Ингибиторы PCSK9 у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями: рекомендации и вопросы обеспечения

Марина Владимировна Журавлева[1,2]*, Алексей Борисович Прокофьев[1,2], Евгения Валерьевна Ших[1,2], Светлана Юрьевна Сереброва[1,2], Галина Ивановна Городецкая[1,2], Елена Юрьевна Демченкова[1,2]

[1] Научный центр экспертизы средств медицинского применения
Россия, 127051, Москва, Петровский б-р, 8 стр. 2

[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Современные рекомендации по ведению пациентов с дислипидемиями, определяют холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) как первичный целевой показатель при решении вопросов липидснижающей терапии. В реальной клинической практике не более трети пациентов, перенесших коронарное событие и получающих высокоинтенсивную липидснижающую терапию, достигают целевого уровня ХС ЛПНП. Достижение целей липидснижающей терапии у значительной доли пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) невозможно на фоне применения даже высоких доз статинов, что требует ее усиление другими препаратами. В статье рассматривается место ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АССЗ в соответствии с актуальными российскими и международными рекомендациями. Представлен современный алгоритм по принятию решения о назначении ингибиторов PCSK9 у пациентов с АССЗ. Авторы дают четкое представление о группах пациентов, которые смогут получить наибольшие преимущества от применения ингибиторов PCSK9. Отдельно рассматриваются изменения в рекомендациях по коррекции дислипидемий Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза 2019 г. Также подробно освещены вопросы обеспечения пациентов препаратами данной группы применительно к российским условиям в соответствии с требованиями к территориальным программам государственных гарантий. Учитывая потенциал ингибиторов PCSK9 в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди пациентов с АССЗ необходимы дальнейшие меры для улучшения обеспечения препаратами данной группы пациентов, имеющих показания для подобной терапии.

Ключевые слова: ингибиторы PCSK9, сердечно-сосудистые осложнения, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Ших Е.В., Сереброва С.Ю., Городецкая Г.И., Демченкова Е.Ю. Ингибиторы PCSK9 у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями: рекомендации и вопросы обеспечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):644-653. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-21

PCSK9 Inhibitors in the Management of Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Guidelines and Reimbursement Issues

Marina V. Zhuravleva[1,2]*, Alexey B. Prokofiev[1,2], Evgenia V. Shikh[1,2], Svetlana Yu. Serebrova[1,2], Galina I. Gorodetskaya[1,2], Elena Yu. Demchenkova[1,2]

[1] Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products
Petrovskii bulv. 8-2, Moscow, 127051 Russia

[2] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Current guidelines for the management of patients with dyslipidemia define low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) as the primary target in addressing lipid-lowering therapy. The target level of LDL-C in real clinical practice is achieved in no more than a third of patients who have undergone a coronary event and receive high-intensity lipid-lowering therapy. Achieving the goals of lipid-lowering therapy in a significant proportion of patients with atherosclerotic cardiovascular diseases (ACVD) is impossible with the use of even high doses of statins, which requires its enhancement by other drugs. The article considers the place of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors in the prevention of cardiovascular diseases in patients with ACVD in accordance with the latest Russian and international guidelines. A modern decision-making algorithm for the initiation of PCSK9 inhibitors therapy in patients with ACVD is presented. The authors provide a clear understanding about the patient populations that will benefit most from the taking of PCSK9 inhibitors. Particular attention is paid to Guidelines for the management of dyslipidemias developed by European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society in 2019. The issues of patients provision with PCSK9 inhibitors with reference to Russian conditions are described in details in accordance with the requirements for territorial programs of state guarantees. Further improvement in the provision of PCSK9 inhibitors to patients with indications for this therapy is necessary, considering the potential of these drugs in reducing cardiovascular morbidity and mortality in patients with ACVD.

Keywords: PCSK9 inhibitors, cardiovascular complications, atherosclerotic cardiovascular diseases.

For citation: Zhuravleva M.V., Prokofiev A.B., Shikh E.V., Serebrova S.Y., Gorodetskaya G.I., Demchenkova E.Y. PCSK9 Inhibitors in the Management of Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Guidelines and Reimbursement Issues. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):644-653. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-21

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mvzhuravleva@mail.ru

Received/Поступила: 10.07.2020
Accepted/Принята в печать: 15.07.2020

Введение

Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в настоящее время признается причинным фактором в патофизиологии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Доказана прямая линейная взаимосвязь между сердечно-сосудистым риском и уровнем ХС ЛПНП [1]. По этой причине российские и международные рекомендации по ведению пациентов с дислипидемиями определяют ХС ЛПНП как первичный целевой показатель при решении вопросов липидснижающей терапии [2-4]. До 2017 г. для пациентов с АССЗ в российских и европейских руководствах был определен целевой уровень ХС ЛПНП<1,8 ммоль/л или снижение этого показателя как минимум на 50%, если исходный уровень составлял от 1,8 до 3,5 ммоль/л [5,6]. Однако появившиеся в последние годы данные убедительно свидетельствуют о том, что имеется польза от более выраженного снижения уровня ХС ЛПНП, особенно у пациентов с АССЗ [7,8]. В этой связи в ряде руководств по ведению пациентов с дислипидемиями появились рекомендации по достижению более низких целевых цифр ХС ЛПНП у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [2,3]. Так, в самых последних рекомендациях по ведению пациентов с дислипидемиями Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза (2019) для пациентов с наличием подтвержденного АССЗ рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛПНП<1,4 ммоль/л (55 мг/дл) и снижение этого показателя как минимум на 50% от исходного [3].

По данным наблюдательных исследований в реальной клинической практике не более 1/3 пациентов, перенесших коронарное событие и получающих высокоинтенсивную липидснижающую терапию, достигают целевого уровня ХС ЛПНП<1,8 ммоль/л [9]. Более того, даже при наблюдении в условиях рандомизированного клинического исследования, указанного целевого уровня достигли лишь 63% пациентов, перенесших острый коронарный синдром и получавших аторвастатин в дозе 80 мг ежедневно [10]. Учитывая эти данные, становится очевидным, что достижение целей липидснижающей терапии у значительной доли пациентов с АССЗ невозможно на фоне применения даже высоких доз статинов, которые по-прежнему остаются основой липидснижающей терапии. В этой связи остро встает вопрос о комбинации статинов с дополнительной «нестатиновой» липидснижающей терапией.

Новый подход к управлению липидами, обозначенный в упомянутых европейских рекомендациях [3], в первую очередь направлен на максимальное снижение сердечно-сосудистого риска путем значительного снижения ХС ЛПНП до уровней, достигнутых в недавних крупномасштабных исследованиях с ингибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (proprotein convertase subtilisin/kexintype 9, PCSK9). История появления этого класса препаратов началась достаточно недавно в 2003 г., когда было открыто регулирующее влияние PCSK9 на содержание ХС ЛПНП в сыворотке крови. Тогда же французскими исследователями были обнаружены ответственные за аутосомно-доминантную гиперхолестеринемию мутации, приводящие к повышению функции данного фермента [11].

Влияние PCSK9 на концентрацию ХС ЛПНП связано со способностью этого фермента связываться с рецепторами ЛПНП и вызывать их деградацию. Рецепторы ЛПНП являются основными рецепторами, которые выводят из системного кровотока циркулирующие ЛПНП. На поверхности гепатоцитов происходит связывание ЛПНП с рецепторами ЛПНП с образованием их комплекса, который поглощается клеткой, после чего рецептор ЛПНП возвращается на поверхность клетки, и этот процесс может повторяться до 150 раз [12]. Уменьшение количества рецепторов ЛПНП вследствие их связывания с PCSK9 приводит к повышению концентрации ХС ЛПНП в крови [13].

В Российской Федерации доступно 2 лекарственных препарата, относящихся к ингибиторам PCSK9 – алирокумаб и эволокумаб [14,15]. Препараты этой группы представляют собой полностью человеческие моноклональные антитела, мишенью для которых является фермент PCSK9. Подавление связывания циркулирующей в крови PCSK9 с рецепторами ЛПНП приводит к увеличению количества этих рецепторов и активному выведению циркулирующих ЛПНП из системного кровотока [16].

В многочисленных клинических исследованиях ингибиторы PCSK9 продемонстрировали выраженный устойчивый липидснижающей эффект со снижением уровня ХС ЛПНП≈60% от исходного при профиле безопасности, сопоставимом с плацебо, за исключением реакций в месте введения [17]. На сегодняшний день также убедительно доказано, что применение этого класса препаратов сопровождается значимым дополнительным снижением риска крупных сердечно-сосудистых событий, у пациентов с АССЗ, получающих максимально переносимые дозы статинов и не достигающих целевых показателей липидов [17,18]. Кроме того, в недавно завершившемся исследовании ODYSSEY OUTCOMES впервые в истории изучения липидснижающих препаратов, не относящихся к классу статинов, было показано, что терапия ингибитором PCSK9 алирокумабом была ассоциирована со снижением показателя общей смертности [8].

Место ингибиторов PCSK9 в лечении пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в соответствии с современными рекомендациями

На сегодняшний день место ингибиторов PCSK9 в лечении пациентов с АССЗ достаточно четко обозначено в современных международных и российских рекомендациях. В российских рекомендациях [6] применение ингибиторов PCSK9 следует рассматривать у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (к которым относятся, прежде всего, пациенты с АССЗ) при невозможности достичь целевого уровня ХС ЛПНП (<1,5 ммоль/л) на фоне максимально переносимых доз статинов, в монотерапии или в комбинации с эзетимибом, или у пациентов с непереносимостью статинов. Таким образом, ингибиторы PCSK9 у пациентов с АССЗ рассматриваются как вторая линия терапии с классом рекомендаций IIa и уровнем доказанности рекомендации B.

В вышедших в 2018 г. рекомендациях Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов по контролю холестерина крови терапию ингибиторами PCSK9 следует рассмотреть у пациентов с АССЗ очень высокого риска [4]. Под АССЗ очень высокого риска понимают АССЗ с множественными крупными сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе или АССЗ с одним крупным сердечно-сосудистым событием в анамнезе при сочетании с множественными факторами высокого риска (табл. 1). При этом ингибиторы PCSK9 рассматриваются в том случае, если на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов и эзетимибом у пациента сохраняется уровень ХС ЛПНП>1,8 ммоль/л (класс рекомендаций IIa; уровень доказанности A).

В начале сентября 2019 г. в Париже состоялся ежегодный конгресс ESC (European Society of Cardiology, Европейское Общество Кардиологов). На конгрессе были представлены несколько обновленных клинических рекомендаций, в том числе, и «Клинические рекомендации по коррекции дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска», разработанные совместно с EAS (European Atherosclerosis Society, Европейское общество по изучению атеросклероза) [3]. Само название этого документа подчеркивает основную цель коррекции липидов – снижение сердечно-сосудистого риска. Выбор тактики ведения пациента с дислипидемией по-прежнему определяется категорией сердечно-сосудистого риска. По сравнению с клиническими рекомендациями ESC/EAS 2016 г. в новой редакции даются более четкие критерии для категорий сердечно-сосудистого риска (табл. 2). В частности, детализируется определение АССЗ без клинических проявлений, подтвержденного только по результатам визуализирующих методов исследования. Также описаны более точные критерии для пациентов с сахарным диабетом, относящихся к той или иной категории сердечно-сосудистого риска. Кроме того, отдельно выделены пациенты с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), при этом те из них, у которых имеется АССЗ или другой большой фактор риска, отнесены к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска, все остальные – к категории высокого риска.

В новых Клинических рекомендациях ESC/EAS по коррекции дислипидемий введены более низкие целевые уровни ХС ЛПНП для пациентов очень высокого, высокого и умеренного риска (рис. 1). Кроме того, для пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска рекомендуется достижение как целевых уровней ХС ЛПНП, так и снижение ХС ЛПНП как минимум на 50% от исходного. Эксперты объясняют подобные изменения появлением доказательств, «которые свидетельствуют о том, что снижение уровня ХС ЛПНП за пределы целей, установленных в предыдущих рекомендациях ESC/EAS, связано с дальнейшим снижением риска сердечно-сосудистых осложнений» [3]. Особенно это актуально для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Более того, отдельно выделена группа пациентов с АССЗ, у которых

Table 1. Comparison of criteria for determining very high risk atherosclerotic cardiovascular diseases (adapted from [3])
Таблица 1. Сравнение критериев для определения АССЗ очень высокого риска (адаптировано из [3])

Высокий сердечно-сосудистый риск	Очень высокий сердечно-сосудистый риск
• SCORE⩾5% и <10% • Значительное повышение отдельных ФР, в особенности ОХС>8 ммоль/л или ХС ЛПНП>4,9 ммоль/л или АД⩾180/110 мм рт.ст. • СГХС без других ФР • Умеренная ХБП (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²) • СД без поражения органов-мишеней, но при длительности ⩾10 лет или при наличии других факторов риска	• АССЗ (клинически или по данным визуализации) • SCORE⩾10% • СГХС с АССЗ или другими ФР • Тяжелая ХБП (СКФ<30мл/мин/1,73 м²) • СД с поражением органов-мишеней или ⩾3 большими ФР; или СД 1 типа с ранним началом и длительностью >20 лет

АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ФР – факторы риска, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

в течение 2-х лет на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов, развивается повторное сосудистое событие (не обязательно того же типа, что и первичное событие). Для таких пациентов может быть рассмотрен еще более низкий целевой уровень ХС ЛПНП<1,0 ммоль/л (класс IIb; уровень B).

Ингибиторы PCSK9 получили в новом европейском руководстве самые высокие класс рекомендаций и уровень доказанности при вторичной профилактике у пациентов, не достигающих целевых показателей ХС ЛПНП на фоне максимально переносимых доз статинов в комбинации с эзетимибом (табл. 3).

Вопросы обеспечения ингибиторами PCSK9

Какова доля пациентов с АССЗ, которые в реальной клинической практике будут нуждаться в терапии ингибиторами PCSK9 для достижения целей липидснижающей терапии? C.P. Cannon и соавт., используя одну из административных баз данных США, построили симуляционную модель, в которую были включены 105269 пациентов с АССЗ [19]. При допущении, что все пациенты привержены к лечению статинами и эзетимибом, а также не имеют непереносимости этих препаратов, авторы пришли к выводу, что примерно 14% пациентов с АССЗ будут нуждаться в дополнительной терапии ингибитором PCSK9 алирокумабом для достижения целевого уровня ХС ЛПНП<1,8 ммоль/л. Причем, большинству из них потребуется доза препарата 75 мг 1 р/2 нед, и только в 2% случаях необходимо будет увеличение дозы алирокумаба до 150 мг 1 р/2 нед. Очевидно, что в реальной клинической практике при наличии проблем приверженности к лечению и непереносимости статинов эта цифра будет выше. Учитывая также новые целевые уровни ХС ЛПНП, установленные в российских и европейских

Table 2. Categories of cardiovascular risk: 2016 vs 2019 (adapted from [3])
Таблица 2. Категории сердечно-сосудистого риска: 2016 г. против 2019 г. (адаптировано из [3])

	2019	2016
Очень высокий риск	При наличии любого из нижеуказанного: • АССЗ, выявленное клинически или при визуализации. АССЗ, выявленное клинически, включает наличие в анамнезе ОКС (ИМ или нестабильная стенокардия), стенокардия напряжения, коронарная реваскуляризация (ЧКВ, АКШ) и другие артериальные реваскуляризации), инсульт/ТИА и ЗПА. АССЗ однозначно подтвержденное визуализацией включает проявления, которые обладают высокой прогностической значимостью, такие как выраженная бляшка по данным КАГ или КТ (многососудистое поражение коронарных артерий со стенозами > 50% в двух крупных эпикардиальных артериях) или УЗИ сонных артерий. • СД с поражением органов-мишеней* или, по крайней мере, тремя большими факторами риска или раннее начало и длительный анамнез (> 20 лет) СД 1 типа. • Тяжелая ХБП (СКФ<30 мл/мин/1,73 м^2). • SCORE⩾10%. СГХС с АССЗ или наличием иного большого фактора риска	При наличии любого из нижеуказанного: • ССЗ, выявленное клинически или при визуализации. ССЗ, выявленное клинически, включает наличие в анамнезе: ИМ, ОКС, коронарной реваскуляризации (ЧКВ, АКШ) или других артериальных реваскуляризаций, инсульта/ТИА, аневризмы аорты и ЗПА. ССЗ, однозначно подтвержденное визуализацией, включает проявления, которые обладают высокой прогностической значимостью, такие как выраженная бляшка по данным КАГ или УЗИ сонных артерий. • СД с поражением органов-мишеней (напр., протеинурия) или основными факторами риска (напр., курение, выраженная ГХС или выраженная гипертензия). • Тяжелая ХБП (СКФ<30 мл/мин/1,73 м^2). SCORE⩾10%.
Высокий риск	Лица с: • Заметно повышенными отдельными факторами риска, особенно ОХС>8 ммоль/л, ХС ЛПНП>4,9 ммоль/л или АД⩾180/110 мм рт.ст. • СГХС без других больших факторов риска. • СД без поражения органов-мишеней*, но с анамнезом диабета ⩾10 лет или другими дополнительным факторам риска • ХБП средней тяжести (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м^2). • SCORE⩾5% и <10%.	Лица с: • Заметно повышенными отдельными факторами риска, особенно ОХС>8 ммоль/л (например, семейная дислипидемия) или АД⩾180/110 мм рт.ст. • СД без факторов риска ССЗ и поражения органов-мишеней (кроме молодых людей с СД 1 типа и без • основных факторов риска, которые могут иметь • низкий или средний риск). • ХБП средней тяжести (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м^2). • SCORE⩾5% и <10%.

*микроальбуминурия, ретинопатия или нейропатия

АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ОКС – острый коронарный синдром, ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АКШ – аортокоронарное шунтирование, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СД – сахарный диабет, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ЗПА – заболевание периферических артерий, УЗИ – ультразвуковое исследование, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

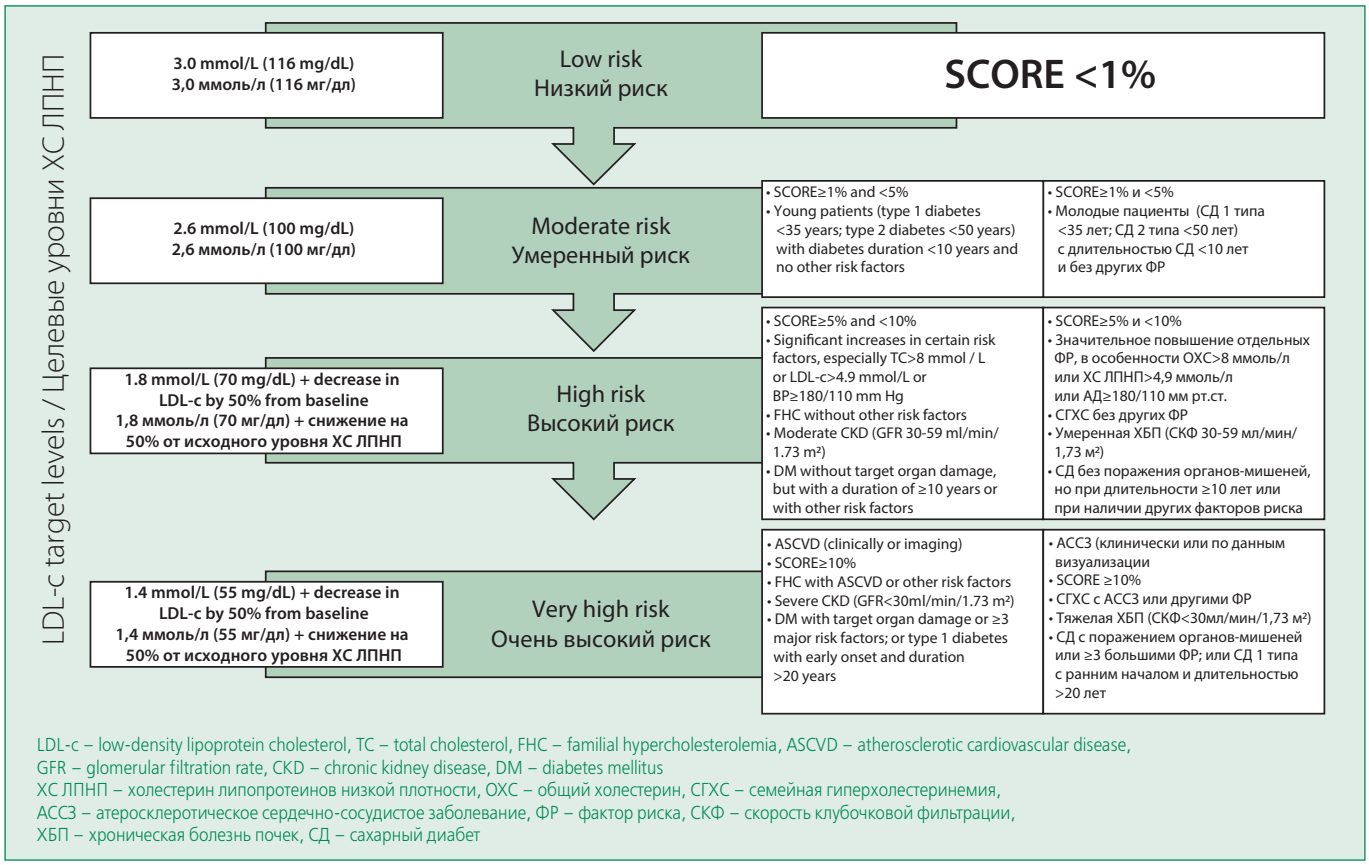

Figure 1. Target levels for LDL-C depending on the category of cardiovascular risk (adapted from [3])
Рисунок 1. Целевые уровни для ХС ЛПНП в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска (адаптировано из [3])

рекомендациях, в итоге может получиться цифра, существенно превышающая 14%. Безусловно, принимая во внимание результаты исследований, в которых изучалось влияние ингибиторов PCSK9 на сердечно-сосудистые исходы, и руководствуясь современными рекомендациями по липидснижающей терапии, любой пациент с АССЗ, получающий максимально переносимые дозы статинов+эзетимиб и не достигающий целевого уровня ХС ЛПНП, нуждается в назначении препаратов данного класса. Однако фактором, ограничивающим более широкое внедрение ингибиторов PCSK9 в клиническую практику, является их стоимость. В этой связи необходимо четкое понимание:

1. В каких подгруппах пациентов терапия ингибиторами PCSK9 будет сопровождаться наибольшими преимуществами?

2. Какие на сегодняшний день существуют возможности по обеспечению пациентов препаратами данной группы?

По мнению российских экспертов при принятии решения об обеспечении пациентов с АССЗ ингибиторами PCSK9 следует руководствоваться следующими критериями [20]:

1) Наличие подтвержденного диагноза АССЗ (ИБС, заболевание периферических артерий с клиническими проявлениями, ишемический инсульт)+терапия максимально переносимыми дозами статинов как минимум 1 мес или подтвержденная непереносимость как минимум двух статинов (одного в наименьшей суточной дозе, другого в любой дозе)+уровень ХС ЛПНП ⩾3,6 ммоль/л;

2) Наличие подтвержденного диагноза АССЗ (ИБС, заболевание периферических артерий с клиническими проявлениями, ишемический инсульт)+терапия максимально переносимыми дозами статинов как минимум 1 мес или подтвержденная непереносимость как минимум двух статинов (одного в наименьшей суточной дозе, другого в любой дозе)+уровень ХС ЛПНП ⩾2,6 ммоль/л при наличии как минимум одного из дополнительных факторов:

- Сахарный диабет с атеросклеротическим поражением не менее двух сосудистых бассейнов (сонные артерии, коронарные артерии, артерии нижних конечностей, почечные артерии, мезентериальные артерии);
- Тяжелые и/или распространенные формы атеросклероза: тяжелый полифокальный атеросклероз, распространенное поражение коронарных артерий, в том числе – при невозможности проведения хирургической реваскуляризации миокарда (коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешатель-

ство) в связи с дистальным поражением коронарного русла, особенностями анатомии коронарных артерий, выполненными ранее реконструктивными операциями;
- Установленный диагноз семейной гиперхолестеринемии.

3) Наличие признаков быстро прогрессирующего атеросклероза, особенно – у пациентов после острого коронарного синдрома. Признаками быстро прогрессирующего атеросклероза являются повторные острые коронарные синдромы, внеплановые коронарные реваскуляризации или ишемический инсульт, развивающиеся в течение 5-ти лет после первичного события, несмотря на прием статинов в максимально переносимых дозах и другую оптимальную прогноз-модифицирующую терапию при контроле модифицируемых факторов риска. У таких пациентов целесообразно достижение целевых уровней ХС ЛПНП<1,5 ммоль/л наряду с контролем других факторов риска (АД, показатели углеводного обмена, вес, курение).

В соответствии с действующими нормами и правилами системы лекарственного обеспечения в Российской Федерации на сегодняшний день существуют несколько возможностей по обеспечению пациентов препаратами из группы ингибиторов PCSK9 в амбулаторных условиях.

Обеспечение льготных категорий граждан за счет средств федерального бюджета РФ («федеральная льгота»)

В соответствии с Федеральным Законом от 17.07.1999 N178-ФЗ (ред. от 07.03.2018) «О государственной социальной помощи» к полномочиям Российской Федерации в области оказания государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг, переданным для осуществления органам государственной власти субъектов Российской Федерации, относятся полномочия по организации обеспечения граждан, включенных в Федеральный регистр лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи лекарственными препаратами для медицинского применения. Средства на осуществление данных полномочий предусматриваются в виде субвенций из федерального бюджета.

Право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг имеют следующие категории граждан: инвалиды и дети-инвалиды. Правительство Российской Федерации утверждает перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе, лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, которыми осуществляется обеспечение данной категории граждан.

Table 3. Recommendations for pharmacological correction of dyslipidemia (adapted from [3])
Таблица 3. Рекомендации по фармакологической коррекции дислипидемии (адаптировано из [3])

Рекомендации по лекарственной терапии	Класс и уровень
Рекомендуется высокоинтенсивная терапия статинами в самых высоких переносимых дозах для достижения целевых показателей в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска	IA
При недостижении целевых уровней на фоне максимально переносимых доз статинов рекомендована комбинация с эзетимибом	IB
Для первичной профилактики у пациентов очень высокого риска без СГХС при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов+эзетимиб может быть рассмотрена комбинация с ингибиторами PCSK9	IIb/C
Для вторичной профилактики у пациентов очень высокого риска при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов+эзетимиб рекомендована комбинация с ингибиторами PCSK9	IA
У пациентов с СГХС очень высокого риска (наличие АССЗ и/или другой большой фактор риска) при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов+эзетимиб рекомендована комбинация с ингибиторами PCSK9	IC
При непереносимости статинов в любой дозе (даже после отмены и возобновления терапии) следует рассмотреть терапию эзетимибом	IIa/C
При непереносимости статинов в любой дозе (даже после отмены и возобновления терапии) может быть рассмотрено добавление ингибиторов PCSK9 к эзетимибу	IIb/C

АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

Данный перечень утвержден Распоряжением Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 2738-р.

Алирокумаб и эволокумаб включены в перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе, лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Перечень ОНЛС), на 2019 г.

Обеспечение льготных категорий граждан за счет средств субъекта РФ («региональная льгота»)

В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 30.07.1994 N 890 (ред. от 14.02.2002) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными сред-

ствами и изделиями медицинского назначения» в перечень групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно (т.н. «региональные льготники»), в том числе, включены пациенты с инфарктом миокарда (первые шесть месяцев), которые обеспечиваются лекарственными средствами, необходимыми для лечения данного заболевания, а также пациенты с сахарным диабетом и инвалиды I группы, неработающие инвалиды II группы, которые имеют право на льготное лекарственное обеспечение всеми лекарственными средствами [21].

Обеспечение лекарственными препаратами данной категории пациентов в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты и медицинские изделия в соответствии с законодательством Российской Федерации отпускаются по рецептам врачей бесплатно, осуществляется за счет бюджетных ассигнований бюджетов субъектов Российской Федерации (Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов») [22].

Постановлением Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. № 1506 была утверждена Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. и на плановый период 2020 и 2021 гг. В разделе VIII «Требования к территориальной программе в части определения порядка, условий предоставления медицинской помощи, критериев доступности и качества медицинской помощи» Программы государственных гарантий указано, что «Территориальная программа в части определения порядка и условий оказания медицинской помощи должна включать перечень лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты и медицинские изделия отпускаются по рецептам врачей бесплатно, а также в соответствии с перечнем групп населения, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты отпускаются по рецептам врачей с 50-процентной скидкой, сформированным в объеме не менее утвержденного распоряжением Правительства Российской Федерации на соответствующий год перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, за исключением лекарственных препаратов, используемых исключительно в стационарных условиях» (перечень РЛО) [22].

Анализ территориальных программ государственных гарантий показывает, что большинство регионов формируют Перечни РЛО с учетом лекарственных препаратов, включенных в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 г. (далее – Перечень ЖНВЛП), утвержденный Распоряжением Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 2738-р [23].

Так, например, в Постановлении Правительства Московской области от 25.12.2018 № 998/46 «О Московской областной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов» указано, что «за счет бюджетных ассигнований бюджета Московской области осуществляется обеспечение лекарственными препаратами в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты и медицинские изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно, а также в соответствии с перечнем групп населения, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты отпускаются по рецептам врачей с 50-процентной скидкой, сформированным в объеме не менее утвержденного распоряжением Правительства Российской Федерации на соответствующий год перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, за исключением лекарственных препаратов, используемых исключительно в стационарных условиях». Территориальная программа государственных гарантий Новосибирской области на 2019 г. и на плановый период 2020 г. и 2021 гг. (утверждена Постановлением Правительства Новосибирской области от 29 декабря 2018 г. N 571-п) устанавливает «перечень лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты и медицинские изделия отпускаются по рецептам врачей бесплатно, а также в соответствии с перечнем групп населения, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты отпускаются по рецептам врачей с 50-процентной скидкой, сформированным с учетом утвержденного распоряжением Правительства Российской Федерации на соответствующий год перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, предназначенных для оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях».

Лекарственные препараты алирокумаб и эволокумаб разработаны специально для длительного применения в амбулаторных условиях и включены в Перечень ЖНВЛП для медицинского применения на 2019 г., утвержденный Распоряжением Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 2738-р. [23]. Так, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Пралуэнт

«пациент может вводить препарат Пралуэнт самостоятельно» [14].

Таким образом, учитывая наличие ингибиторов PCSK9 (алирокумаб и эволокумаб) в Перечне ЖНВЛП на 2018 г., данные препараты включены в территориальные перечни лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно (перечни РЛО) в большом количестве субъектов Российской Федерации.

В соответствии с утвержденными Перечнями органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения уполномочены осуществлять расчет текущей потребности в лекарственном обеспечении при оказании первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях, а также осуществлять организацию закупок для лекарственного обеспечения данных категорий пациентов.

Важно отметить роль клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи при назначении и применении лекарственных препаратов, в том числе, гражданам, имеющим право на бесплатное получение лекарственных препаратов. Так, в соответствии с п. 15 Ст. 37 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 29.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи или не предусмотренных соответствующей клинической рекомендацией, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии.

Алирокумаб и эволокумаб включены в клинические рекомендации, одобренные Минздравом Российской Федерации и размещенные в Рубрикаторе клинических рекомендаций на сайте Министерства:

- Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца», которые относятся, в том числе, к пациентам с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда (I25.2). В соответствии с этими рекомендациями ингибиторы PCSK9 могут быть рассмотрены при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП (в данных рекомендациях <1,8 ммоль/л) на фоне комбинации максимально переносимых доз статинов и эзетимиба, а также при лекарственной непереносимости или иных противопоказаниях к лечению статинами, если при этом целевой уровень ХС ЛПНП не достигается на фоне терапии эзетимибом [24].
- Клинические рекомендации «Семейная гиперхолестеринемия». В соответствии с этими рекомендациями назначение ингибиторов PCSK9+/- эзетимиб следует рассматривать у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнительной терапии в случае недостижения целевого уровня ХС ЛПНП (<1,5 ммоль/л при наличии установленного диагноза сердечно-сосудистого заболевания атеросклеротического генеза, например, перенесенного инфаркта миокарда) на фоне максимально переносимых доз статинов, а также при непереносимости или наличии противопоказаний к последним [25].

На данный момент отсутствуют утвержденные стандарты первичной медико-санитарной помощи при ишемической болезни сердца, первичной гиперхолестеринемии или дислипидемии. Стандарты специализированной медицинской помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном инфаркте миокарда утверждены в 2015 г. Таким образом, препараты из группы ингибиторов PCSK9 на сегодняшний день не включены в стандарты медицинской помощи, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Порядок создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации утвержден Приказом Минздравсоцразвития от 5 мая 2012 г. N 502н, в соответствии с которым в целях осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов врачебная комиссия направляет сообщение в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения о выявленных случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, серьезных нежелательных реакций и непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов, в том числе, послуживших основанием для назначения лекарственных препаратов при наличии индивидуальной непереносимости и (или) по жизненным показаниям [26].

В случае необходимости дополнительного обследования в диагностически сложных случаях, а также нетипичного течения заболевания и (или) отсутствия эффекта от проводимого лечения пациент может быть направлен в федеральные медицинские организации для оказания специализированной медицинской помощи в соответствии с Порядком, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 декабря 2014 г. N 796н [27].

В Территориальных программах государственных гарантий бесплатного оказания населению также могут устанавливаться нормы по обеспечению лекарственными препаратами граждан по жизненным показаниям. Так, например, в территориальной программе государственных гарантий Свердловской области на 2019 г. и на плановый период 2020 и 2021 гг. (Постановление Правительства Свердловской области от 26 декабря 2018 г. N 959-ПП) указано, что «По жизненным пока-

заниям обеспечение лекарственными препаратами граждан в рамках предоставления мер социальной поддержки, предусмотренных Постановлением Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 N 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», осуществляется по решению комиссии Министерства здравоохранения Свердловской области по оценке обоснованности назначения жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в порядке, установленном Министерством здравоохранения Свердловской области, на основании решения врачебной комиссии медицинской организации».

По данным отечественного фармакоэкономического исследования [28], даже без учета затрат на лечение сердечно-сосудистых осложнений месячный курс терапии с применением процедуры афереза (159334 руб.) более, чем в 5 раз дороже, чем при лечении алирокумабом. При этом коэффициент сердечно-сосудистых осложнений в группе алирокумаба составляет 0,48 и 0,94 в группе текущей терапии (применение афереза).

Заключение

Таким образом, в соответствии с современными рекомендациями ингибиторы PCSK9 занимают важное место в терапии пациентов с АССЗ. На сегодняшний день также есть достаточно четкое представление о подгруппах пациентов, которые смогут получить наибольшие преимущества от применения препаратов данного класса. С точки зрения современных возможностей обеспечения данными препаратами применительно к российским условиям ингибиторы PCSK9 у пациентов с АССЗ могут быть рассмотрены в 2-х ситуациях:

1. Нетипичное течение заболевания.

- Недостижение целевых уровней ХС ЛПНП на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов+/- эзетимиб;
- Тяжелые/распространенные формы атеросклероза (многососудистое поражение коронарных артерий, мультифокальный атеросклероз);
- Наличие признаков прогрессирования атеросклероза (повторные сердечно-сосудистые события в течение 5 лет после первичного сердечно-сосудистого события), несмотря на достижение целевых уровней ХС ЛПНП на фоне статинов+/- эзетимиб;

2. Наличие индивидуальной непереносимости терапии статинами при уровнях ХС ЛПНП, превышающих целевые, несмотря на терапию другими «нестатиновыми» липидснижающими препаратами.

Учитывая потенциал ингибиторов PCSK9 в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди пациентов с АССЗ, необходимы дальнейшие меры для улучшения обеспечения препаратами данной группы пациентов, имеющих показания для подобной терапии.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Санофи, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Sanofi, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38(32):2459-72. DOI:10.1093/eurheartj/ehx144.
2. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian guidelines (VI revision). Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2017;3:5-22 (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (VI пересмотр). Атеросклероз и Дислипидемии. 2017;3:5-22].
3. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al. 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.
4. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73(24):e285-e350. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.003.
5. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999-3058. DOI:10.1093/eurheartj/ehw272.
6. Aronov D.M., Arabidze G. G., Akhmedzhanov N.M., et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, 2012 [cited by Jul 10, 2020]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/ rek_lipid_2012.pdf (In Russ.) [Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения Атеросклероза. Российские рекомендации, 2012 [цитировано 10.07.2020]. Доступно на: https://scardio.ru/ content/Guidelines/ rek_lipid_2012.pdf].
7. Sabatine M.S., Wiviott S.D., Im K., et al. Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels: a meta-analysis. JAMA Cardiol. 2018;3(9):823-8. DOI:10.1001/jamacardio.2018.2258.
8. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2018;379(22):2097-107. DOI:10.1056/NEJMoa1801174.
9. Kotseva K. Reaching lipid targets in coronary patents - Temporal trends and state of the art. Presented at ESC 2018, Munich [cited by Jul 10, 2020] Available from: https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congress-2018/Implementation-of-cardiovascular-disease-prevention-in-daily-practice-Insig/174542-reaching-lipid-targets-in-coronary-patents-temporal-trends-and-state-of-the-art#slide.
10. Wiviott S.D., Cannon C.P., Morrow D.A., et al. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. J Am Coll Cardiol. 2005;46(8):1411-6. DOI:10.1016/j.jacc.2005.04.064.
11. Abifadel M., Varret M., Rabès J.P., et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet. 2003;34(2):154-6. DOI:10.1038/ng1161.
12. Brown M.S., Anderson R.G., Goldstein J.L. Recycling receptors: the round-trip itinerary of migrant membrane proteins. Cell. 1983;32(3):663-7. DOI:10.1016/0092-8674(83)90052-1.
13. Seidah N.G., Awan Z., Chrétien M., et al. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. Circ Res. 2014;114(6):1022-36. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.114.301621.
14. Instructions for use of the drug for medical use of Praluent [cited by Jul 10, 2020]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ac6be197-2ce4-4e0f-9577-bf5e55ad2d2a&t= (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Пралуэнт [цитировано 10.07.2020]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ac6be197-2ce4-4e0f-9577-bf5e55ad2d2a&t=].

15. Instructions for use of the drug for medical use of Repatha [cited by Jul 10, 2020]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1939ecad-6fb8-4a15-8479-d97a45adba6b&t= (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Репата [цитировано 10.07.2020]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1939ecad-6fb8-4a15-8479-d97a45adba6b&t=]
16. Roth E.M., Diller P. Alirocumab for hyperlipidemia: physiology of PCSK9 inhibition, pharmacodynamics and Phase I and II clinical trial results of a PCSK9 monoclonal antibody. Future Cardiol. 2014;10(2):183-99. DOI:10.2217/fca.13.107.
17. Schmidt A.F., Pearce L.S., Wilkins J.T., et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;4(4):CD011748. DOI:10.1002/14651858.CD011748.pub2.
18. Zhuravleva M.V., Kokushkin K.A., Prokofiev A.B., et al. PCSK9 inhibitors in real clinical practice: to whom, when and how? Cardiology: News, Opinions, Training. 2018;6(3):31-40 (In Russ.) [Журавлева М.В., Кокушкин К.А., Прокофьев А.Б., и др. Ингибиторы PCSK9 в реальной клинической практике: кому, когда и как? Кардиология: Новости, Мнения, Обучение. 2018;6(3):31-40]. DOI:10.24411/2309-1908-2018-13002.
19. Cannon C.P., Khan I., Klimchak A.C., et al. Simulation of lipid-lowering therapy intensification in a population with atherosclerotic cardiovascular disease. JAMA Cardiol. 2017;2(9):959-66. DOI:10.1001/jamacardio.2017.2289.
20. Galstyan G.R., Galyavich A.S., Grineva E.N., et al. Lipid-lowering treatment in the improvement of outcomes in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and diabetes mellitus: the role of PCSK9 inhibitors. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):103-6. DOI:10.15829/1560-4071-2018-12-103-106 (In Russ.) [Галстян Г.Р., Галявич А.С., Гринева Е.Н., и соавт. Возможности липиднижающей терапии в улучшении прогноза у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом: роль ингибиторов PCSK9. Российский Кардиологический Журнал. 2018;23(12):103-6. DOI:10.15829/1560-4071-2018-12-103-106].
21. Resolution of the Government of the Russian Federation (July 30, 1994) No 890 "On state support for the development of the medical industry and improving the provision of the population and health care institutions with medicines and medical devices (as amended). "Assembly of Legislation of the Russian Federation", 1994, No 15, Article 1791. Russian News. №148, 10.08.1994 (In Russ.) [Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994г. №890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения (с изменениями и дополнениями). Собрание законодательства РФ», 1994, №15, ст.1791. Российские Вести. №148, 10.08.1994].
22. Resolution of the Government of the Russian Federation (December 10, 2018) No 1506 "About the Program of state guarantees of free medical care to citizens for 2019 and for the planning period of 2020 and 2021". The text of the resolution was published on the "Official Internet portal of legal information" [cited by Jul 10, 2020]. Available on: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201812110017 (In Russ.) [Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». Текст постановления опубликован на «Официальном интернет-портале правовой информации» [цитировано от 10.07.2020] Доступно на http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201812110017].
23. Order of the Government of the Russian Federation of December 10, 2018. No. 2738-p "About the statement of the list of vital and most important medicines for medical use for 2019" [cited Jul 10, 2020]. Available from: https://base.garant.ru/72123048/ (In Russ.) [Распоряжение Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 2738-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2019 год» [цитировано 10.07.2020]. Доступно на: https://base.garant.ru/72123048/].
24. Stable Coronary Heart Disease. 2016 Clinical Guidelines (Russian Society of Cardiology / Russian National Atherosclerosis Society / Atherothrombosis National Society) [cited by Jul 10, 2020]. Available on: http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=133#/part/7 (In Russ.) [Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации, 2016. (Российское кардиологическое общество / Национальное общество по изучению атеросклероза / Национальное общество по атеротромбозу) [цитировано от 10.07.2020]. Доступно на: http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=133#/part/7].
25. Familiar Hypercholesterolemia. 2018 National Clinical Guidelines [cited by Jul 10, 2020] Available on: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/940 (In Russ.) [Семейная гиперхолестеринемия. Клинические рекомендации, 2018 [цитировано от 10.07.2020]. Доступно на: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/940].
26. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation (May 5, 2012) No. 502n "About approval of the procedure for establishing and operating a medical commission of a medical organization" (as amended by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 02.12.2013 No. 886n). Registered in the Ministry of Justice of the Russian Federation on Jun 2020, No24516. Rossiyskaya Gazeta. 2012;141 (In Russ.) [Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 мая 2012 г. N 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» (в ред. Приказа Минздрава РФ от 02.12.2013 N 886н). Зарегистрирован в Минюсте РФ №24516 от 06.2012. Российская Газета. 2012;141].
27. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation (December 2, 2014) No 796n "About approval of the Regulations on the organization of specialized, including high-tech, medical care." Registered in the Ministry of Justice of the Russian Federation on February 2, 2015, No35821. Rossiyskaya Gazeta. 2015;30 (In Russ.) [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 декабря 2014 г. № 796н «Об утверждении Положения об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи». Зарегистрирован в Минюсте РФ 02.02.2015г., №35821. Российская Газета. 2015;30].
28. Ziryanov S.K., Diakov I.N. Expected economic effect of the alirocumab administration in patients with hypercholesterolemia and high cardiovascular risk. Clin Pharmacol Ther. 2018;27(1):90-6 (In Russ.) [Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Прогнозный экономический эффект применения алирокумаба у пациентов с гиперхолестеринемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Клиническая Фармакология и Терапия. 2018;27(1):90-6].

About the Authors:
***Marina V. Zhuravleva** – MD, PhD, Professor, Deputy Director, Center for Clinical Pharmacology, Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov University*
***Alexey B. Prokofiev** – MD, PhD, Director, Center for Clinical Pharmacology, Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov University*
***Evgenia V. Shikh** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Director of Institute of Professional Education, Sechenov University*
***Svetlana Yu. Serebrova** – MD, PhD, Chief Researcher, Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov University*
***Galina I. Gorodetskaya** – MD, PhD, Leading Analyst, Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products; Assistant, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University*
***Elena Yu. Demchenkova** – PhD (Pharmacology), Senior Analyst, Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products; Senior Assistant, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University*

Сведения об авторах:
***Журавлева Марина Владимировна** – д. м. н., профессор, зам. директора, центр клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет*
***Прокофьев Алексей Борисович** – д.м.н., директор, центр клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет*
***Ших Евгения Валерьевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор Института профессионального образования, Сеченовский Университет*
***Сереброва Светлана Юрьевна** – д.м.н., гл.н.с., Научный центр экспертизы средств медицинского применения; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет*
***Городецкая Галина Ивановна** – к.м.н., ведущий аналитик, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; ассистент, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет*
***Демченкова Елена Юрьевна** – к.фарм.н., старший аналитик, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; старший лаборант, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет*