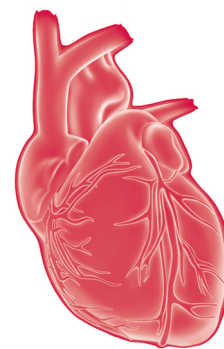


# Ингибиторы PCSK9 в реальной клинической практике: кому, когда и как?



Журавлева М.В.<sup>1, 2</sup>,  
Кокушкин К.А.<sup>3</sup>,  
Прокофьев А.Б.<sup>1, 2</sup>,  
Сереброва С.Ю.<sup>1, 2</sup>,  
Кукушкин Г.В.<sup>4</sup>,  
Лазарева Н.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва  
<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)  
<sup>3</sup> ГБУ «Центр клинических исследований и оценки медицинских технологий» Департамента здравоохранения г. Москвы  
<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

В статье рассматривается место ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска в соответствии с международными и российскими рекомендациями. Приводится современный алгоритм по принятию решения о назначении ингибиторов PCSK9 у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Особое внимание уделено роли терапии ингибиторами PCSK9 в коррекции дислипидемии и улучшении прогноза у пациентов с недавним острым коронарным синдромом и у пациентов с сахарным диабетом в сочетании с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Подробно освещены вопросы обеспечения пациентов препаратами данной группы применительно к российским условиям.

## Ключевые слова:

ингибиторы PCSK9, сердечно-сосудистые осложнения, атеросклероз, дислипидемия, острый коронарный синдром, сахарный диабет

**Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 3. С. 31–40.**  
doi: 10.24411/2309-1908-2018-13002

Статья поступила в редакцию: 06.08.2018. Принята в печать: 20.08.2018.

## PCSK9 inhibitors in real clinical practice: whom, when and how?

Zhuravleva M.V.<sup>1, 2</sup>, Kokushkin K.A.<sup>3</sup>,  
Prokofiev A.B.<sup>1, 2</sup>, Serebrova S.Yu.<sup>1, 2</sup>,  
Kukushkin G.V.<sup>4</sup>, Lazareva N.B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
<sup>3</sup>Center for Clinical Studies and Medical Technology Assessment of the Moscow Healthcare Department, Moscow  
<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The article considers the place of PCSK9 inhibitors in the prevention of cardiovascular complications in patients with high cardiovascular risk in accordance with international and Russian guidelines. The algorithm for consideration of PCSK 9 inhibitor treatment in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases is discussed. Particular attention is paid to the role of PCSK9 inhibitors in the treatment of dyslipidemia and improving outcomes in patients with recent acute coronary syndrome and in patients with diabetes mellitus and concomitant atherosclerotic cardiovascular diseases. The issues of provision of patients with PCSK9 inhibitors with reference to Russian conditions are described in details.

**Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (3): 31–40.**  
doi: 10.24411/2309-1908-2018-13002

Received: 06.08.2018. Accepted: 20.08.2018.

## Keywords:

PCSK9 inhibitors, cardiovascular diseases, atherosclerosis, dyslipidemia, acute coronary syndrome, diabetes mellitus

**И**нгибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) прошли стремительный путь от момента открытия белка пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин 9 типа до включения в клинические рекомендации [1, 2]. На сегодняшний день есть убедительные данные о том, что добавление препаратов этого класса к терапии статинами в максимально переносимых дозах приводит к дополнительному снижению риска крупных

сердечно-сосудистых событий у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ACC3) [3, 4]. 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 [4]. Другой важной особенностью ингибиторов PCSK9 является то, что, обладая высокой эффективностью в отно-

шении снижения атерогенных фракций липопротеинов и доказанным влиянием на сердечно-сосудистые исходы, препараты этого класса имеют минимум межлекарственных взаимодействий и отличаются профилем безопасности, сопоставимым с плацебо [3].

На сегодняшний день фактором, ограничивающим более широкое внедрение в клиническую практику препаратов этой группы, является их высокая стоимость. В связи с этим необходимо четко понимать:

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

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

В соответствии с **рекомендациями Рабочей группы Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза (ESC/EAS) по применению ингибиторов PCSK9 у пациентов с АССЗ и семейной гиперхолестеринемией** (версия 2017 г.) назначение ингибиторов PCSK9 следует рассматривать у 3 категорий пациентов [5]:

- с подтвержденными АССЗ (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, периферический атеросклероз) и существенно повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), несмотря на терапию статинами в максимально переносимых дозах ± эзетимиб;
- с АССЗ, которые не переносят необходимые для достижения цели дозы как минимум 3 статинов и, как следствие, имеют повышенный уровень ХС ЛНП;
- с семейной гиперхолестеринемией без установленного клинического диагноза АССЗ, но имеющих высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск и значительно повышенный уровень ХС ЛНП,

несмотря на терапию максимально переносимыми дозами статинов + эзетимиб.

Критерии для добавления ингибиторов PCSK9 пациентам с АССЗ, которые получают максимально переносимые дозы статинов (рис. 1):

- уровень ХС ЛНП >3,6 ммоль/л;
- уровень ХС ЛНП >2,6 ммоль/л + дополнительные факторы, повышающие степень риска:
  - семейная форма гиперхолестеринемии;
  - сахарный диабет (СД) с поражением органов-мишеней (например, протеинурия) или другими большими факторами риска, такими как артериальная гипертензия;
  - тяжелые и/или распространенные формы атеросклероза (например, тяжелый мультифокальный атеросклероз, распространенное поражение коронарных артерий и др.);
  - быстро прогрессирующий атеросклероз: повторные случаи острого коронарного синдрома (ОКС), внеплановые коронарные реваскуляризации или ишемический инсульт в течение 5 лет после первичного события.

Алгоритм принятия решения о назначении ингибиторов PCSK9 представлен на рис. 1. На сегодняшний день большинство экспертов сходятся во мнении, что наибольшие преимущества от терапии ингибиторами PCSK9 могут получить пациенты из групп экстремально высокого сердечно-сосудистого риска, что подтверждается результатами недавних дополнительных анализов исследований FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES [4, 6]. С клинической точки зрения следует особо выделить 2 группы пациентов: с *недавним (менее 1 года) ОКС, не достигающих контроля ХС ЛНП, несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами, и пациентов с СД и АССЗ.*



**Рис. 1.** Алгоритм принятия решения о назначении ингибиторов PCSK9 пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Адаптировано из [5]

<sup>1</sup> – С поражением органов-мишеней (например, протеинурия) или другими большими факторами риска, например с артериальной гипертензией; <sup>2</sup> – повторные случаи острого коронарного синдрома, внеплановые коронарные реваскуляризации или ишемический инсульт в течение 5 лет после первичного события; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЗПА – заболевания периферических артерий; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

## ПАЦИЕНТЫ, ПЕРЕНЕСШИЕ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ И НЕ ДОСТИГАЮЩИЕ ЦЕЛЕВЫХ УРОВНЕЙ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ В МАКСИМАЛЬНО ПЕРЕНΟΣИМЫХ ДОЗАХ

Несмотря на применение всего спектра доступных на сегодняшний день препаратов, улучшающих прогноз, частота повторных событий у пациентов, перенесших ОКС, остается высокой [7]. Об этом свидетельствуют многочисленные данные реальной клинической практики, но еще более очевидным данный факт становится при анализе остаточного риска у пациентов в рандомизированных клинических исследованиях. Так, например, в исследовании PROVE IT кумулятивная частота крупных сердечно-сосудистых событий (смерть от любой причины, инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации) у пациентов с недавним ОКС в группе аторвастатина 80 мг составила 22,4% при достигнутом среднем уровне ХС ЛНП 1,61 ммоль/л [8]. В исследовании IMPROVE IT в группе терапии симвастатин + эзетимиб кумулятивная частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, коронарная реваскуляризация спустя 30 сут после рандомизации, нефатальный инсульт) составила 32,7% при достигнутом среднем уровне ХС ЛНП 1,4 ммоль/л [9]. При этом, помимо статинов, в обоих приведенных исследованиях пациенты получали максимально возможную фармакотерапию, влияющую на прогноз [8, 9].

В соответствии с современными представлениями основной мишенью или целевым показателем для оценки эффективности липидснижающей терапии являются ЛНП. При этом у пациентов, перенесших ОКС, следует добиваться целевых значений этого показателя <1,8 ммоль/л, как указано в **рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза**, и <1,5 ммоль/л, как указано в **российских рекомендациях «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза»** 2017 г. [2, 10]. Однако, как показал анализ вышеупомянутого исследования PROVE IT, только 2/3 пациентов, получающих 80 мг аторвастатина, достигли уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л к 4-му месяцу терапии [11]. В реальной клинической практике доля пациентов, которые после перенесенного коронарного события достигают целевых уровней ХС ЛНП на фоне высокоинтенсивной терапии статинами, еще ниже [12]. Одной из важнейших причин недостижения целей липидснижающей терапии на фоне максимальных доз статинов, является достаточно высокая распространенность тяжелых (в том числе семейных) форм первичной гиперхолестеринемии у пациентов с ОКС [13, 14]. В последнее время появились данные, свидетельствующие о том, что ранее частота встречаемости семейной гиперхолестеринемии (СГХС) недооценивалась.

Так, по результатам ретроспективного когортного исследования, проведенного в Швейцарии среди лиц, госпитализированных в связи с ОКС, доля пациентов с определенной/вероятной СГХС и возможной СГХС составила 1,6 и 17,8% соответственно, при оценке по голландским критериям [13]. Эти цифры были закономерно выше у пациентов с ОКС в молодом возрасте (мужчины <55 лет; женщины <60 лет) и составили 4,8% для определенной/вероятной и 47,1% для возможной СГХС. Недавно опубликованные российские данные свидетельствуют о том, что до 10% пациентов, поступающих в стационары в связи с ОКС, имеют уровень ХС ЛНП  $\geq 5$  ммоль/л [14]. В такой ситуации достичь целевых значений показателя ХС ЛНП даже на фоне высокоинтенсивной терапии статинами в комбинации с эзетимибом далеко не всегда возможно. Помимо высокого уровня ХС ЛНП, само наличие семейной гиперхолестеринемии является независимым фактором, определяющим неблагоприятный прогноз у пациентов, перенесших ОКС [15].

Другой причиной недостижения целевых уровней ХС ЛНП является непереносимость статинов, распространенность которой среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), может варьировать от 1,6 до 10,7% [16]. По данным анализа ретроспективной когорты пациентов с ИМ в анамнезе, непереносимость статинов была ассоциирована с повышением относительного риска повторного ИМ и коронарных событий (ИМ и коронарная реваскуляризация) на  $\approx 50\%$  в сравнении пациентами, имеющими высокую приверженность к терапии [16].

Как было показано в исследовании ODYSSEY OUTCOMES, у пациентов, перенесших ОКС и не достигающих целевых показателей атерогенных липопротеинов, несмотря на терапию максимально переносимыми дозами статинов добавление ингибитора PCSK9 алирокумаба сопровождалось снижением относительного риска крупных сердечно-сосудистых событий (смерть от ИБС, нефатальный ИМ, ишемический инсульт или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации) на 15% и было ассоциировано со снижением показателя общей смертности. Преимущества алирокумаба были наиболее выражены в подгруппе пациентов, которые исходно, несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами, имели уровни ХС ЛНП  $\geq 2,6$  ммоль/л:

- при анализе первичной конечной точки, запланированном заранее в соответствии со статистическим планом исследования, наблюдалось снижение относительного риска больших сердечно-сосудистых событий на 24% [относительный риск (ОР) 0,76; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,65–0,87];
- в *post hoc* анализе этой подгруппы получено значимое снижение ОР смерти от ишемической болезни сердца, сердечно-сосудистой смерти и смерти от любой причины в группе алирокумаба по сравнению с плацебо на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,53–0,98), 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,52–0,92) и 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,56–0,90), соответственно [4].

В исследовании ODYSSEY OUTCOMES использовали подход с достижением и поддержанием целевого уровня ХС ЛНП 0,39–1,3 ммоль/л, что стало возможно благодаря применению 2 доз алирокумаба (75 и 150 мг) и использо-

ванию алгоритмов как повышения дозы, так и ее снижения, вплоть до заслепленного перехода на плацебо. Такой подход в исследовании был выбран в связи с тем, что в настоящее время недостаточно данных по долгосрочной безопасности очень низких уровней ХС ЛНП [17].

Таким образом, пациенты с недавним ОКС (менее 1 года в анамнезе) и значительно повышенным уровнем ХС ЛНП ( $\geq 2,6$  ммоль/л), несмотря на терапию максимально переносимыми дозами статинов, могут получить наибольшие преимущества в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности от терапии ингибиторами PCSK9.

## ПАЦИЕНТЫ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

АССЗ занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности пациентов с СД. У лиц, имеющих повышенный уровень ХС ЛНП в сочетании с СД, более высокий абсолютный риск сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с лицами с высоким уровнем ХС ЛНП без СД [18]. Статины в высоких или максимально переносимых дозах рекомендованы в качестве первой линии липидснижающей терапии при сочетании СД с АССЗ. В то же время в реальной клинической практике значительная доля пациентов не достигает целей терапии или имеет непереносимость статинов, в связи с чем они получают неадекватные дозы липидснижающих препаратов или прекращают лечение [19]. По данным метаанализа 14 рандомизированных контролируемых исследований, проведенного CTT Collaboration (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration – Сотрудничество исследователей по изучению липидснижающей терапии), снижение риска сердечно-сосудистых событий на фоне терапии статинами у пациентов с СД не отличалось от снижения риска у пациентов без СД [20]. В то же время, как было продемонстрировано в исследовании IMPROVE IT, пациенты с недавним ОКС и сопутствующим СД имели больше преимуществ от дополнительного снижения ХС ЛНП при добавлении эзетимиба к высокой дозе симvastатина по сравнению с пациентами без СД. Вместе с тем эзетимиб позволяет снизить уровень ХС ЛНП на 19–23%, что может быть недостаточным для пациентов очень высокого риска, которым обычно требуется снизить ХС ЛНП более чем на 50% для достижения целевого уровня [5]. Из других доступных в России липидснижающих препаратов фибраты не продемонстрировали значимого эффекта на сердечно-сосудистый риск в рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с СД [21, 22].

В этой связи применение ингибиторов PCSK9 среди всех липидснижающих препаратов, не относящихся к классу статинов, у пациентов с СД и АССЗ, не достигающих цели лечения на максимально переносимых дозах статинов, представляет наибольший интерес. В соответствии с результатами заранее запланированного субанализа исследования FOURIER эффективность ингибитора PCSK9 эволокумаба не зависела от наличия или отсутствия у пациентов со стабильными АССЗ сопутствующего СД. В то же время име-

лась тенденция к большему снижению абсолютного риска крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД в сравнении с пациентами без СД [2,7% (95% ДИ 0,7–4,8) vs 1,6% (95% ДИ 0,1–3,2) снижения частоты первичной конечной точки] [6].

В субанализе исследования ODYSSEY OUTCOMES изучали влияние терапии алирокумабом на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с недавним ОКС в зависимости от степени нарушения углеводного обмена при включении в исследование (нормогликемия, предиабет, СД) [23]. Данный субанализ был запланирован заранее, оценку степени нарушения углеводного обмена и подтверждение случаев впервые выявленного СД проводили проспективно, в соответствии со строго определенными критериями. По результатам субанализа было показано:

1. Пациенты с СД, перенесшие ОКС, имеют более высокий риск крупных нежелательных сердечно-сосудистых событий (MACE) по сравнению с пациентами без СД.

2. Терапия алирокумабом на фоне максимально переносимых доз статинов у пациентов с СД сопровождалась:

- снижением относительного риска MACE на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,74–0,97). При этом снижение ОР значимо не отличалось у пациентов с различной степенью нарушений углеводного обмена ( $p_{interaction} = 0,98$ );
- в 2 раза большим ( $p_{interaction} = 0,0019$ ) снижением абсолютного риска MACE (–2,3%) по сравнению с пациентами с предиабетом (–1,2%) или нормогликемией (–1,2%).

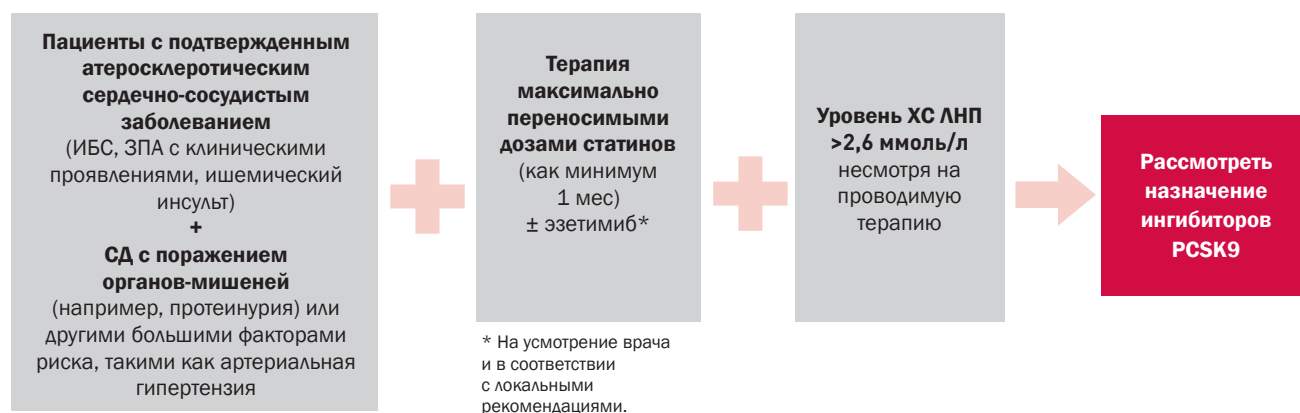
По результатам представленного субанализа, терапия ингибитором PCSK9 у пациентов с СД и АССЗ имела профиль безопасности, сопоставимый с плацебо, за исключением реакций в месте введения. При этом не отмечено повышения риска развития новых случаев СД у пациентов без СД при включении в исследование и ухудшения контроля гликемии у пациентов с установленным диагнозом СД [23].

Таким образом, из всех липидснижающих препаратов, не относящихся к классу статинов, применение ингибиторов PCSK9 у пациентов с СД и АССЗ является в настоящее время наиболее перспективным в отношении как достижения целей терапии и улучшения прогноза, так и безопасности. По мнению международных экспертов, терапия ингибиторами PCSK9 должна быть рассмотрена у пациентов с СД и АССЗ при уровне ХС ЛНП  $>2,6$  ммоль/л, несмотря на терапию статинами в максимально переносимых дозах  $\pm$  эзетимибом (рис. 2).

## ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ PCSK9

В соответствии с действующими нормами и правилами системы лекарственного обеспечения в Российской Федерации на сегодняшний день существуют следующие возможности по обеспечению пациентов препаратами из группы ингибиторов PCSK9:

- лекарственное обеспечение в амбулаторных условиях;
- лекарственное обеспечение в условиях дневного стационара.



**Рис. 2.** Алгоритм принятия решения о назначении ингибиторов PCSK9 пациентам с сахарным диабетом и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Адаптировано из [5]  
СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЗПА – заболевания периферических артерий; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

### Лекарственное обеспечение в амбулаторных условиях

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

В соответствии с Федеральным Законом от 17.07.1999 № 178-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, в том числе, 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. Данный перечень утвержден Распоряжением Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 г. № 2323-р.

На данный момент в соответствии с утвержденными процедурами Комиссией Министерства здравоохранения Российской Федерации по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, принято положительное решение о включении лекарственных препаратов алирокумаб и эволокумаб в проект перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, на 2019 год.

Таким образом, после вступления в силу данного перечня, начиная с 2019 год, пациенты с установленной инвалидностью будут иметь право на получение государственной социальной помощи лекарственными препаратами алирокумаб и эволокумаб за счет средств федерального бюджета (ОНЛС).

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

В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 30.07.1994 № 890 (ред. от 14.02.2002) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами 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 (так называемые региональные льготники), в том числе включены пациенты с ИМ (первые 6 мес), которые обеспечиваются **лекарственными средствами, необходимыми для лечения данного заболевания**, а также пациенты с СД, инвалиды I группы и неработающие инвалиды II группы, которые имеют право на льготное обеспечение **всеми лекарственными средствами** [24].

**Обеспечение лекарственными препаратами данной категории пациентов** происходит 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 08.12.2017 № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов») [25].

**Территориальная программа** государственных гарантий бесплатного оказания населению каждого субъекта Российской Федерации в части определения порядка и усло-

вий оказания медицинской помощи (далее – ТПГГ) **должна включать перечень 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 (далее – Перечень РЛО) (Постановление Правительства РФ от 08.12.2017 № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов») [25].

Анализ ТПГГ 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 23.10.2017 № 2323-р [26].

Так, например, в Постановлении Правительства Московской области от 19.12.2017 № 1079/46 «О Московской областной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и плановый период 2019 и 2020 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 средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно, с учетом лекарственных препаратов, предусмотренных перечнем жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, утверждаемым Правительством Российской Федерации»*, а ТПГГ Новосибирской области на 2018 г. и на плановый период 2019 и 2020 гг. (утверждена Постановлением Правительства Новосибирской области от 27.12.2017 № 470-п) устанавливает *«перечень 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, сформированный в объеме не менее 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 эволюкумаб включены в Перечень ЖНВЛП для медицинского применения на 2018 г., утвержденный Распоряжением Правительства Российской Федерации от 23.10.2017 № 2323-р., и разработаны специально для длительного применения в амбулаторных условиях [26]. Так, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Пралуэнт® «пациент может вводить препарат Пралуэнт® самостоятельно» [27].

Таким образом, учитывая наличие ингибиторов PCSK9 (алирокумаб и эволюкумаб) 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 стандартов оказания медицинской помощи при назначении и выписывании лекарственных препаратов гражданам, имеющим право на бесплатное получение лекарственных препаратов. Так, в соответствии с приказом Минздрава России от 20.12.2012 № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» назначение и выписывание лекарственных препаратов гражданам, имеющим право на бесплатное получение лекарственных препаратов или получение лекарственных препаратов со скидкой, при оказании им первичной медико-санитарной помощи осуществляется медицинским работником в случаях типичного течения заболевания пациента исходя из тяжести и характера заболевания, **согласно утвержденным в установленном порядке стандартам медицинской помощи** [28].

На данный момент отсутствуют утвержденные стандарты первичной медико-санитарной помощи при ишемической болезни сердца, первичной гиперхолестеринемии или смешанной дислипидемии. Стандарты специализированной медицинской помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном ИМ 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.

В соответствии с приказом Минздрава России от 20.21.2012 № 1175н при наличии медицинских показаний (индивидуальная непереносимость, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии медицинской организации осуществляется назначение и выписывание лекарственных препаратов: не входящих в стандарты медицинской помощи; по торговым наименованиям [27]. Решение врачебной комиссии медицинской организации фиксируется в медицинских документах пациента и журнале врачебной комиссии.

Порядок создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации утвержден приказом Минздравсоцразвития от 05.05.2012 № 502н, в соответствии с которым в целях мониторинга безопасности лекарственных препаратов врачебная комиссия направляет сообщение в Федеральную службу по надзору 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 [29].

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 02.12.2014 № 796н [30].

В ТПГГ бесплатного оказания населению также могут устанавливаться нормы по обеспечению лекарственными препаратами граждан по жизненным показаниям. Так, например, в ТПГГ Свердловской области на 2018 г. и на плановый период 2019 и 2020 гг. (Постановление Правительства Свердловской области от 21.12.2017 № 1006-ПП) указано, что «По жизненным показаниям обеспечение лекарственными препаратами граждан в рамках предоставления мер социальной поддержки, предусмотренных Постановлением Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 № 890, осуществляется по решению комиссии Минздрава Свердловской области по оценке обоснованности назначения жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в порядке, установленном Минздравом Свердловской области, на основании решения врачебной комиссии медицинской организации».

### Лекарственное обеспечение в условиях дневного стационара

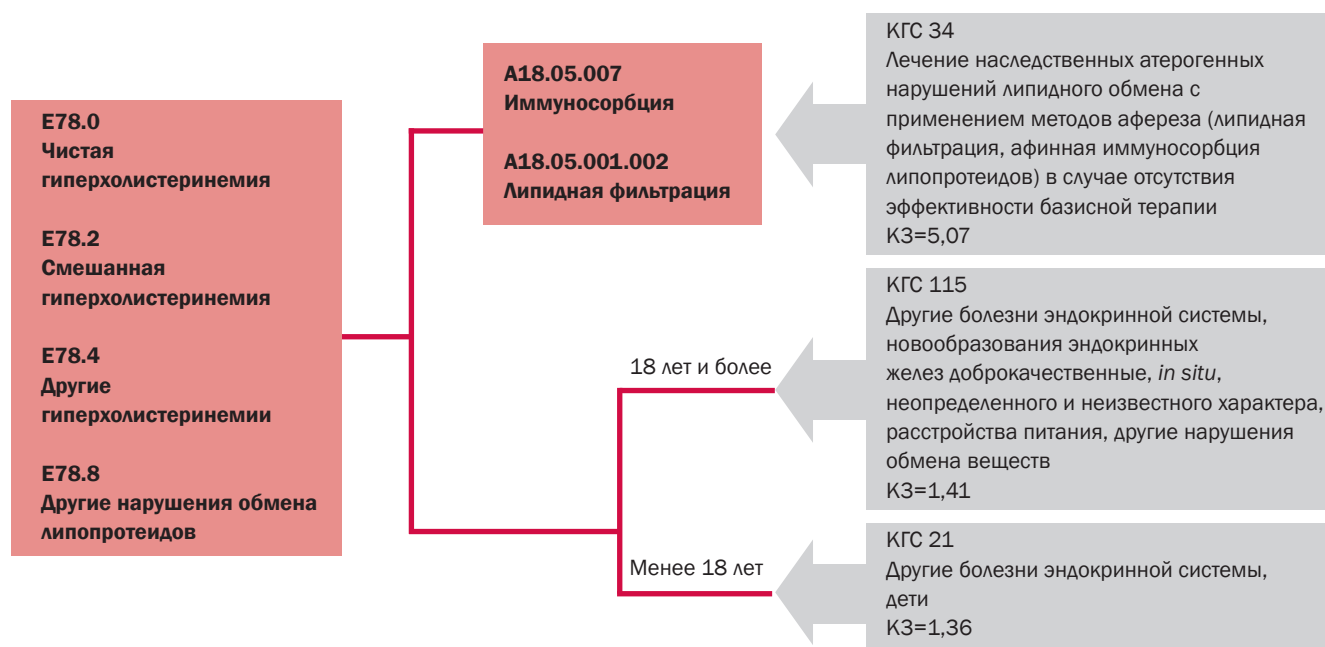
В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 08.12.2017 № 1492 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов» при оказании в рамках Программы первичной медико-санитарной помощи **в условиях дневного стационара** осуществляется обеспечение граждан лекарственными препаратами для медицинского применения, включенными в Перечень ЖНВЛП [25].

Оплата стоимости законченного случая осуществляется в соответствии с **генеральным тарифным соглашением в системе обязательного медицинского страхования** граждан, утверждаемым субъектами Российской Федерации с учетом методических рекомендаций по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (далее – Рекомендации), одобренных решением рабочей группы Министерства здравоохранения Российской Федерации по подготовке методических рекомендаций по реализации способов оплаты медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и направленных в субъекты Российской Федерации (совместное письмо от 21.11.2017 Министерства здравоохранения Российской Федерации № 11-7/10/2-8080 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования № 13572/26-2/и).

На рис. 3 представлена рекомендуемая Рекомендациями схема выбора клинико-статистической группы (КСГ) и соответствующего коэффициента затратоемкости (КЗ) для расчета стоимости законченного случая лечения пациентов с диагнозами: Е78.0 «Чистая гиперхолестеринемия», Е78.2 «Смешанная гиперлипидемия», Е78.4 «Другие гиперлипидемии», Е78.8 «Другие нарушения обмена липопротеидов».

В случае использования дорогостоящих медикаментов из Перечня ЖНВЛП методическими рекомендациями предусмотрено выделение подгрупп в составе стандартных КСГ их применение для оплаты медицинской помощи данной категории пациентов.

Кроме того, в рамках работы по актуализации модели КСГ рабочей группой по подготовке методических рекомендаций по реализации способов оплаты медицинской помощи на базе ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации рассматриваются предложения о внесении изменений в КСГ и соответствующий тариф оплаты закон-



**Рис. 3.** Рекомендуемая схема выбора клинико-статистической группы и соответствующего коэффициента затратоемкости для расчета стоимости законченного случая лечения пациентов с нарушениями липидного обмена

ченного случая за счет средств обязательного медицинского страхования (<https://rosmedex.ru/somp/ksg/>).

По данным отечественного фармакоэкономического исследования [31], даже без учета затрат на лечение сердечно-сосудистых осложнений месячный курс терапии с применением процедуры афереза (159 334 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).

Таким образом, в настоящее время сложилось четкое представление о том, что терапия ингибиторами PCSK9 имеет наибольшие преимущества у пациентов так называемого экстремально высокого сердечно-сосудистого риска, среди которых прежде всего следует выделить лиц с недавним (менее 1 года) ОКС и наличием дополнительных факторов, повышающих степень риска (например, семейная гиперхолестеринемия), а также лиц с СД в сочетании с АССЗ. Эта позиция, изначально основанная на мнении экспертов, подтверждена данными крупных рандомизированных исследований. С точки зрения современных возможностей

обеспечения данными препаратами применительно к российским условиям, ингибиторы PCSK9 в указанных выше группах пациентов могут быть рассмотрены в 2 ситуациях:

1. Нетипичное течение заболевания.
  - Недостижение целевых показателей ХС ЛНП на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов ± эзетимиб.
  - Наличие признаков прогрессирования атеросклероза (повторные сердечно-сосудистые события в течение 5 лет после первичного сердечно-сосудистого события) несмотря на достижение целей липид-снижающей терапии (ХС ЛНП <1,8 ммоль/л в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов) на фоне статинов ± эзетимиб.

2. Наличие индивидуальной непереносимости текущей терапии.

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

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Журавлева Марина Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), главный внештатный специалист клинический фармаколог Департамента здравоохранения г. Москвы  
E-mail: mvzhuravleva@mail.ru

**Кокушкин Константин Александрович** – директор ГБУ «Центр клинических исследований и оценки медицинских технологий» Департамента здравоохранения г. Москвы

**Прокофьев Алексей Борисович** – доктор медицинских наук, профессор, директор центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

**Сереброва Светлана Юрьевна** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

**Кукушкин Герман Владимирович** – кандидат медицинских наук, профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**Лазарева Наталья Борисовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Abifadel M. et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia // Nat. Genet. 2003. Vol. 34, N 2. P. 154.
2. Catapano A.L. et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37, N 39. P. 2999–3058.
3. Schmidt A.F., Pearce L.S., Wilkins J.T., Overington J.P. et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 4. CD011748. doi: 10.1002/14651858.CD011748.pub2.
4. Gabriel Steg on behalf of ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Oral presentation at 67th Scientific Sessions of American College of Cardiology (March 10, 2018). Orlando (Florida), USA. URL: <https://accscientificsession.acc.org/features/2018/03/video-sanofi-regeneron>. (date of access March 14, 2018).
5. Landmesser U. et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39, N 14. P. 1131–1143.

6. Sabatine M.S., Leiter L.A., Wiviott S.D., Giugliano R.P. et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. Vol. 5. P. 941–950.
7. Jernberg T. et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36, N 19. P. 1163–1170.
8. Cannon C.P. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350, N 15. P. 1495–1504.
9. Cannon C.P. et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372, N 25. P. 2387–2397.
10. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017. № 3. С. 5–22.
11. Wiviott S.D. 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. Vol. 46, N 8. P. 1411–1416.
12. Reiner Ž. et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – findings from the EUROASPIRE IV survey // *Atherosclerosis.* 2016. Vol. 246. P. 243–250.
13. Nanchen D. et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36, N 36. P. 2438–2445. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv289>.
14. Ежов М.В. и др. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным Федерального Регистра острого коронарного синдрома) // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2018. № 1. С. 47–57.
15. Rallidis L.S. et al. Prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia and its impact on long-term prognosis in patients with very early ST-segment elevation myocardial infarction in the era of statins // *Atherosclerosis.* 2016. Vol. 249. P. 17–21.
16. Serban M.C. et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. Vol. 69, N 11. P. 1386–1395.
17. Schwartz G.G. et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial // *Am. Heart J.* 2014. Vol. 168, N 5. P. 682–689.
18. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Diabetes Care.* 1993. Vol. 16. P. 434–444.
19. Gyberg V. et al. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology // *Cardiovasc. Diabetol.* 2015. Vol. 14, N 1. P. 133.
20. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators; Kearney P.M., Blackwell L., Collins R., Keech A. et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis // *Lancet.* 2008. Vol. 371. P. 117–125.
21. ACCORD Study Group; Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C., Crouse J.R. III, Leiter L.A. et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. P. 1563–1574.
22. Keech A., Simes R.J., Barter P., Best J. et al.; Field Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // *Lancet.* 2005. Vol. 366. P. 1849–1861.
23. Ray K.K. et al. Presented at ADA 2018. ePoster presentation number: 6-LB. URL: [https://plan.core-apps.com/tristar\\_ada18/abstract/5188446740e191fd289345d56a802bcb](https://plan.core-apps.com/tristar_ada18/abstract/5188446740e191fd289345d56a802bcb). (date of access July 6, 2018)
24. Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. № 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.
25. Постановление Правительства РФ от 8 декабря 2017 г. № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов». Текст постановления опубликован на «Официальном интернет-портале правовой информации» ([www.pravo.gov.ru](http://www.pravo.gov.ru)) 12 декабря 2017 г., в Собрании законодательства Российской Федерации от 18 декабря 2017 г. № 51, ст. 7806.
26. Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2018 год». Текст распоряжения опубликован на «Официальном интернет-портале правовой информации» ([www.pravo.gov.ru](http://www.pravo.gov.ru)) 25.10.2017г., в Собрании законодательства Российской Федерации от 30 октября 2017г. № 33, ст.6551.
27. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пралуэнт. Регистрационное удостоверение ЛП-004078 от 16.01.2017.
28. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1175н (ред. от 21.04.2016) «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» (Зарегистрировано в Минюсте России 25.06.2013 № 28883) // *Российская газета.* № 142, 03.07.2013.
29. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 мая 2012 г. № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» (в ред. Приказа Минздрава РФ от 02.12.2013 N 886н). Номер регистрации в Минюсте:24516 от 06.2012 // *Российская газета.* № 141, 22.06.2012.
30. 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 02.02.2015 г., № 35821. «Официальный интернет-портал правовой информации» ([www.pravo.gov.ru](http://www.pravo.gov.ru)) 04.02.2015 // *Российская газета.* № 30, 13.02.15.
31. Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Прогнозный экономический эффект применения алирокумаба у пациентов с гиперхолестеринемией и высоким сердечно-сосудистым риском // *Клин. фармакол. и тер.* 2018. Т. 27, № 1. С. 90–96.

## REFERENCES

1. Abifadel M., et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003; 34 (2): 154.
2. Catapano A.L., et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37 (39): 2999–3058.
3. Schmidt A.F., Pearce L.S., Wilkins J.T., Overington J.P., et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 4: CD011748. doi: 10.1002/14651858.CD011748.pub2.

4. Gabriel Steg on behalf of ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Oral presentation at 67th Scientific Sessions of American College of Cardiology (March 10, 2018). Orlando (Florida), USA. URL: <https://accscientificsession.acc.org/features/2018/03/video-sanofi-regeneron>. (date of access March 14, 2018).
5. Landmesser U., et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2018; 39 (14): 1131–43.
6. Sabatine M.S., Leiter L.A., Wiviott S.D., Giugliano R.P., et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 941–50.
7. Jernberg T., et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015; 36 (19): 1163–70.
8. Cannon C.P., et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350 (15): 1495–504.
9. Cannon C.P., et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372 (25): 2387–97.
10. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention of atherosclerosis. Russian recommendations, VI revision. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and Dyslipidemias]*. 2017; (3): 5–22. (in Russian)
11. Wiviott S.D., 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.
12. Reiner Ž., et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016; 246: 243–50.
13. Nanchen D., et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2015; 36 (36): 2438–45. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv289>.
14. Ezhov M.V., et al. The frequency of lipid metabolism disorders and the use of statins in acute coronary syndrome (according to the Federal Register of Acute Coronary Syndrome). *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and dyslipidemias]*. 2018; (1): 47–57. (in Russian)
15. Rallidis L.S., et al. Prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia and its impact on long-term prognosis in patients with very early ST-segment elevation myocardial infarction in the era of statins. *Atherosclerosis*. 2016; 249: 17–21.
16. Serban M.C., et al. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69 (11): 1386–95.
17. Schwartz G.G., et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J*. 2014; 168 (5): 682–9.
18. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993; 16: 434–44.
19. Gyberg V., et al. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14 (1): 133.
20. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators; Kearney P.M., Blackwell L., Collins R., Keech A., et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371: 117–25.
21. ACCORD Study Group; Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C., Crouse J.R. III, Leiter L.A., et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1563–74.
22. Keech A., Simes R.J., Barter P., Best J., et al.; Field Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1849–61.
23. Ray K.K., et al. Presented at ADA 2018. ePoster presentation number: 6-LB. URL: [https://plan.core-apps.com/tristar\\_ada18/abstract/5188446740e191fd289345d56a802bcb](https://plan.core-apps.com/tristar_ada18/abstract/5188446740e191fd289345d56a802bcb). (date of access July 6, 2018)
24. Decree of the Government of the Russian Federation of July 30, 1994. No. 890 «On state support for the development of the medical industry and improving the provision of the population and health facilities with medicines and medical products (with amendments and additions)». Collection of Legislation of the Russian Federation. 1994, No. 15, art.1791; Russian News. No. 148, 10.08.1994. (in Russian)
25. Decree of the Government of the Russian Federation of December 8, 2017 No. 1492 «On the Program of State Guarantees of Free Medical Assistance to Citizens for 2018 and for the Planning Period of 2019 and 2020». The text of the resolution was published on the «Official Internet Portal of Legal Information» ([www.pravo.gov.ru](http://www.pravo.gov.ru)) on December 12, 2017, in the Legislative Assembly of the Russian Federation of December 18, 2017, No. 51, art. 7806. (in Russian)
26. Order of the Government of the Russian Federation of 23 October 2017 No. 2323-r «On the approval of the list of vital and most important medicines for 2018». The text of the order is published on the «Official Internet Portal of Legal Information» ([www.pravo.gov.ru](http://www.pravo.gov.ru)) on October 25, 2017, in the Legislative Assembly of the Russian Federation of October 30, 2017. No. 33, st. 6551. (in Russian)
27. Instructions for the medical use of the medicinal product Praluent. Registration certificate LP-004078 of 16.01.2017. (in Russian)
28. Order No. 1175n of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 20, 2012 (Edited on 21.04.2016) «On approval of the procedure for prescribing and prescribing medicinal products, as well as forms of prescription forms for medicinal products, procedures for processing these forms, recording and storing them» (Registered in the Ministry of Justice of Russia on 25.06.2013 N 28883). *Rossiyskaya Gazeta [Russian Newspaper]*. No. 142, 03.07.2013. (in Russian)
29. The Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of May 5, 2012 No. 502n «On the approval of the procedure for the establishment and activities of the medical commission of a medical organization» (in the edict of the RF Ministry of Health Order No. 886n of 02.12.2013). Registration number in the Ministry of Justice: 24516 from 06.2012. *Rossiyskaya Gazeta [Russian Newspaper]*. No. 141, 22.06.2012. (in Russian)
30. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 2, 2014 No. 796n «On approval of the Regulations on the organization of the provision of specialized, including high-tech, medical care». Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on February 02, 2015, No. 35821. «Official Internet portal of legal information» ([www.pravo.gov.ru](http://www.pravo.gov.ru)) 04.02.2015. *Rossiyskaya Gazeta [Russian Newspaper]*. No. 30, 13.02.15. (in Russian)
31. Zyryanov S.K., D'yakov I.N. The predicted economic benefit of using alirocumab in patients with hypercholesterolemia and high cardiovascular risk. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical Pharmacology and Therapy]*. 2018; 27 (1): 90–6. (in Russian)