

Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю.

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

## ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ СМЕНЕ ПРЕПАРАТОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ПРОПРТЕИНКОНВЕРТАЗУ СУБТИЛИЗИН/КЕКСИН 9-ГО ТИПА (PCSK9)

Представляет интерес изучение возможности перевода пациента с одного класса гиполипидемических препаратов ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (иPCSK9) на другой (инклизирин), когда пациент уже достиг целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). С точки зрения фармакологии иPCSK9 и препараты малой интерферирующей РНК (миРНК) – совершенно разные классы препаратов, хотя воздействуют на одну и ту же мишень, снижая деградацию рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Алирокумаб и эволокумаб напрямую блокируют циркулирующий PCSK9 в крови, что приводит к незамедлительному снижению концентрации ХС ЛНП в крови, клинически проявляющемуся уже в 1-е сутки после инъекции. Инклизирин же имеет другой механизм действия, связываясь с матричной РНК PCSK9, и проявляет клинический эффект по снижению уровня ХС ЛНП в крови позже.

В настоящей работе мы описали несколько клинических случаев подобных переключений и провели анализ сопряженных с этими ситуациями рисков для пациента. При смене PCSK9-таргетного препарата в клинической практике мы наблюдали изменение липидного состава крови у пациентов, что влияло на достижение целевого уровня ХС ЛНП. Алирокумаб продемонстрировал наибольшее снижение уровня ХС ЛНП (–56,5% по сравнению с исходным уровнем в первом клиническом случае и –53% – во втором), в то время как на фоне терапии инклизирин наблюдалось снижение уровня ХС ЛНП на 31,4 и 36,2% от исходного соответственно. Описанные случаи подтверждают практический подход к изменениям в терапии: необходимость смены PCSK9-таргетного препарата отсутствует, если целевые уровни ХС ЛНП у пациента достигнуты. Однако если смена терапии необходима по ряду независимых причин, важно проводить регулярный контроль концентрации в крови уровня ХС ЛНП ввиду разной липидснижающей эффективности препаратов. Продемонстрированные случаи иллюстрируют важность взвешенного подхода к изменению в терапии дислипидемии, когда пациент достиг цели и хорошо переносит лечение.

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ключевые слова      | Семейная гиперхолестеринемия; ингибиторы PCSK9; алирокумаб; гиполипидемическая терапия; инклизирин                                                                                                                                                                                                                                             |
| Для цитирования     | Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu. Features of Patient Management when Switching Between Drugs that Affect PCSK9. Kardiologiia. 2025;65(6):74–80. [Russian: Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю. Особенности ведения пациентов при смене препаратов, влияющих на пропротеинконвертазу субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9). Кардиология. 2025;65(6):74–80]. |
| Автор для переписки | Корнева Виктория Алексеевна. E-mail: vikorneva@mail.ru                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

### Введение

Ассоциированные с атеросклерозом заболевания являются основной причиной смерти в Российской Федерации. Наблюдается прямая зависимость между уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в крови, наличием и распространенностью атеросклероза, начиная с уровня 60–70 мг/дл (1,6–1,8 ммоль/л) [1].

Настоящим прорывом стала разработка моноклональных антител к белку пропротеинконвертазе субтилизин/кексин 9-го типа – PCSK9 (алирокумаб, эволокумаб), применение которых возможно в виде подкожного введения один раз в 2 нед и один раз в месяц. Обе молекулы продемонстрировали еще более выраженное снижение уровня ХС ЛНП в крови, чем статины. Доказаны снижение смертности и улучшение прогноза в отношении сердечно-сосудистых осложнений при применении алирокумаба [2]. С точки зрения воспроизводимости такого эффекта в клинической практике наглядный пример исследования, недавно опубликованного Кировской военной медицинской академией. На фоне терапии алирокумабом

удалось добиться практически 100% выживаемости пациентов из группы экстремального риска после острого коронарного синдрома (ОКС) по сравнению с контрольной группой (статины ± эзетимиб): 96,7% против 64,8% соответственно ( $p < 0,05$ ) [3].

Недавно в РФ зарегистрирован инклизирин – представитель нового класса препаратов, влияющий на PCSK9-ассоциированный метаболический путь – малых интерферирующих РНК (миРНК). Его применение возможно раз в 6 мес после двух нагрузочных доз в течение 3 мес. Для инклизирин данные по влиянию на твердые конечные точки (MACE) являются спорными: из четырех опубликованных метаанализов по трем проведенным исследованиям (ORION 9,10,11) в двух выявлена связь с MACE [4, 5], в двух статистически значимые различия не определены [6, 7]. В одном метаанализе анализировалось влияние на смертность, однако выявить статистически значимые отличия от контрольной группы авторам не удалось [6]. С точки зрения интенсивности гиполипидемического эффекта применение инклизирин выглядит

многообещающим [8], хотя степень снижения уровня ХС ЛНП ниже, чем в среднем для двух препаратов класса ингибиторов PCSK9 [9, 10]. В одном из последних метаанализов 2025 г. алирокумаб в дозе 75 мг позволял добиться более выраженного снижения уровня ХС ЛНП, чем инклизирин [11].

В клинической практике возможны ситуации, когда, в отличие от рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых пациенты обеспечены изучаемыми препаратами, происходят перебои с доступностью препаратов в силу различных причин, и требуется принять решение о смене терапии. При этом, если пациент, особенно уязвимый с точки зрения неблагоприятного прогноза, достиг цели терапии, хорошо ее переносит, медицинские показания к смене терапии отсутствуют [12, 13]. В то же время известны ситуации, когда отмена терапии может представлять дополнительный риск [14], поэтому представляет интерес изучение возможности перевода пациента с одного класса гиполипидемических препаратов на другой, когда пациент уже достиг целевого уровня ХС ЛНП, но необходимый препарат временно отсутствует в доступном канале обеспечения.

В настоящей работе мы описываем несколько клинических случаев подобных переключений и проводим анализ сопряженных с этими ситуациями рисков для пациента.

## Клинический случай 1

Пациент Х., 1955 г.р. Клинический диагноз: гипертоническая болезнь II стадии, риск 3), целевое артериальное давление (АД) достигнуто. Дислипидемия. Стенозирующее поражение сонных артерий: стеноз внутренней сонной артерии (ВСА) слева 45%, справа 20%.

Постоянно получает периндоприл 4 мг/сут, индапамид-ретард 1,5 мг/сут.

В 2017 г. был выявлен стеноз левой ВСА 45%. Стеноз правой ВСА 20%. С учетом степени стенозов ВСА диагностирован высокий риск развития сердечно-со-

судистых осложнений (целевой уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л).

Постоянно соблюдает гиполипидемическую диету. Исходные показатели липидного состава крови представлены в таблице 1. При назначении статинов (аторвастатин 10–40 мг/сут, розувастатин 5–10 мг/сут, питевастатин 2–4 мг/сут) отмечалась миалгия, сопровождавшаяся повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) до 960 ед/л. Диагностирована непереносимость статинов. При назначении эзетимиба 10 мг/сут также отмечает появление миалгий.

С 2022 г. начата терапия эволокумабом 140 мг 2 раза в месяц, на фоне которой достигнут целевой уровень ХС ЛНП (менее 1,8 ммоль/л). Однако после каждой инъекции пациент отмечал появление одышки на 3-и сутки после введения, которая самостоятельно проходила через несколько дней. Проведена спирометрия в момент появления жалоб, данных, подтверждающих бронхообструкцию, не получено. По данным суточного мониторирования электрокардиограммы (СМ-ЭКГ), эхокардиоскопии (Эхо-КС), нагрузочного теста, изменений, подтверждавших появление ишемии, также не выявлено. Не исключался аллергический характер реакции, в связи с чем была выполнена кожная проба с эволокумабом. Проба положительная.

Для дальнейшего лечения с июня 2023 г. переведен на инклизирин. Одышка, другие проявления аллергического характера не зафиксированы. Однако при контрольном анализе липидного состава крови уровень ХС ЛНП нецелевой – 2,6 ммоль/л (см. табл. 1).

В связи с этим с декабря 2024 г. для дальнейшего лечения пациент переведен на алирокумаб (150 мг 2 раза в месяц), на этом фоне достигнут целевой уровень ХС ЛНП (1,65 ммоль/л).

Таким образом, несмотря на то что все препараты относятся к категории PCSK9-таргетной терапии, следует подчеркнуть разницу в переносимости препаратов в виде

Таблица 1. Биохимические показатели пациента Х.

| Показатель                | Исходно | Эволокумаб 140 мг<br>2 раза в месяц | Инклизирин<br>284 мг/1,5 мл | Алирокумаб 150 мг<br>2 раза в месяц |
|---------------------------|---------|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| ОХС, ммоль/л              | 5,56    | 3,7                                 | 4,1                         | 3,37                                |
| ХС ЛНП, ммоль/л           | 3,79    | 1,78                                | 2,6                         | 1,65                                |
| ТГ, ммоль/л               | 1,0     | 0,62                                | 0,53                        | 0,8                                 |
| ХС ЛВП, ммоль/л           | 1,39    | 1,33                                | 1,33                        | 1,36                                |
| АлАТ, МЕ/л                | 25      | 24                                  | 31                          | 23                                  |
| АсАТ, МЕ/л                | 26      | 25                                  | 33                          | 30                                  |
| КФК общая, ед/л           | 112     | 108                                 | 101                         | –                                   |
| Глюкоза, ммоль/л          | 4,5     | 4,3                                 | 4,6                         | 5,3                                 |
| Снижение уровня ОХС, %    | –       | 33,5                                | 26,3                        | 39                                  |
| Снижение уровня ХС ЛНП, % | –       | 52,5                                | 31,4                        | 56,5                                |

ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; АлАТ – аланинаминотрансфераза; АсАТ – аспаратаминотрансфераза; КФК – креатинфосфокиназа.

Таблица 2. Биохимические показатели пациентки Р.

| Показатель                | Исходно | Эзетимиб<br>10 мг/сут | Алирокумаб 75 мг 2 раза в месяц<br>+ эзетимиб 10 мг/сут                         | Инклизирин (284 мг/1,5 мл)<br>+ эзетимиб 10 мг                                      |
|---------------------------|---------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| ОХС, ммоль/л              | 5,9     | 4,88                  | 3,1                                                                             | 4,19                                                                                |
| ХС ЛНП, ммоль/л           | 3,4     | 2,96                  | 1,6                                                                             | 2,17                                                                                |
| ТГ, ммоль/л               | 1,1     | 0,93                  | 0,65                                                                            | 1,42                                                                                |
| ХС ЛВП, ммоль/л           | 1,4     | 1,49                  | 1,46                                                                            | 1,37                                                                                |
| АлАТ, МЕ/л                | 15      | 14                    | 12                                                                              | 13                                                                                  |
| АсАТ, МЕ/л                | 21      | 26                    | 23                                                                              | 25                                                                                  |
| Глюкоза, ммоль/л          | 6,2     | 6,1                   | 6,11                                                                            | 6,7                                                                                 |
| Снижение<br>уровня ОХС    | –       | 17,3%                 | На 47,4% (по сравнению с исходным)                                              | На 29% от исходного и на 14,1%<br>по сравнению с монотерапией эзетимибом            |
| Снижение<br>уровня ХС ЛНП | –       | 13%                   | На 53% по сравнению с исходным и на 46%<br>по сравнению монотерапией эзетимибом | На 36,2% по сравнению с исходным и на 26,7%<br>по сравнению монотерапией эзетимибом |

ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; АлАТ – алатаминотрансфераза; АсАТ – аспартатаминотрансфераза.

возникновения аллергической реакции и степени снижения уровня липидов. Так, на фоне терапии эволокумабом достигнуто снижение уровня ХС ЛНП на 52,5%, инклизирин – на 31,4% (на 21% выше, чем на эволокумабе), алирокумабом 150 мг 2 раза – на 56,5%.

## Клинический случай 2

Пациентка Р., 1948 г.р. Клинический диагноз: гипертоническая болезнь III стадии. Целевое АД достигнуто. Дислипидемия. Стенозирующее поражение брахиоцефальных артерий (БЦА): стеноз левой ВСА до 65%. Сахарный диабет (СД) 2-го типа. Целевой уровень гликированного гемоглобина <7,5%. Риск 4.

Постоянно получает терапию: ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, метопролол 25 мг/сут, индапамид 1,5 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут, периндоприл 10 мг/сут.

С учетом стенозирующего поражения сонных артерий у пациентки диагностирован очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (целевой уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л).

С 2021 г. попытка подбора гиполипидемической терапии. Постоянно соблюдает гиполипидемическую диету. На прием статинов выраженная миалгия, сопровождающаяся подъемом концентрации КФК до 490 ед/л, в том числе при приеме в минимальных дозах и попытке использовать прием через день. В последующем принята эзетимиб (10 мг/сут). Однако целевые уровни ХС ЛНП достигнуты не были (табл. 2). В связи с этим пациентке был назначен алирокумаб (75 мг 2 раза в мес) в сочетании с эзетимибом 10 мг/сут, на этом фоне отмечалось снижение уровня ОХС на 47,4%, ХС ЛНП достиг 1,6 ммоль/л и снизился на 53% по сравнению с исходным, и на 46% по сравнению с монотерапией эзетимибом, целевые уровни ХС ЛНП достигнуты (менее 1,4 ммоль/л и снижение на 50% от исходного). В последующем для снижения кратности введения препарата пациентка была переведена на инклизирин (284 мг/1,5 мл) в соче-

тании с эзетимибом 10 мг/сут. На этом фоне через 3 мес терапии уровень ОХС 4,19 ммоль/л (снижение уровня ОХС по сравнению с исходным на 29%), уровень ХС ЛНП 2,17 ммоль/л (36,2% от исходного). Таким образом, при переводе на инклизирин отмечено снижение уровня ОХС на 29% от исходного и на 14,1% по сравнению с монотерапией эзетимибом. Уровень ХС ЛНП нецелевой, т.е. отмечается увеличение уровня ХС ЛНП на 17% по сравнению с уровнем на фоне терапии алирокумабом.

## Обсуждение

Продemonстрированные случаи иллюстрируют важность взвешенного подхода к изменению в терапии дислипидемии, когда пациент достиг цели и хорошо переносит лечение. С точки зрения фармакологии ингибиторы PCSK9 и миРНК совершенно разные классы препаратов, хотя воздействуют на одну и ту же мишень – деградацию рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Алирокумаб и эволокумаб напрямую блокируют циркулирующий PCSK9 в крови, что приводит к незамедлительной рециркуляции рецепторов ХС ЛНП в гепатоцитах и снижению концентрации ХС ЛНП в крови, клинически проявляющемуся уже в 1-е сутки после инъекции [15, 16]. Инклизирину же необходимо проникнуть в достаточное число гепатоцитов, связаться с матричной РНК PCSK9, после чего постепенно должны произойти снижение уровня циркулирующего в крови PCSK9, обновление рецепторов к ХС ЛНП на поверхности гепатоцитов, истощение PCSK9, недавно синтезированного гепатоцитом, но еще находящегося внутри клетки [17].

Эти фармакодинамические отличия определяют и кинетику развития эффекта препарата: первая точка оценки эффективности в большинстве исследований серии ORION составила 3 мес [8, 18]. В исследованиях минимальный уровень ХС ЛНП на фоне терапии алирокумабом был достигнут на 15-й день [19], сходные данные имеются и для эволокумаба [20]. При использовании ин-

# Для обеспечения **максимального снижения риска** повторных сердечно-сосудистых событий

Рекомендуется достичь и поддерживать уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л

Необходимо оценить эффективность терапии и скорректировать её при необходимости уже на 4-6 неделе

1,

4

ммоль/л

+ снижение на  
>50% от исходного

Правило  
1 4 6

6

неделе

ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

1. Клинические рекомендации. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. [Электронный ресурс] URL:Рубрикатор КР (дата доступа: 15.12.2024)  
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction appears in Eur Heart J. 2020 Nov 21;41(44):4255]. Eur Heart J. 2020;41(1):111-188.doi:10.1093/eurheartj/ehz455; 3. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191

## ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

кислирана минимальное содержание ХС ЛНП наблюдалось примерно на 60-й день при однократном введении и на 150-й день при двукратном введении [21].

Необходимо отметить, что увеличение уровня ХС ЛНП при переключении с ингибитора PCSK9 на инклизирин, выявленное нами в обоих представленных клинических случаях, отмечено в РКИ ORION-3 [22]. На фоне применения эволокумаба средний уровень ХС ЛНП в крови составлял 61%, при переключении на инклизирин и наблюдении в течение 3 лет снижение уровня ХС ЛНП от исходного составило 45% [23].

В исследовании J. Mulder и соавт. инклизирин снижал уровень ХС ЛНП на 38% через 3 мес, на фоне комбинированной терапии со статинами – на 45%. У большинства пациентов, которых перевели на инклизирин после анти-PCSK9 моноклональных антител, наблюдалось повышение уровня ХС ЛНП [24].

По данным анализа G. Cicala и соавт., для пациентов, получавших эволокумаб, алирокумаб или инклизирин, из 15 236 описанных индивидуальных случаев, связанных с безопасностью, 3,7% (n=563) касались пациентов, получавших инклизирин, остальные – пациентов, получавших алирокумаб и эволокумаб. Для инклизирин-на повышение отношения шансов (ОШ) по сравнению с алирокумабом и эволокумабом выявлено для таких нежелательных явлений, как миалгия (ОШ 2,43; 95% ДИ 1,94–3,04), повышение ХС ЛНП (ОШ 11,95; 95% ДИ 9,10–15,52) и отсутствие эффективности (ОШ 6,37; 95% ДИ 4,64–8,74) [25].

После прекращения введения алирокумаба не наблюдалось «синдрома отмены», и концентрация ХС ЛНП в крови постепенно возвращалась к исходной [26]. Аналогично не было отмечено активации компенсаторных механизмов по увеличению выработки PCSK9 и ХС ЛНП на фоне терапии эволокумабом [26]. В отношении инклизирин-на данные о влиянии на ХС ЛНП после отмены терапии отсутствуют.

Согласно анализу РКИ ORION-10 и ORION-11, межиндивидуальная вариабельность эффекта с медианой снижения концентрации ХС ЛНП 57,3% и межквартильным размахом [44; 70] % на 510-й день наблюдения рассматривалась как вполне удовлетворительная [27], сообщалось, что почти все пациенты достигли снижения уровня ХС ЛНП на 30% [28].

Однако данные клинической практики вносят свои коррективы.

В недавнее исследование U. Makhmudova и соавт. включены пациенты, получавшие инклизирин, с наблюдением 3 мес для 153 пациентов и 9 мес для 79 человек. Почти 30% пациентов получали статины, медиана снижения уровня ХС ЛНП составила 35,5% через 3 мес и 26,5% через 9 мес. Причем у пациентов, получавших ранее ан-

титела к PCSK9, снижение уровня ХС ЛНП было менее выраженным, чем у PCSK9-наивных пациентов (23,6% против 41,1% через 3 мес). Авторы отмечают также высокую межиндивидуальную вариабельность эффекта инклизирин-на. Так, были пациенты, у которых уровень ХС ЛНП снизился более чем на 75% на фоне терапии инклизирин-на через 3 мес, но у некоторых пациентов уровень ХС ЛНП повысился, у отдельных пациентов более чем на 50%, и число пациентов с повышением уровня ХС ЛНП через 9 мес стало больше [29].

Необходимо отметить, что в работах, в которых инклизирин вводился PCSK9-наивным пациентам, отмечался более высокий отклик на терапию [30].

Любопытно, что терапия миРНК анти-PCSK9 задумывалась именно как метод более стабильного снижения уровня ЛНП во времени, обеспеченного плавной кинетикой нарастания действия [31]. Однако представленные выше данные отражают вариабельность эффекта от индивида к индивиду и неожиданно низкую гипополипидемическую эффективность при использовании у пациента сначала моноклональных антител к PCSK9, что, безусловно, представляет собой научную и клиническую проблему, которая заслуживает дальнейшего изучения.

Отметим, что согласно недавнему систематическому обзору Y. Rajendran и соавт. [32], среди нестатистических опций гипополипидемической терапии наиболее выраженный эффект продемонстрировал алирокумаб в дозе 150 мг каждые 2 нед, тогда как для бемпедоевой кислоты и инклизирин-на отмечены меньшая амплитуда эффекта и более высокая частота репортирования нежелательных явлений.

## Закключение

Описанные клинические случаи и приведенные данные литературы заставляют задуматься о необходимости взвешенного подхода в назначении гипополипидемической терапии. Важно дождаться данных рандомизированного клинического исследования ORION-4, чтобы сделать вывод относительно влияния инклизирин-на на твердые конечные точки. С клинической точки зрения, изменение терапии у пациента, который достигает целей терапии и хорошо ее переносит, выглядит необоснованным. Безусловно, важен индивидуальный подход к пациенту и выбор терапии с учетом его желаний в том числе, что может поставить в приоритет выбор более редкой кратности введения препарата при исходно ожидаемом на данном виде терапии достижении целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности. Наконец, в случае если подобная смена терапии была необходима в силу других причин, необходимо проводить тщательный мониторинг липидного состояния крови в регламентированные клиническими рекомендациями Минздрава России сроки.

## Ограничение работы

Гиполипидемический эффект нескольких лекарственных средств у одного пациента оценивался по анамнестическим данным первого измерения, и отсутствовали период отмены гиполипидемической терапии и повторный анализ уровней холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой

и низкой плотности. На расчетную эффективность могут оказывать влияние изменение в диете и прием сопутствующей терапии.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 06.05.2025

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, Oliva B, García-Ruiz JM, Mendiguren J et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(24):2979–91. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.024
2. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097–107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
3. Hoang V.B., Tyrenko V.V., Shcherbatyuk O.V., Bologov S.G., Demyanenko N.Yu. The effect of proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitors on the survival of patients at extreme cardiovascular risk in real clinical practice. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2024;16(4):35–44. [Russian: Хонанг В.Б., Тыренко В.В., Щербатюк О.В., Бологов С.Г., Демьяненко Н.Ю. Влияние ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 на выживаемость пациентов экстремально-сердечно-сосудистого риска в реальной клинической практике. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2024;16(4) 35–44]. DOI: 10.17816/mechnikov634428
4. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros MJ, Koenig W, Leiter LA et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *European Heart Journal*. 2023;44(2):129–38. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac594
5. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology*. 2020;134:69–73. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.08.018
6. Dutta S, Shah R, Singhal S, Singh S, Piparva K, Katoch CDS. A systematic review and meta-analysis of tolerability, cardiac safety and efficacy of inclisiran for the therapy of hyperlipidemic patients. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2024;23(2):187–98. DOI: 10.1080/14740338.2023.2293201
7. Luo M, Liu Y, Xu X, Liu K, Shen C, Hu H et al. Efficacy and safety of inclisiran in stroke or cerebrovascular disease prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14:1158274. DOI: 10.3389/fphar.2023.1158274
8. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(16):1507–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1912387
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
10. Toth PP, Bray S, Villa G, Palagashvili T, Sattar N, Stroes ESG et al. Network Meta-Analysis of Randomized Trials Evaluating the Comparative Efficacy of Lipid-Lowering Therapies Added to Maximally Tolerated Statins for the Reduction of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(18):e025551. DOI: 10.1161/JAHA.122.025551
11. Saad Cleto A, Schirlo JM, Oliveira Gomes VH, Julinhaque Beraldo ML, Sponholz Neiverth G, Beltrame M et al. Inclisiran versus alirocumab in improving lipid profile parameters: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2025;27(2):911–9. DOI: 10.1111/dom.16091
12. Folse H, Sternhufvud C, Andy Schuetz C, Rengarajan B, Gandhi S. Impact of Switching Treatment From Rosuvastatin to Atorvastatin on Rates of Cardiovascular Events. *Clinical Therapeutics*. 2014;36(1):58–69. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.12.003
13. Fofanova T.V., Ageev F.T., Smirnova M.D., Kuzmina A.E., Nuraliev E.Yu. Replacing one lipid-lowering drug by the other: the pros and cons with prolonged ambulatory monitoring. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2015;3(20):26–33. [Russian: Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Кузьмина А.Е., Нуралиев Э.Ю. Замена одного гиполипидемического препарата на другой: плюсы и минусы при длительном амбулаторном наблюдении. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2015;3(20):26–33]
14. Tsubata H. The impact of discontinuing proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors on clinical outcomes. 2024. [Internet] Available at: <https://esc365.escardio.org/presentation/287935>
15. Mehta SR, Pare G, Lonn EM, Jolly SS, Natarajan MK, Pinilla-Echeverri N et al. Effects of routine early treatment with PCSK9 inhibitors in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a randomised, double-blind, sham-controlled trial. *EuroIntervention*. 2022;18(11):e888–96. DOI: 10.4244/EIJ-D-22-00735
16. Trankle CR, Wohlford G, Buckley LF, Kadariya D, Ravindra K, Markley R et al. Alirocumab in Acute Myocardial Infarction: Results From the Virginia Commonwealth University Alirocumab Response Trial (VCU-AlirocRT). *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2019;74(3):266–9. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000706
17. Kosmas CE, Pantou D, Sourlas A, Papakonstantinou EJ, Echavarría Uceta R, Guzman E. New and emerging lipid-modifying drugs to lower LDL cholesterol. *Drugs in Context*. 2021;10:1–22. DOI: 10.7573/dic.2021-8-3
18. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(16):1520–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1913805
19. Lunven C, Paehler T, Poitiers F, Brunet A, Rey J, Hanotin C et al. A Randomized Study of the Relative Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Alirocumab, a Fully Human Monoclonal Antibody to PCSK9, After Single Subcutaneous Administration at Three Different Injection Sites in Healthy Subjects. *Cardiovascular Therapeutics*. 2014;32(6):297–301. DOI: 10.1111/1755-5922.12093
20. Kasichayanula S, Grover A, Emery MG, Gibbs MA, Somaratne R, Wasserman SM et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab, a PCSK9 Inhibitor. *Clinical Pharmacokinetics*. 2018;57(7):769–79. DOI: 10.1007/s40262-017-0620-7
21. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(15):1430–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1615758
22. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, Leiter LA, Scott Wright R, Vikarunnessa S et al. 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. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2023;11(2):109–19. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00353-9
23. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines “Lipid metabolism disorders”. Av. at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/752\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/752_1). [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена». Доступно на: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752_1)]
24. Mulder JWCM, Galema-Boers AMH, Roeters van Lennep JE. First clinical experiences with inclisiran in a real-world setting. *Journal of Clinical Lipidology*. 2023;17(6):818–27. DOI: 10.1016/j.jacl.2023.09.005
25. Cicala G, Rottura M, Gianguzzo VM, Cristiano F, Drago SFA, Pallio G et al. Safety of Inclisiran: A Disproportionality Analysis from the EudraVigilance Database. *Pharmaceuticals*. 2024;17(10):1365. DOI: 10.3390/ph17101365
26. State Register of medicines. Instructions for the medical use of the drug Praluent. Av. at: [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=65a43bd7-e7ef-462b-a5d4-7bf683cdbcf9](https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=65a43bd7-e7ef-462b-a5d4-7bf683cdbcf9). [Russian: Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пралуэнт. Доступно на: [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=65a43bd7-e7ef-462b-a5d4-7bf683cdbcf9](https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=65a43bd7-e7ef-462b-a5d4-7bf683cdbcf9)]
27. Psaltis P, Wright S, Raal F, Kallend D, Stoekenbroek R, Koenig W et al. Inter-Individual Variability in LDL-C Reductions With Inclisiran – Pooled Data From ORION-10 and ORION-11. *Heart, Lung and Circulation*. 2023;32:S291. DOI: 10.1016/j.hlc.2023.06.393
28. Wright RS, Raal FJ, Kallend D, Stoekenbroek R, Koenig W, Leiter LA et al. Inter-individual variability in LDL-C reductions with inclisiran – data from ORION-10 and ORION-11. *European Heart Journal*. 2020;41(Suppl 2):ehaa946.2997. DOI: 10.1093/ehjci/ehaa946.2997
29. Makhmudova U, Schatz U, Perakakis N, Kassner U, Schumann F, Axthelm C et al. High interindividual variability in LDL-cholesterol reductions after inclisiran administration in a real-world multicenter setting in Germany. *Clinical Research in Cardiology*. 2023;112(11):1639–49. DOI: 10.1007/s00392-023-02247-8
30. Deaney CN, Donaldson MP, Reesby DM, Scott VL, Ellis V, Cole GE et al. Retrospective Evaluation of LDL-C Levels Following First Treatment With Inclisiran as Part of Secondary Prevention ASCVD Risk Reduction in a Real-World Primary Care Setting. *Journal of Primary Care & Community Health*. 2024;15(2):1–8. DOI: 10.1177/21501319241236339
31. Stoekenbroek RM, Kallend D, Wijngaard PL, Kastelein JJ. Inclisiran for the Treatment of Cardiovascular Disease: the Orion Clinical Development Program. *Future Cardiology*. 2018;14(6):433–42. DOI: 10.2217/fca-2018-0067
32. Rajendran Y, Nandhakumar M, Eerike M, Kondampati N, Mali K, Chaliserry LF et al. A Comparative Analysis of Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C)-Lowering Activities of Bempedoic Acid, Inclisiran, and PCSK9 Inhibitors: A Systematic Review. *Cureus*. 2024;16(9):e69900. DOI: 10.7759/cureus.69900