-правовыми актами города Москвы право на меры социальной поддержки по обеспечению лекарственными препаратами бесплатно, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда любой локализации на 7 сутки при выписке из стационара, нестабильная стенокардия, ЧКВ или аортокоронарное шунтирование, стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, артерий ног), не имеющие тяжелые сопутствующие заболевания (ожидаемая продолжительность жизни не менее 1 года). — Уровень ХС ЛНП на фоне принимаемой гиполипидемической терапии — $>1,4$ ммоль/л, для пациентов без гиполипидемической терапии, в частности, с непереносимостью статинов и/или эзетимиба — уровень ХС ЛНП >3 ммоль/л. — Подписание информированного согласия.	— Гиперчувствительность к препарату инклисиран или к любому из вспомогательных веществ (наличие у пациента медицинских показаний). — Несоблюдение пациентом условий участия в наблюдательном исследовании, включая нарушение им рекомендаций лечащего врача, периодичности посещения лечащего врача.

Сокращения: ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

можно после первичного осмотра пациента и его обследования (визит 1). После первой подкожной инъекции инклисиран вводили повторно через 3 мес. (визит 2), следующая инъекция запланирована через 6 мес. (визит 3). Препараты из контрольной группы (алирокумаб и эволокумаб) вводились 1 раз в 2 нед. на протяжении всего периода наблюдения. Период наблюдения составит 12 мес. (рис. 1).

У всех участников исследования анализировались анамнестические данные: наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, крупных сердечно-сосудистых событий в анамнезе, их количество, дата последнего ИМ, наличие в анамнезе реваскуляризации коронарных артерий (аортокоронарное шунтирование/ЧКВ) с указанием объема и сроков вмешательства.

Всем пациентам исходно проводилась инструментальная диагностика: электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковая доплерография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и дуплексное сканирование артерий нижних конечностей при наличии клиники перемежающейся хромоты. Лабораторная диагностика (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, липидограмма с определением уровня ХС ЛНП, определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка, гликированного гемоглобина, липопротеида (а), Апо (В)) проводится исходно и через 12 мес. Контроль уровня ОХС и ХС ЛНП, а также уровня трансаминаз и креатинфосфокиназы через 3 и 9 мес. (перед повторными инъекциями инклисирана).

В исследовании принимают участие 3 медицинских организации государственной системы здравоохранения города Москвы:

1) Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Городская поликлиника № 46 Департамента здравоохранения города Москвы";

2) Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Диагностический кли-

нический центр № 1 Департамента здравоохранения города Москвы";

3) Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Городская клиническая больница им И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы".

Критерии включения/не включения в исследование представлены в таблице 1.

Конечные точки в наблюдательном исследовании*Первичная:*

— Абсолютное изменение уровня ХС ЛНП к 365 дню (12 мес.) исследования (ммоль/л) к исходному уровню.

Вторичные:

— % изменения уровня ХС ЛНП на фоне терапии препаратом инклисиран к 90 дню (3 мес.) исследования;

— Достижение целевых уровней ХС ЛНП;

— % изменение исходно и к 365 дню (12 мес.) по уровню ОХС, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), ХС не ЛВП;

— Абсолютное изменение уровня ОХС, ХС ЛВП, ХС не ЛВП.

Необходимо отметить, что в данной публикации представлены промежуточные данные по оценке эффективности PCSK9 таргетной терапии у больных АССЗ, полученные через 3 мес. от начала исследования.

Результаты

При анализе клинических характеристик исследуемых групп установлено, что обе группы терапии были сопоставимы по возрасту, который составил $61,3 \pm 1,3$ года в группе инклисирана и $65,1 \pm 1,3$ лет в группе контроля (алирокумаб, эволокумаб), а также по исходным уровням ОХС и ХС ЛНП. Вместе с тем наблюдается и ряд различий, которые не носили статистически достоверного характера. Так, в группе инклисирана было несколько больше больных, пере-

Таблица 2

Клиническая характеристика участников исследования

	Группа инклисирана (n=50)	Группа контроля (алирокумаб/эволокумаб) (n=30)
Возраст (лет)	61,3±1,3	65,1±1,3
Пол (м), n (%)	37 (74)	14 (46)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	32 (64)	16 (53)
ЧКВ, n (%)	39 (78)	20 (66)
АКШ, n (%)	9 (18)	5 (16)
АГ, n (%)	43 (86)	27 (90)
СД 2 типа, n (%)	10 (20)	6 (20)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, n (%)	36 (72)	25 (83)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	7 (19)	20 (66)
Прием статинов, n (%)	41 (82)	26 (86)
Прием эзетимиба, n (%)	42 (84)	28 (93)
ХС ЛНП (ммоль/л)	2,5±0,1	2,4±0,1
ОХС (ммоль/л)	4,4±0,1	4,5±0,2

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ОХС — общий холестерин, СД — сахарный диабет, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

несших ИМ в анамнезе (64%) и ЧКВ (78%), тогда как в группе контроля (алирокумаб и эволокумаб) было несколько больше больных с верифицированным атеросклерозом брахиоцефальных артерий (83%) и артерий нижних конечностей (66%). При анализе применения других классов липидснижающих препаратов установлено, что доля больных, принимающих статины, в группе инклисирана и контроля достоверно не различались (82% и 86%, соответственно), как и доля больных, принимающих эзетимиб (93% и 84%) (табл. 2).

При анализе липидснижающего эффекта инклисирана у обследуемых больных АССЗ было установлено достоверное снижение показателей липидного профиля уже к 3 мес. терапии. Так, уровень ОХС снизился с $4,4 \pm 0,1$ ммоль/л исходно до $2,8 \pm 0,1$ ммоль/л (на 36,4%), $p < 0,0001$, а уровень ХС ЛНП — с $2,53 \pm 0,10$ ммоль/л до $1,10 \pm 0,08$ ммоль/л (на 56,5%), $p < 0,0001$. Обращает на себя внимание, что уже к 3 мес. терапии инклисираном 85,7% больных АССЗ достигли целевых значений ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л, при этом целевое значение ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л достигли 77,5% обследуемых.

Анализ липидснижающего эффекта алирокумаба/эволокумаба показал достоверное снижение как уровня ОХС: с $4,5 \pm 0,2$ ммоль/л до $2,6 \pm 0,1$ ммоль/л (на 57,8%), $p < 0,0001$, так и уровня ХС ЛНП: с $2,48 \pm 0,16$ ммоль/л до $1,07 \pm 0,11$ ммоль/л (на 56,8%), $p < 0,0001$. При этом обращает на себя внимание, что доля больных, достигших целевых уровней ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л, была сопоставима с группой инкли-

сирана и составила 86,6%, тогда как доля больных, достигших целевых уровней ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л, составила 70% и была несколько меньшей (но не достоверно), чем в группе инклисирана.

Обсуждение

В 2019г Европейским обществом по атеросклерозу в рамках вторичной профилактики была сформулирована новая стратегия липидснижающей терапии по снижению уровней ХС ЛНП и достижению целевых значений "Чем ниже, тем лучше; чем быстрее, тем лучше; чем дольше, тем лучше" [9]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению больных острым коронарным синдромом, опубликованных в августе 2023г, у пациентов с повторными сердечно-сосудистыми событиями за последние 2 года рекомендуется целевой уровень ХС ЛНП $< 1,0$ ммоль/л [10].

В основе новой концепции Европейского общества по атеросклерозу лежит PCSK9 таргетная терапия и ранняя инициация комбинированной липидснижающей терапией, включая ингибиторы PCSK9 (алирокумаб и эволокумаб) и новый представитель PCSK9 таргетной терапии — инклисиран. Потенциально это позволит снизить риск будущих сердечно-сосудистых событий и кардиальную смерть. Например, данные, полученные в рамках программы ORION, позволили экспертам Национальной системы здравоохранения Великобритании оценить эффект от применения инклисирана в течение 10 лет как 55 тыс. предотвращенных сердечно-сосудистых событий и 30 тыс. предотвращенных смертей [11].

Инклисиран является малой интерферирующей РНК, специфически связывающейся с матричной РНК, транскрибирующей последовательность гена, кодирующего PCSK9. Присоединенный GalNac обеспечивает чрезвычайно эффективный захват препарата гепатоцитами за счет высокого уровня экспрессии асиалогликопротеинового рецептора на их клеточной мембране [12, 13]. Соответственно, в отличие от ингибиторов PCSK9, инклисиран снижает как внеклеточную, так и внутриклеточную концентрацию этого белка. Удобно то, что инклисиран требует всего 3 подкожных инъекции в первый год и 2 во второй и последующие года¹, что и обуславливает достаточно высокую приверженность к лечению у пациентов.

Мы рассмотрели предварительные результаты наблюдательного исследования об оценке эффективности PCSK9 таргетной терапии у больных АССЗ, которые лечатся в системе московского здравоохра-

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сибрава ЛП-№(000689)-(ПГ-РУ), https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f6288960-8c95-4b90-904d-69bb8322b4a5 [Электронный ресурс], 08.10.2023г.

нения. Полученные результаты по эффективности терапии инклисираном у больных АССЗ в виде снижения уровня ХС ЛНП к 90 дню на 56,5% полностью согласуются с данными крупного международного рандомизированного клинического исследования ORION-10, в котором снижение уровня ХС ЛНП у аналогичной категории больных к 510 дню составило 52,3% [14]. Также обращает на себя внимание крайне высокая доля больных АССЗ, достигших снижения уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л, которая составила 77,5% (т.е., приблизительно, 8 из 10 человек).

Заключение

Таким образом, уже к 3 мес. применение PCSK9 таргетной терапии (алирокумаб или инклисиран, или эволокумаб) в клинической практике московского здравоохранения позволяет достигать целевых уровней ХС ЛНП у больных АССЗ, которые обозначены в клинических рекомендациях.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
- Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):62-7. (In Russ.) Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.Д. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al., Group ESD. 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). *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
- Waters DD, Brotons C, Chiang CW, et al. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation*. 2009;120:28-34.
- Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J, et al. Low-density lipoprotein cholesterol in a global cohort of 57,885 statin-treated patients. *Atherosclerosis*. 2016;255:200-9.
- Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158:526-34.
- Yezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):7-13. (In Russ.) Ежов М.В., Близнак С.А., Тмоян Н.Ф. и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (ПЕНЕСАНС). *Российский кардиологический журнал*. 2019;(5):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44(38):3720-826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
- Leng G. Radical or not, NICE makes evidence-based recommendations *BMJ*. 2021;375:n2831. doi:10.1136/bmj.n2831.
- Huang X, Leroux JC, Castagner B. Well-defined multivalent ligands for hepatocytes targeting via asialoglycoprotein receptor. *Bioconjug Chem*. 2017;28(2):283-95.
- Wang N, Tall AR, New A. Approach to PCSK9 Therapeutics. *Circ Res*. 2020;120(7):1063-1065. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310610.
- KK Ray, Wright RS, Kallend D, et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-19. doi:10.1056/NEJMoa1912387.