



Эра таргетной терапии гиперлипидемий

Чубыкина У. В., Тюрина А. В., Ежов М. В.

Несмотря на разнообразие гиполипидемических препаратов — в основном, таблетированных форм, направленных на снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, лишь малое количество пациентов достигают их целевых уровней. Причинами являются недостаточная приверженность к лечению, редкое использование комбинированных схем гиполипидемической терапии лечащими врачами, низкая доступность и высокая стоимость инъекционных липид-снижающих агентов. С появлением технологий таргетной терапии гиперлипидемий открывается новая эра в кардиологии. Данные инновации приведут к увеличению вероятности достижения цели за счет персонализированного и прецизионного подхода к лечению гиперлипидемии. Новые липид-снижающие препараты направлены на молекулярные мишени гиперхолестеринемии, гиперлипопротеидемии(а) и гипертриглицеридемии. Целью обзора является систематизация информации об инновационных гиполипидемических препаратах с точки зрения их механизма действия, стадии разработки, эффективности и безопасности.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, липопротеид(а), триглицериды, атеросклероз, таргетная терапия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Чубыкина У. В.* — к.м.н., м.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-2760-2792, Тюрина А. В. — к.м.н., м.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-3505-2487,

Ежов М. В. — д.м.н., г.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-1518-6552.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

uliankachubykina@gmail.com

АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, апоВ — аполипопротеин В-содержащие липопротеиды, ГТГ — гипертриглицеридемия, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), миРНК — малая интерферирующая РНК, мРНК — матричная РНК, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ASGPR — асиалогликопротеиновые рецепторы, ANGPTL3 — ангиопэтиноподобный белок 3 типа, FDA — Food and Drug Administration, GalNAc — N-ацетилгалактозамин, PCSK9 — белок пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа, RiSC — РНК-индуцируемый комплекс подавления.

Рукопись получена 08.07.2024

Рецензия получена 23.07.2024

Принята к публикации 29.07.2024



Для цитирования: Чубыкина У. В., Тюрина А. В., Ежов М. В. Эра таргетной терапии гиперлипидемий. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8): 6038. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6038. EDN YMMUYK 

The era of targeted therapy for hyperlipidemia

Chubykina U. V., Tyurina A. V., Ezhov M. V.

Despite a variety of lipid-lowering drugs, mostly pelleted, aimed at reducing low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides, only a small number of patients achieve their target levels. The reasons are insufficient adherence to treatment, rare use of combined lipid-lowering therapy regimens by attending physicians, low availability and high cost of injected lipid-lowering agents. With the advent of technologies for targeted therapy for hyperlipidemia, a new era in cardiology opens. These innovations will lead to higher goal achievement rates through a personalized and precision approach to hyperlipidemia treatment. Novel lipid-lowering drugs are directed at the molecular targets of hypercholesterolemia, hyperlipoproteinemia(a) and hypertriglyceridemia. The review purpose is to systematize following information about innovative lipid-lowering drugs: mechanism of action, stage of development, effectiveness and safety.

Keywords: hypercholesterolemia, lipoprotein(a), triglycerides, atherosclerosis, targeted therapy.

Relationships and Activities: none.

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Chubykina U. V.* ORCID: 0000-0003-2760-2792, Tyurina A. V. ORCID: 0000-0003-3505-2487, Ezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552.

*Corresponding author: uliankachubykina@gmail.com

Received: 08.07.2024 **Revision Received:** 23.07.2024 **Accepted:** 29.07.2024

For citation: Chubykina U. V., Tyurina A. V., Ezhov M. V. The era of targeted therapy for hyperlipidemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):6038. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6038. EDN YMMUYK

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) по-прежнему являются ведущей причиной смертности во всем мире, унося ежегодно жизни 19 млн человек [1-3]. Сегодня имеются убедительные данные эпидемиологических, генетических, интервенционных исследований, подтверждающих

причинно-следственную связь аполипопротеин В (апоВ)-содержащих липопротеидов с АССЗ [2, 4-6]. Холестерин (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) является первичной целью гиполипидемической терапии и в его отношении сформулировано три ключевых правила для получения наибольшей поль-

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Липидология является одним из наиболее быстро развивающихся направлений медицины. Основными мишенями гиполипидемической терапии являются холестерин липопротеидов низкой плотности, липопротеид(а) и триглицериды.

Что нового?

- Полное секвенирование генома человека позволило не только определить основные молекулярные мишени гиперлипидемии, но и сформировать инновационные подходы к медикаментозному воздействию.

Возможный вклад в клиническую практику

- Таргетные липид-снижающие препараты открывают возможности для терапевтических решений, которые могут совершить революцию в лечении гиперлипидемии и атеросклероза.

Key messages

What is already known about the subject?

- Lipidology is one of the fastest growing areas of medicine. The main targets of lipid-lowering therapy are low-density lipoprotein cholesterol, lipoprotein(a) and triglycerides.

What might this study add?

- Complete sequencing of the human genome has made it possible not only to identify the main molecular targets of hyperlipidemia, but also to develop innovative approaches to treatment.

How might this impact on clinical practice?

- Targeted lipid-lowering agents offer therapeutic solutions that could revolutionize the treatment of hyperlipidemia and atherosclerosis.

зы для пациента [1, 2]. Во-первых, гиполипидемическую терапию, направленную на снижение уровня ХС ЛНП, необходимо инициировать раньше, т.е. своевременно. Недавно представлены результаты двух исследований с периодом наблюдения 16 лет (4958 и 18288 человек, соответственно), продемонстрировавшие, что у пациентов с повышенным уровнем ХС ЛНП с молодого возраста риски раннего развития АССЗ выше в сравнении с лицами, у кого более низкий уровень ХС ЛНП и определен в более взрослом возрасте [7, 8]. Это означает, что уровень ХС ЛНП может определять стратегии первичной профилактики АССЗ, в особенности, у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), когда он повышен в несколько раз с рождения. Вторым ключевым правилом является соблюдение условия "чем ниже, тем лучше", т.е. до целевых значений. С течением времени рекомендации в отношении пороговых уровней ХС ЛНП в зависимости от категории риска изменялись с тенденцией к более низким целевым значениям по мере получения большей доказательной базы об эффективности и безопасности такого подхода [1, 2]. Метаанализ 18 рандомизированных клинических исследований (РКИ) продемонстрировал, что более интенсивное снижение уровня ХС ЛНП было связано с уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 24% (относительный риск 0,76; 95% доверительный интервал: 0,68-0,85) и риска смерти от любой причины на 10% (относительный риск 0,90; 95% доверительный интервал: 0,83-0,97) [9]. В-третьих, рекомендовано следовать принципу

"чем дольше, тем лучше", что подразумевает использование гиполипидемической терапии в течение всей жизни. В метаанализе 21 РКИ снижение уровня ХС ЛНП на каждый 1 ммоль/л было связано со значимым уменьшением риска ССО на 12% к первому году, на 20% — к третьему, на 23% — к пятому и 29% — к седьмому году гиполипидемической терапии [10]. Таким образом, достижение и поддержание оптимальных уровней ХС ЛНП с более раннего возраста может замедлить темпы прогрессирования атеросклероза. Однако, несмотря на высокую эффективность липид-снижающих препаратов и возможность использования комбинированной терапии, сохраняется значимый разрыв между рекомендациями и реальной клинической практикой. Исследования DA VINCI [11] и SANTORINI [12] продемонстрировали, что лишь 20-33% пациентов с высоким и очень высоким риском АССЗ в странах Европы достигли целевого уровня ХС ЛНП. В России, по данным ретроспективного анализа медицинских историй болезни 12918 пациентов в рутинной клинической практике, лишь 12,5% пациентов с АССЗ достигли уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л [13].

Кроме ХС ЛНП, повышенные значения липопротеида(а) (Лп(а)) и триглицеридов (ТГ) обладают доказанной причинно-следственной связью с АССЗ. Лп(а) — наиболее сложная и полиморфная из липопротеидных частиц. Отличительной чертой строения Лп(а) является наличие уникального апоБелка(а), который ковалентно связан одной дисульфидной связью с апоВ-100 в составе ЛНП-подобной частицы [14]. В эквимоллярном соотношении Лп(а) более патогенен чем ЛНП, поскольку вследствие своей структуры обладает атерогенными, провоспалительными и тромбогенными свойствами [14]. Уровень



Сокращения: apo(a) — аполипопротеин(a), apoB — аполипопротеин В-содержащие липопротеиды, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, Лп(a) — липопротеид(a), ЛПЛ — липопротеинлипаза, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, МБПТ — микросомальный белок-переносчик ТГ, мРНК — матричная РНК, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, АПОС-III — аполипопротеинС-III, PCSK9 — белок пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа.

терапии, подавляющей синтез Лп(а), в виде уменьшения вероятности развития ССО.

Гипертриглицеридемия (ГТГ), в контексте остаточного риска, является вторичной целью гиполлипидемической терапии [1, 2]. В метаанализе, включившем >370 тыс. принимающих статины пациентов, снижение концентрации ТГ на 1 ммоль/л было связано с уменьшением риска развития ССО на 16% после поправки на уровень ХС ЛНП [16]. ТГ — это целый пул апоВ-48- или апоВ-100-содержащих частиц, которые определяют клиническое течение патологического процесса [17]. ГТГ может быть первичной или генетически детерминированной, в таких случаях уровень ТГ увеличен в несколько раз или даже десятков раз. Первичная экстремальная ГТГ

Таблица 1

Новые таргетные препараты для лечения гиперхолестеринемии

Препарат	Механизм действия	Класс препарата	Способ введения	Идентификаторы исследований	Фазы
Алирокумаб	ингибирование функции PCSK9	моноклональное антитело	75-150 мг каждые 2 нед. или 300 мг подкожно 1 раз в мес.	NCT05465278, NCT03694197, NCT03004001, NCT03067844, NCT04189484	Одобен в РФ 
Эволокумаб	ингибирование функции PCSK9	моноклональное антитело	140 мг каждые 2 нед. или 420 мг подкожно ежемесячно	NCT03403374, NCT02957604, NCT03500302, NCT02948777, NCT03944577, NCT02624869	Одобен в РФ 
Инклисиран	ингибирование мРНК PCSK9	миРНК	однократная инъекция подкожно, повторная через 3 мес., затем каждые 6 мес.	NCT04929249, NCT03159416, NCT05118230	*Одобен во многих странах, включая РФ 
Эвинакумаб	ингибирование функции ANGPTL3	моноклональное антитело	ежемесячно внутривенно	NCT03452228, NCT04863014	Одобен FDA и EMA 
Ломитапид	ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов	низкомолекулярное соединение	перорально 1 раз в день	NCT00943306, NCT01556906, NCT02135705, NCT02173158, NCT02765841	Одобен FDA, EMA, возможно использование в РФ по согласованию с Минздравом 
Мипомерсен	ингибирование мРНК APOB	антисмысловый олигонуклеотид	еженедельно подкожно	NCT01598948, NCT00607373, NCT00477594, NCT00694109	Одобен FDA 

Примечание:  — цветная стрелка обозначает окончание изучения препарата в фазы РКИ;  — пунктирная стрелка обозначает изучение препарата в фазе РКИ; * — одобрен во многих странах, включая РФ.

Сокращения: миРНК — малая интерферирующая РНК, мРНК — матричная РНК, РФ — Российская Федерация, ANGPTL3 — ангиопоэтиноподобный белок 3 типа, FDA — Food and Drug Administration, EMA — European Medicines Agency, PCSK9 — белок пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа.

(>10 ммоль/л) сопряжена с высоким риском развития панкреатита и АССЗ, ее распространенность в России 0,1-0,2% [18, 19]. Распространенность вторичной ГТГ высока, поскольку она может быть связана с ожирением, сахарным диабетом, неправильным образом жизни, гиподисфункцией щитовидной железы и почек [17]. При вторичной ГТГ повышение уровня ТГ не так выражено, но риск развития АССЗ возрастает. Соблюдение диеты, регулярные физические нагрузки и, в некоторых случаях, использование статинов, фибратов и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот рекомендованы для коррекции уровня ТГ [1, 2]. Однако при первичной ГТГ, когда уровни ТГ крайне высоки ввиду наличия патогенных генетических вариантов, их недостаточно для достижения целевых значений.

С появлением технологий таргетной терапии гиперлипидемий открывается новая эра в кардиологии. Целью обзора является систематизация информации об инновационных препаратах, направленных на молекулярные мишени гиперхолестеринемии, гиперлипидемии(а) и ГТГ (рис. 1).

Методология исследования

Методологический подход к поиску литературы включал в себя несистематический поиск обзоров, РКИ, метаанализов, российских и зарубежных клинических рекомендаций в электронных базах данных PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, ResearchGate, Elibrary. Отслеживание статуса клинических исследований проводилось в базе ClinicalTrials.gov. Использовались следующие текстовые запросы: гиперхолестеринемия, липопротеид (а), ТГ, атеросклероз, таргетная терапия, hypercholesterolemia, lipoprotein (a), triglycerides, atherosclerosis, targeted therapy. Временной интервал используемой литературы включал промежуток с 2018 по 2024гг, а также ключевые публикации более раннего периода.

Результаты

Таргетная терапия гиперхолестеринемии

Ингибиторы PCSK9. Связывание белка пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) с рецепторами ЛНП способствует последующей лизосомальной деградации этих рецепторов в печени.

Снижение активности PCSK9 приводит к увеличению количества рецепторов ЛНП на мембране гепатоцита и усиленному захвату ЛНП из кровотока [20].

Эволюмаб и алирокумаб являются моноклональными антителами к PCSK9, которые обеспечивают снижение уровня ХС ЛНП на 60% и риска ССО на 15% у пациентов с АССЗ, получавших преимущественно высокоинтенсивную терапию статинами [21, 22]. В недавнем исследовании PACMAN-AMI (Effects of the PCSK9 Antibody Alirocumab on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction) добавление к схеме лечения алирокумаба в течение 1 года после острого инфаркта миокарда приводило к большей регрессии атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, в сравнении с группой пациентов на высокоинтенсивной терапии статинами [23].

Инклисиран — это синтетическая двухцепочечная малая интерферирующая РНК (миРНК), связанная с углеводной молекулой N-ацетилгалактозамина (GalNAc). Лиганд GalNAc обеспечивает взаимодействие с асиалогликопротеиновыми рецепторами (ASGPR), экспрессируемыми на поверхности гепатоцитов, что обуславливает высокую селективность препарата. Комплекс инклисиран-ASGPR проникает в цитоплазму, где антисмысловая цепь миРНК встраивается в РНК-индуцируемый комплекс подавления (RISC). Далее комплекс RISC с антисмысловой цепью инклисирана связывает и разрезает матричную РНК (мРНК) PCSK9, что приводит к уменьшению синтеза белка PCSK9. Этот эффект реализуется на протяжении жизни гепатоцита. Отсрочка следующего введения препарата не приводит к скачкообразному повышению ХС ЛНП. Долгосрочная эффективность, безопасность и переносимость инклисирана оценивалась в открытом исследовании ORION-8 с максимумом наблюдения до 6,8 лет и суммарным показателем воздействия 12109 пациенто-лет. К окончанию исследования 78,4% пациентов достигли заранее определенных целевых уровней ХС ЛНП, среднее снижение ХС ЛНП составило 49,4% [24]. В исследовании ORION-9 (482 пациента с гетерозиготной СГХС) инклисиран приводил к снижению ХС ЛНП на 40%, и почти у 40% участников было получено снижение ХС ЛНП на $\geq 50\%$ [25]. В настоящее время проводятся РКИ ORION-4 (NCT03705234), где оценивается влияние инклисирана на клинические исходы у лиц с АССЗ [26], а также исследования по оценке эффективности инклисирана в реальной клинической практике — VICTORION-REAL (NCT05399992) и VICTORION-IMPLEMENT (NCT05362903) (табл. 1).

Ингибиторы ANGPTL3. Ангиопоэтиноподобный белок 3 (ANGPTL3) — это белок печени, который играет ключевую роль в регуляции уровня ХС посредством обратимого ингибирования липопро-

инлипазы и эндотелиальной липазы [27-29]. Более низкий риск ССО отмечен у лиц с вариантами в гене *ANGPTL3* с потерей функции и снижением уровня ANGPTL3 [30, 31]. Это наблюдение привело к разработке фармакологических стратегий по ингибированию ANGPTL3 [32].

Эвинакумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое ингибирует ANGPTL3, что приводит к повышению активности липопропротеинлипазы и эндотелиальной липазы и снижению концентрации ХС ЛНП и ТГ. Хотя механизм, посредством которого эвинакумаб снижает уровень ХС ЛНП, не совсем ясен, этот эффект не зависит от рецепторов ЛНП и, вероятнее всего, обусловлен повышенной элиминацией липопропротеидов очень низкой плотности (ЛОНП). В РКИ с участием 272 пациентов подкожное (300-450 мг каждые 1 или 2 нед.) и внутривенное (15 мг/кг каждые 4 нед.) введение эвинакумаба доказало свою эффективность при первичной гиперхолестеринемии, когда ингибиторы PCSK9 в сочетании с максимально переносимой дозой статинов не привели к достижению целевого уровня ХС ЛНП ($< 2,6$ ммоль/л или $1,4$ ммоль/л для первичной и вторичной профилактики, соответственно). Через 16 нед. терапии наблюдалось снижение ХС ЛНП на 45% при подкожном еженедельном введении 300 мг эвинакумаба и на 50% — при его внутривенном введении 15 мг/кг каждые 4 нед. [33]. В исследовании ELIPSE HoFH (Evinacumab Lipid Studies in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia) у пациентов с гомозиготной СГХС эвинакумаб (15 мкг/кг каждые 4 нед.) в дополнение к максимально переносимой гиполипидемической терапии приводил к снижению концентрации ХС ЛНП на 49% [34] (табл. 1). В феврале 2021г Food and Drug Administration (FDA) одобрило эвинакумаб для лечения пациентов с гомозиготной СГХС.

Ломитапид. Селективный ингибитор микросомального белка-переносчика ТГ, был одобрен в 2012г FDA и 2013г European Medicines Agency (EMA) для снижения уровня ХС ЛНП у взрослых с гомозиготной СГХС [35]. Микросомальный белок-переносчик ТГ расположен в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов и энтероцитов и играет ключевую роль в переносе ТГ на вновь синтезируемый апоВ, что приводит к образованию ЛОНП и хиломикронов. Ломитапид уменьшает секрецию хиломикронов кишечником и ЛОНП печенью, что приводит к снижению концентрации ХС ЛНП, ТГ и Лп(а). РКИ продемонстрировали (табл. 1), что у пациентов с гомозиготной СГХС, получающих статины и аферез липопропротеидов, ломитапид снижает уровень ХС ЛНП на 50%, ТГ на 45%, Лп(а) на 15%, обладает приемлемым профилем безопасности и переносимости [36]. Аферез липопропротеидов удалось прекратить у 6 из 18 участников исследования [36]. В регистровом исследовании

Таблица 2

Новые таргетные препараты для коррекции гиперлипопротеидемии(а).

Препарат	Механизм действия	Класс препарата	Способ введения	Идентификаторы исследований	Фазы
Пелакарсен	ингибирование мРНК <i>LPA</i>	антисмысловой олигонуклеотид	ежемесячно, подкожно	NCT02160899, NCT02414594, NCT03070782, NCT04023552 (Lp(a) HORIZON)	
Олпасиран	ингибирование мРНК <i>LPA</i>	миРНК	каждые 3-6 мес., подкожно	NCT03626662, NCT04270760, NCT05581303 (OCEAN(a))	
Зерласиран	ингибирование мРНК <i>LPA</i>	миРНК	каждые полгода, подкожно	NCT04606602, NCT05537571 (APOLLO)	
Леподисиран	ингибирование мРНК <i>LPA</i>	миРНК	ежегодно, подкожно	NCT04914546, NCT05841277, NCT05565742	
Мувалаплин	блокирование связи аполипопротеина(а) и apoB-100	низкомолекулярное соединение	ежедневно, перорально	NCT04472676, NCT05563246	

Примечание:  — цветная стрелка обозначает окончание изучения препарата в фазы РКИ;  — пунктирная стрелка обозначает изучение препарата в фазе РКИ.

Сокращения: миРНК — малая интерферирующая РНК, мРНК — матричная РНК.

довании LOWER (Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry), куда были включены 187 пациентов с гомозиготной СГХС из разных стран, больные в течение 3 лет получали лечение ломитапидом, у 58,4% пациентов наблюдалось снижение уровня ХС ЛНП не менее чем на 50% от исходного уровня [37]. Наиболее частыми побочными эффектами являются повышение активности печеночных ферментов, диспепсия и жировой гепатоз, однако их проявления можно уменьшить с помощью диеты с низким содержанием жиров.

Мипомерсен. Антисмысловый олигонуклеотид второго поколения, блокирующий синтез apoB-100, что приводит к подавлению синтеза ЛОНП и снижению уровня ЛНП. Препарат преимущественно изучался среди пациентов с гомозиготной СГХС (табл. 1), вводится подкожно в дозе 200 мг 1 раз в нед. В РКИ пациенты с гомозиготной СГХС были рандомизированы в группу мипомерсена (n=34) или плацебо (n=17), период наблюдения составил 26 нед. В группе мипомерсена выявлено снижение концентрации ХС ЛНП на 21%, apoB — на 24%, ТГ — на 17%, Лп(а) — на 23% [38]. У 21% пациентов было отмечено повышение сывороточных уровней трансаминаз, увеличение количества жира в печени — у 6,2% пациентов [39]. Побочные эффекты, отмеченные в ходе РКИ, привели к появлению в инструкции предупреждения о гепатотоксичности мипомерсена.

Таргетная терапия гиперлипопротеидемии(а)

Остается неясным, насколько необходимо снизить уровень Лп(а) для получения клинически значимого эффекта. Несколько исследований с менде-

левской рандомизацией показали, что для снижения риска ССО при воздействии до 5 лет необходимо абсолютное снижение концентрации Лп(а) на 50-100 мг/дл [40-42].

Препараты, направленные на подавление активности PCSK9, способны снижать уровень Лп(а) не более чем на 30%. Аферез липопротеидов эффективен и может рассматриваться для пациентов с очень высоким уровнем Лп(а) и прогрессирующим ССЗ, несмотря на оптимальное лечение других факторов риска [14]. Однако он доступен лишь в центрах экспертного уровня и имеет ограничения ввиду его трудоемкости и сложности для масштабирования. Безусловно, существует острая необходимость в инновационных подходах к снижению уровня Лп(а). Лп(а) находится под контролем одного гена *LPA*, что позиционирует его как идеального кандидата для разработки терапевтических средств на основе РНК-интерференции. Большинство таких подходов основаны на стратегии воздействия на мРНК *LPA* в гепатоцитах, что в итоге приводит к снижению синтеза аполипопротеина(а) и Лп(а). В настоящее время на разных фазах РКИ находятся четыре таргетных препарата: пелакарсен, олпасиран, зерласиран и леподисиран. Особняком стоит пероральный ингибитор синтеза Лп(а) мувалаплин (табл. 2).

Пелакарсен (TQJ230, AKCEAARO[a]LRx) является антисмысловым олигонуклеотидом мРНК *LPA*, успешно преодолевшим первые две фазы РКИ [43, 44]. Для улучшения доставки в печень и увеличения активности при уменьшении эффективной дозировки препарат был подвергнут GalNAc модификации. В РКИ 2 фазы с участием 64 человек с повышенным

уровнем Лп(а) оценивали эффект немодифицированного препарата на 85-й или 99-й день [43]. В когорту А вошли пациенты с концентрацией Лп(а) от 125 до 437 нмоль/л (62% мужчин), в когорту В — выше 438 нмоль/л (82% женщин). В среднем уровень Лп(а) в крови снизился на 66,8% и 71,6%, соответственно. В рамках того же исследования была проведена оценка модифицированной GalNAc версии препарата, позже известного как пелакарсен (n=58). Однократное введение в дозе 80 мг привело к снижению уровня Лп(а) на 85%, которое сохранялось до 90-го дня. При многократном введении на 36-й день наблюдалось снижение в среднем на 92% в группе, получавшей 40 мг пелакарсена. Все участники завершили исследование без каких-либо побочных эффектов.

В более крупном исследовании 2-й фазы пелакарсена приняли участие 286 человек (66% мужчин) с АССЗ и Лп(а) свыше 60 мг/дл [44]. Все схемы приема, включавшие 20, 40 или 60 мг каждые 4 нед., 20 мг каждые 2 нед. и 20 мг еженедельно, привели к значимому снижению уровня Лп(а) через 6 мес. Максимальное снижение на 80% определено при еженедельном применении в дозе 20 мг. В результате было инициировано РКИ 3 фазы, включившее ~8 тыс. пациентов с доказанным АССЗ и уровнем Лп(а) >70 и 90 мг/дл (две страты), где ежемесячное подкожное введение пелакарсена в дозе 80 мг в сравнении с плацебо может продемонстрировать снижение риска ССО за счет избирательного снижения уровня Лп(а) (табл. 2). Результаты исследования ожидаются в 2025г, в нем участвует 50 российских центров, которые включили ~400 пациентов.

Олпасиран (AMG 890) — это модифицированная GalNAc миРНК, индуцирующая деградацию мРНК *LPA*. В РКИ 1 фазы приняли участие 64 человека с повышенным уровнем Лп(а), получившие однократное подкожное введение олпасирана в дозе от 3 до 225 мг [45]. Лечение привело к максимальному среднему изменению от -70 до -97% в зависимости от дозы препарата и степени повышения уровня Лп(а), причем эффект сохранялся в течение нескольких месяцев и серьезных побочных эффектов не отмечено. В РКИ 2 фазы включили 281 пациента с установленным АССЗ и уровнем Лп(а) >150 нмоль/л [46]. Основной целью данного исследования была оценка эффективности лечения олпасираном в течение 36 нед. с использованием подкожных инъекций в дозах 10 мг, 75 мг и 225 мг каждые 12 нед. или 225 мг каждые 24 нед. В группе плацебо концентрация Лп(а) увеличилась на 3,6%, тогда как снижение уровня Лп(а) достигало 101% при максимальной дозе олпасирана, вводимой каждые 12 нед. В настоящее время проводится исследование третьей фазы, в котором оценивается влияние олпасирана на ССО, включая смерть от ишемической болезни сердца, инфаркт миокарда и коронарную реваскуляризацию у 6 тыс.

пациентов с АССЗ и повышенным уровнем Лп(а) (NCT05581303); предполагаемая дата окончания — декабрь 2026г (табл. 2).

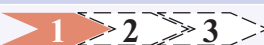
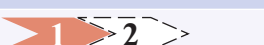
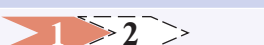
Зерласиран (SLN360) — это инновационная миРНК, модифицированная GalNAc, способствующая репрессии мРНК *LPA*. Основываясь на многообещающих результатах доклинических исследований, было инициировано исследование 1-й фазы APOLLO [47], в котором приняли участие 32 человека без АССЗ и с уровнем Лп(а) >60 мг/дл. В целом зерласиран хорошо переносился. Уровень Лп(а) возвращался к исходному даже через 150 дней после введения препарата. В среднем концентрация Лп(а) понижалась на 70% и 80% после введения самых высоких доз — 300 мг и 600 мг, соответственно. Кроме того, зерласиран вызывал дозо-зависимое снижение уровня общего ХС на 18% и ХС ЛНП на 26%. В еще одном плацебо-контролируемом исследовании 1-й фазы, куда были включены 37 человек, как здоровых, так и с АССЗ, но с уровнем Лп(а) по медиане ~300 нмоль/л, препарат вводился в дозах 200, 300, 450 или 600 мг однократно либо многократно с интервалом в 8 нед. и продемонстрировал снижение концентрации Лп(а) до 30% после первой инъекции и до 99% после двух инъекций [48]. В РКИ фазы 2 будет проведена оценка эффективности, безопасности и переносимости зерласирана у 160 пациентов с повышенным уровнем Лп(а) и высоким риском АССЗ [NCT05537571]. Основной конечной точкой является среднее изменение концентрации Лп(а) через 36 нед., результаты ожидаются во второй половине 2024г (табл. 2).

Леподисиран (LY3819469) будучи миРНК также нацелен на мРНК *LPA*. В плацебо-контролируемом исследовании 1-й фазы с однократным введением дозы леподисирана приняли участие 48 пациентов без АССЗ и с концентрацией Лп(а) >75 нмоль/л [49]. Максимальное снижение концентрации Лп(а) достигло 97% в группе с самой высокой дозой леподисирана (608 мг), которое сохранялось на 337-й день после инъекции (-94%). В настоящее время проводится РКИ фазы 2 для оценки эффективности леподисирана у 254 участников с уровнем Лп(а) >175 нмоль/л в течение 20 мес. Текущая дата окончания исследования 18 октября 2024г [NCT05565742]. В апреле 2023г было начато новое исследование 1-й фазы, посвященное фармакокинетике, безопасности и переносимости препарата у 28 пациентов с нормальной и сниженной функцией почек [NCT05841277].

Мувалаплин — это низкомолекулярное соединение, которое блокирует первоначальное нековалентное взаимодействие между апо(а) и апоВ-100, предотвращая таким образом образование между ними дисульфидной связи и сборку Лп(а). Этот подход имитирует естественные варианты апо(а), которые не способны связываться с апоВ-100 [50]. Пероральный

Таблица 3

Новые таргетные препараты для лечения ГТГ

Препарат	Механизм действия	Класс препарата	Способ введения	Исследуемая нозология	Идентификаторы исследований	Фазы
Воланесорсен	ингибирование мРНК <i>APOC3</i>	антисмысловый олигонуклеотид	еженедельно (далее дважды в мес.) подкожно	СГХМ, МГХМ	APPROACH, COMPASS, APPROACH OLE, BROADEN	Одобен EMA 
Олесарсен	ингибирование мРНК <i>APOC3</i>	антисмысловый олигонуклеотид	еженедельно подкожно	СГХМ, МГХМ, ГТГ	NCT04568434, NCT05552326, NCT05079919, NCT05355402, NCT05610280	
Плозасиран	ингибирование мРНК <i>APOC3</i>	миРНК	4 раза в год подкожно	СГХМ, МГХМ, ГТГ	NCT04998201, NCT04720534, NCT05089084, NCT05413135, NCT05902598	
Эвинакумаб	ингибирование функции <i>ANGPTL3</i>	моноклональное антитело	ежемесячно внутривенно	гомозиготная СГХС, СГХМ, МГХМ	NCT03452228, NCT04863014	
Зодасиран	ингибирование мРНК <i>ANGPTL3</i>	миРНК	4 раза в год подкожно	гетеро- и гомозиготная СГХС, смешанная гиперлипидемия	NCT03747224, NCT04832971, NCT05217667	
LY3475766	Ингибирование функции <i>ANGPTL3/8</i>	моноклональное антитело	подкожно	смешанная гиперлипидемия	NCT04052594	
Солбинсиран	ингибирование мРНК <i>ANGPTL3</i>	миРНК	нет данных	смешанная гиперлипидемия	NCT04644809, NCT05256654	

Примечание:  — цветная стрелка обозначает окончание изучения препарата в фазы РКИ;  — пунктирная стрелка обозначает изучение препарата в фазе РКИ; * — исследование у пациентов с ГТГ остановлено из-за плохого набора пациентов.

Сокращения: ГТГ — гипертриглицеридемия, МГХМ — многофакторная гиперхиломикронемия, миРНК — малая интерферирующая РНК, мРНК — матричная РНК, СГХМ — семейная гиперхиломикронемия, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, EMA — European Medicines Agency.

прием препарата у 114 здоровых лиц с любым уровнем Лп(а) в дозах от 30 до 800 мг в течение 14 дней приводил к увеличению концентрации мувалаплина в плазме и периода полувыведения в диапазоне от 70 до 414 ч. Мувалаплин уменьшал уровень Лп(а) в плазме в течение 24 ч после приема первой дозы, с дальнейшим снижением Лп(а) при повторном приеме. Максимальное снижение концентрации Лп(а) составило 63-65%, у 93% участников концентрация Лп(а) в плазме крови опустилась <50 мг/дл. Никаких клинически значимых изменений уровня или активности плазминогена не наблюдалось.

Таргетная терапия ГТГ

За последние десятилетия накопились данные эпидемиологических и генетических исследований, подтверждающие концепцию связи повышенного уровня ТГ с увеличением риска развития АССЗ, панкреатита и смертности от всех причин [17, 51-54]. В России 32% взрослых лиц [55] имеет уровень ТГ >1,7 ммоль/л (~40 млн человек), из них у 0,1-0,2% уровень ТГ превышает 10,0 ммоль/л (не менее

146 тыс. человек) [18, 19]. ТГ (или ТГ-богатые частицы), уровень которых измеряется в стандартной липидной панели, включают целый спектр липопротеидов, различающихся по структуре и размеру. К основным видам ТГ-богатых частиц относят апоВ-48 содержащие хиломикроны и их ремнанты, апоВ-100 содержащие ЛОНП и их ремнанты, липопротеиды промежуточной плотности [17]. Метаболизм ТГ-богатых частиц регулируется действием липопротеинлипазы, которая расщепляет ТГ в наиболее крупных липопротеидах — хиломикронах и ЛОНП до их ремнантов [17]. В свою очередь, эффективность липолиза зависит от активности ингибиторов (апоС-II, апоА5 и др.) или индукторов (апоС-III, ANGPTL3, 4, 8 и др.) липопротеинлипазы [17]. В контексте регуляторов эффективности липолиза генетические исследования продемонстрировали, что носители патогенных вариантов нуклеотидных последовательностей с потерей функции в генах *APOC3* и *ANGPTL3* имели низкий уровень ТГ и АССЗ, что делает идею о таргетном медикаментозном воздействии на эти мишени перспективной для снижения ССР [56, 57].

Ингибиторы апоС-III. АпоС-III является мощным ингибитором липопротеинлипазы и в настоящее время в РКИ изучаются три препарата, действие которых направлено на ингибирование апоС-III: воланесорсен, олесарсен, плозасиран (табл. 3).

Воланесорсен является антисмысловым олигонуклеотидом первого поколения, механизм действия которого был направлен на блокирование синтеза апоС-III в клетках печени путем ингибирования мРНК *APOC3*. По данным объединенного анализа РКИ терапия воланесорсеном была ассоциирована со снижением концентрации ТГ в крови на 74%, апоВ-48 на 69%, ХС ЛОНП на 71%, апоС-III на 80% [58]. Тромбоцитопения, возникающая у некоторых пациентов при лечении воланесорсеном, остается основной проблемой, требующей тщательного наблюдения [59]. Имеются данные, что лечение воланесорсеном ассоциировано с регрессией стеатоза печени у пациентов с тяжелой ГТГ, семейной частичной липодистрофией и семейной гиперхиломикронемией [60]. В мае 2019г воланесорсен был одобрен для применения в Европе и Великобритании для лечения взрослых пациентов с семейной гиперхиломикронемией, однако FDA отклонило его одобрение.

Олесарсен представляет собой усовершенствованную форму воланесорсена, поскольку этот антисмысловый олигонуклеотид конъюгирован с GalNAc, благодаря чему обеспечивается таргетная доставка препарата в гепатоциты с потенциально меньшим количеством ассоциированных с терапией побочных эффектов. В РКИ 2 фазы у пациентов с ГТГ терапия олесарсеном ассоциировалась со снижением уровня ТГ на 60%, апоС-III на 74%, ХС ЛОНП на 58%, ХС липопротеидов невысокой плотности на 20% и апоВ на 12-17%, при этом возрастала концентрация ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) на 33-40%, ХС ЛНП на 16% и апоА-I на 14-18% [61]. Олесарсен является перспективным препаратом для лечения пациентов с тяжелой ГТГ и в настоящее время проводятся многочисленные РКИ 3 фазы для дальнейшей оценки его терапевтической ценности (табл. 3).

Плозасиран представляет собой конъюгированную с GalNAc миРНК, нацеленную на мРНК *APOC3*. В отличие от антисмысловых олигонуклеотидов воланесорсена и олесарсена, действующих в ядре гепатоцита, плозасиран действует преимущественно в цитоплазме. В клиническом исследовании фазы 1, где четыре пациента с семейной гиперхиломикронемией получали 50 мг плозасирана и 26 пациентов с многофакторной гиперхиломикронемией получали 10, 25, 50 или 100 мг плозасирана, отмечено снижение концентрации ТГ на 91,3% и 89,8% соответственно, а уровень ХС ЛВП увеличился на 152,4% и 110,8%, соответственно [62]. В настоящее время продолжаются два РКИ 2b фазы у пациентов с умеренной и тяжелой ГТГ (NCT04998201, NCT04720534) и одно

исследование третьей фазы при семейной гиперхиломикронемии (NCT05089084) (табл. 3).

Ингибиторы ANGPTL3. Второй мишенью, играющей важную роль в метаболизме ТГ-богатых частиц, является ANGPTL3. Среди препаратов, которые направлены на ингибирование ANGPTL3, выделяют эвинакумаб, зодасиран, солбинсиран и LY3475766 (табл. 3).

Эвинакумаб является моноклональным антителом, ингибирующим функцию ANGPTL3. В РКИ 2 фазы изучали эффективность препарата у пациентов с выраженной ГТГ [63]. При семейной гиперхиломикронемии, когда отсутствует минимальная активность липопротеинлипазы, не отмечено снижения уровня ТГ, тогда как при многофакторной хиломикронемии — от 65 до 82% [63]. Однако дальнейшее изучение эффективности эвинакумаба в РКИ 2 фазы было остановлено в 2023г (решение спонсора, Regeneron) из-за плохого набора участников (NCT04863014).

Зодасиран представляет собой миРНК, нацеленную на ANGPTL3. В 16-нед. исследовании на здоровых добровольцах лечение зодасираном (100-300 мг подкожно) было связано со снижением уровня ТГ на 61-65% и ХС ЛНП на 45-54% через 12 нед. после второй дозы (инъекции проводилось в первый и 29 дни) [64]. В настоящее время проводятся два РКИ фазы 2 с зодасираном (табл. 3): при смешанной дислипидемии (NCT04832971) и гомозиготной СГХС (NCT05217667).

Также миРНК против мРНК *ANGPTL3* солбинсиран изучается в рамках РКИ (табл. 3). В первой фазе клинических исследований проводилась оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов с гиперлипидемией (NCT04644809). В 2022г инициировано клиническое исследование 2b фазы по изучению эффективности и безопасности солбинсирана у взрослых пациентов со смешанной гиперлипидемией (NCT05256654). Результаты РКИ 1 и 2 фазы в настоящее время не опубликованы.

Комплекс, образованный ANGPTL3 и ANGPTL8 (ANGPTL3/8), ингибирует липопротеинлипазу в 100 раз более эффективно, чем ANGPTL3 [65]. Препарат LY3475766 является моноклональным антителом против комплекса ANGPTL3/8. В РКИ 1 фазы с участием 48 пациентов с гиперлипидемией терапия LY3475766 в дозировке 100, 300 и 600 мг ассоциировалась со дозозависимым снижением уровня ТГ на 59-70%, ХС ЛНП на 17-37%, апоВ на 14-31%, повышением уровня ХС ЛВП на 26% [65].

Заключение

За последние десятилетия методы лечения гиперлипидемии эволюционировали от таблетированных форм, которые нужно принимать ежедневно, к инъ-

екционным моноклональным антителам, которые вводят каждые 2–4 нед., и к лекарственным агентам на основе мРНК (антисмысловые олигонуклеотиды и миРНК), которые вводят 1 раз в несколько месяцев. Эти инновационные липид-снижающие препараты открыли возможности для долгосрочных терапевтических решений, которые могут совершить революцию в лечении гиперлипидемии. Во-первых, ожидается увеличение приверженности к лечению, в особенности, у молодых пациентов, кому сложно принять факт необходимости ежедневного приема лекарств, и коморбидных больных, которые уже принимают большое количество таблеток. Во-вторых, новый терапевтический подход затронет пациентов

с такими редкими генетически детерминированными нарушениями липидного обмена, как СГХС или семейная гиперхиломикронемия. Также важно отметить изменение подхода к лечению гиперлипидемии, от целенаправленной коррекции ХС ЛНП к воздействию на ТГ и Лп(а). И наконец, новые таргетные гиполипидемические препараты для внедрения в реальную клиническую практику должны иметь не только клиническую эффективность и безопасность, но и экономическую выгоду.

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

Литература/References

- 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. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European heart journal. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2022;145(8):e153-e639. doi:10.1161/cir.0000000000001052.
- Johannessen CDL, Mortensen MB, Langsted A, et al. Apolipoprotein B and Non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk Than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients. Journal of the American College of Cardiology. 2021;77(11):1439-50. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.027.
- Zuber V, Gill D, Ala-Korpela M, et al. High-throughput multivariable Mendelian randomization analysis prioritizes apolipoprotein B as key lipid risk factor for coronary artery disease. International journal of epidemiology. 2021;50(3):893-901. doi:10.1093/ije/dyaa216.
- Sniderman AD, Navar AM, Thanassoulis G. Apolipoprotein B vs Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol as the Primary Measure of Apolipoprotein B Lipoprotein-Related Risk: The Debate Is Over. JAMA cardiology. 2022;7(3):257-8. doi:10.1001/jamacardio.2021.5080.
- Domanski MJ, Tian X, Wu CO, et al. Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk. Journal of the American College of Cardiology. 2020;76(13):1507-16. doi:10.1016/j.jacc.2020.07.059.
- Zhang Y, Pletcher MJ, Vittinghoff E, et al. Association Between Cumulative Low-Density Lipoprotein Cholesterol Exposure During Young Adulthood and Middle Age and Risk of Cardiovascular Events. JAMA cardiology. 2021;6(12):1406-13. doi:10.1001/jamacardio.2021.3508.
- Hsu HY, Lin CJ, Lee YS, et al. Efficacy of more intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. BMC cardiovascular disorders. 2020;20(1):334. doi:10.1186/s12872-020-01567-1.
- Wang N, Woodward M, Schoonen WM, et al. Compounding Benefits of Cholesterol-Lowering Therapy for the Reduction of Major Cardiovascular Events: Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation Cardiovascular quality and outcomes. 2022;15(6):e008552. doi:10.1161/circoutcomes.121.008552.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. European journal of preventive cardiology. 2021;28(11):1279-89. doi:10.1093/eurjpc/zwaa047.
- Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. The Lancet regional health Europe. 2023;29:100624. doi:10.1016/j.lanepe.2023.100624.
- Ezhov MV, Chubykina UV, Dmitriev VA. Difficulties in achieving target levels of low density lipoprotein cholesterol in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases in real clinical practice. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;4(53):27-34. (In Russ.) Ежов М.В., Чубыкина У.В., Дмитриев В.А. Трудности достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях реальной клинической практики. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;4(53):27-34. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0003.
- Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. European heart journal. 2022;43(39):3925-46. doi:10.1093/eurheartj/ehac361.
- Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. Clinical chemistry. 2021;67(1):154-66. doi:10.1093/clinchem/hvaa247.
- Marston NA, Giugliano RP, Im K, et al. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. Circulation. 2019;140(16):1308-17. doi:10.1161/circulationaha.119.041998.
- Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. European heart journal. 2021;42(47):4791-806. doi:10.1093/eurheartj/ehab551.
- Ezhov MV, Batluk TI, Tokmin DS, et al. The significance of dyslipidemia before and during the COVID-19 pandemic. Analysis of a big laboratory dataset. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;51(2):1-42. (In Russ.) Ежов М.В., Батлук Т.И., Токмин Д.С. и др. Распространенность дислипидемии до и на фоне пандемии COVID-19. Анализ большой лабораторной базы данных. 2023;51(2):1-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0004.
- 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.И. 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.
- Brandts J, Dharmayat KI, Vallejo-Vaz AJ, et al. A meta-analysis of medications directed against PCSK9 in familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2021;325:46-56. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.042.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. The New England journal of medicine. 2017;376(18):1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. The New England journal of medicine. 2018;379(22):2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
- Räber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. 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;327(18):1771-81. doi:10.1001/jama.2022.5218.
- Wright RS, Koenig W, Landmesser U, et al. Safety and Tolerability of Inclisiran for Treatment of Hypercholesterolemia in 7 Clinical Trials. Journal of the American College of Cardiology. 2023;82(24):2251-61. doi:10.1016/j.jacc.2023.10.007.
- Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. The New England journal of medicine. 2020;382(16):1520-30. doi:10.1056/NEJMoa1913805.
- Scicchitano P, Milo M, Mallamaci R, et al. Inclisiran in lipid management: A Literature overview and future perspectives. Biomedicine & pharmacotherapy. 2021;143:112227. doi:10.1016/j.biopha.2021.112227.
- Zhang R, Zhang K. An updated ANGPTL3-4-8 model as a mechanism of triglyceride partitioning between fat and oxidative tissues. Progress in lipid research. 2022;85:101140. doi:10.1016/j.plipres.2021.101140.

28. Kersten S. ANGPTL3 as therapeutic target. *Current opinion in lipidology*. 2021;32(6):335-41. doi:10.1097/mol.0000000000000789.
29. Morelli MB, Chavez C, Santulli G. Angiotensin-like proteins as therapeutic targets for cardiovascular disease: focus on lipid disorders. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2020;24(1):79-88. doi:10.1080/14728222.2020.1707806.
30. Noto D, Cefalu AB, Valenti V, et al. Prevalence of ANGPTL3 and APOB gene mutations in subjects with combined hypolipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(3):805-9. doi:10.1161/atvbaha.111.238766.
31. Arca M, D'Erasmus L, Minicocci I. Familial combined hypolipidemia: angiotensin-like protein-3 deficiency. *Current opinion in lipidology*. 2020;31(2):41-8. doi:10.1097/mol.0000000000000668.
32. Ling P, Zheng X, Luo S, et al. Targeting angiotensin-like 3 in atherosclerosis: From bench to bedside. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2021;23(9):2020-34. doi:10.1111/dom.14450.
33. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, et al. Evinacumab in Patients with Refractory Hypercholesterolemia. *The New England journal of medicine*. 2020;383(24):2307-19. doi:10.1056/NEJMoa2031049.
34. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *The New England journal of medicine*. 2020;383(8):711-20. doi:10.1056/NEJMoa2004215.
35. Neef D, Berthold HK, Gouni-Berthold I. Lomitapide for use in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a narrative review. *Expert review of clinical pharmacology*. 2016;9(5):655-63. doi:10.1586/17512433.2016.1162095.
36. Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2017;136(3):332-5. doi:10.1161/circulationaha.117.028208.
37. Underberg JA, Cannon CP, Larrey D, et al. Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). *Journal of clinical lipidology*. 2010;14(6):807-17. doi:10.1016/j.jacl.2020.08.006.
38. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9719):998-1006. doi:10.1016/s0140-6736(10)60284-x.
39. McGowan MP, Tardif JC, Ceska R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of mipomersen in patients with severe hypercholesterolemia receiving maximally tolerated lipid-lowering therapy. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e49006. doi:10.1371/journal.pone.0049006.
40. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, et al. Lipoprotein (a)-lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) may be needed to reduce cardiovascular disease 20% in secondary prevention: a population-based study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2020;40(1):255-66. doi:10.1161/ATVBaha.119.312951.
41. Lamina C, Kronenberg F. Estimation of the required lipoprotein (a)-lowering therapeutic effect size for reduction in coronary heart disease outcomes: a Mendelian randomization analysis. *JAMA cardiology*. 2019;4(6):575-9. doi:10.1001/jamacardio.2019.1041.
42. Burgess S, Ference BA, Staley JR, et al. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein (a)-lowering therapies: a Mendelian randomization analysis. *JAMA cardiology*. 2018;3(7):619-27. doi:10.1001/jamacardio.2018.1470.
43. Viney NJ, van Capellevean JC, Geary RS, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein (a) in people with raised lipoprotein (a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *The Lancet*. 2016;388(10057):2239-53. doi:10.1016/S0140-6736(16)31009-1.
44. Tsimikas S, Karwowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein (a) reduction in persons with cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(3):244-55. doi:10.1056/NEJMoa1905239.
45. Koren MJ, Moriarty PM, Baum SJ, et al. Preclinical development and phase 1 trial of a novel siRNA targeting lipoprotein (a). *Nature medicine*. 2022;28(1):96-103.
46. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein (a) in cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(20):1855-64. doi:10.1056/NEJMoa2211023.
47. Nissen SE, Wolski K, Balog C, et al. Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein (a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein (a) levels. *JAMA*. 2022;327(17):1679-87. doi:10.1001/jama.2022.5050.
48. Nissen SE, Wolski K, Watts GF, et al. Ascending and Multiple-Dose Trial of Zelasiran, a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024:e244504. doi:10.1001/jama.2024.4504.
49. Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, et al. Lepodisiran, an extended-duration short interfering RNA targeting lipoprotein (a): a randomized dose-ascending clinical trial. *JAMA*. 2023;330(21):2075-83. doi:10.1001/jama.2023.21835.
50. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, et al. Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein (a) formation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330(11):1042-53. doi:10.1001/jama.2023.16503.
51. Hernandez P, Passi N, Modarressi T, et al. Clinical management of hypertriglyceridemia in the prevention of cardiovascular disease and pancreatitis. *Current atherosclerosis reports*. 2021;23:1-13. doi:10.1007/s11883-021-00962-z.
52. Mosztbacher D, Hanák L, Farkas N, et al. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A prospective, multicenter, international cohort analysis of 716 acute pancreatitis cases. *Pancreatology*. 2020;20(4):608-16. doi:10.1016/j.pan.2020.03.018.
53. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circulation research*. 2016;118(4):547-63. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.
54. Gill PK, Dron JS, Hegele RA. Genetics of hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Current opinion in cardiology*. 2021;36(3):264-71. doi:10.1097/HCO.0000000000000839.
55. Drapkina OM, Imaeva AE, Kutsenko VA, et al. Dyslipidemia in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3791. (In Russ.) Драккина О.М., Имаева А.Э., Куценко В.А. и др. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3791. doi:10.15829/1728-8800-2023-3791.
56. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, et al. ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(16):2054-63. doi:10.1016/j.jacc.2017.02.030.
57. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute; Crosby J, Peloso GM, et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med*. 2014;371(1):22-31. doi:10.1056/NEJMoa1307095.
58. Calcatera I, Lupoli R, Di Minno A, et al. Volanesorsen to treat severe hypertriglyceridaemia: A pooled analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(11):e13841. doi:10.1111/eci.13841.
59. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *The New England journal of medicine*. 2019;381(6):531-42. doi:10.1056/NEJMoa1715944.
60. Prohaska TA, Alexander VJ, Karwowska-Prokopczuk E, et al. APOC3 inhibition with volanesorsen reduces hepatic steatosis in patients with severe hypertriglyceridemia. *Journal of clinical lipidology*. 2023;17(3):406-11. doi:10.1016/j.jacl.2023.04.007.
61. Tardif J-C, Karwowska-Prokopczuk E, Amour ES, et al. Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk. *European heart journal*. 2022;43(14):1401-12. doi:10.1093/eurheartj/ehab820.
62. Clifton P, Sullivan D, Baker J, et al. Pharmacodynamic effect of ARO-APOC3, an investigational hepatocyte-targeted RNA interference therapeutic targeting apolipoprotein C3, in patients with hypertriglyceridemia and multifactorial chylomicronemia. *Circulation*. 2020;142(3):A12594-A. doi:10.1161/circ.142.suppl_3.12594.
63. Rosenson RS, Gaudet D, Ballantyne CM, et al. Evinacumab in severe hypertriglyceridemia with or without lipoprotein lipase pathway mutations: a phase 2 randomized trial. *Nature medicine*. 2023;29(3):729-37. doi:10.1038/s41591-023-02222-w.
64. Watts GF, Schwabe C, Scott R, et al. RNAi inhibition of angiotensin-like protein 3 (ANGPTL3) with ARO-ANG3 mimics the lipid and lipoprotein profile of familial combined hypolipidemia. *European heart journal*. 2020;41(2). doi:10.1093/ehjci/ehaa946.3331.
65. Gaudet D, Gonciarz M, Shen X, et al. A first-in-human single ascending dose study of a monoclonal antibody against the ANGPTL3/8 complex in subjects with mixed hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2022;355:12. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.034.