

УДК 615.065:615.22:615.015.44

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-366>

Обзорная статья | Review



Терапия ингибиторами PCSK9 как альтернатива при непереносимости статинов

К.О. Шнайдер¹, М.Л. Максимов^{1,2,3,✉}, В.А. Баранова¹, А.А. Некипелова⁴

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

³ Казанская государственная медицинская академия — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бутлерова, д. 36, Казань, 420012, Республика Татарстан

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Максимов Максим Леонидович maksim_maksimov@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Основной причиной сердечно-сосудистых патологий является атеросклероз, развивающийся на фоне расстройств липидного обмена, в частности накопления холестерина липопротеидов низкой плотности. Основными препаратами с наибольшей доказательной базой в комплексной терапии дислипидемий являются статины, однако их использование ограничивается непереносимостью у определенной части пациентов. Как альтернатива терапии статинами могут использоваться ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9).

Цель. Анализ возможности применения ингибиторов PCSK9 у пациентов с непереносимостью статинов.

Обсуждение. Проведенный анализ данных литературы показал, что наиболее частыми проявлениями непереносимости статинов являются мышечные симптомы. Основные механизмы развития статин-ассоциированных осложнений опосредованы ингибированием ГМГ-КоА-редуктазы, а также влиянием препаратов на клеточные и субклеточные процессы, на скелетные мышцы и генетическими особенностями пациентов. Ингибиторы PCSK9 имеют принципиально иной механизм действия — связывают и инактивируют белок PCSK9, что приводит к снижению в крови уровня холестерина липопротеидов низкой плотности. Для препаратов этой группы выявлено небольшое количество нежелательных реакций, наиболее важной из которых является иммуногенность. Однако даже в случае наличия у пациентов антител к ингибитору PCSK9 эффективность препарата относительно снижения уровня липопротеидов низкой плотности остается высокой.

Выводы. Применение ингибиторов PCSK9, таким образом, является эффективной, хорошо переносимой и относительно безопасной терапевтической стратегией в лечении гиперлипидемий у пациентов с непереносимостью статинов.

© К.О. Шнайдер, М.Л. Максимов, В.А. Баранова, А.А. Некипелова, 2023

Ключевые слова: дислипидемия; гиперлипидемия; атеросклероз; ингибитор PCSK9; статины; липопротеиды низкой плотности; холестерин; непереносимость статинов

Для цитирования: Шнайдер К.О., Максимов М.Л., Баранова В.А., Некипелова А.А. Терапия ингибиторами PCSK9 как альтернатива при непереносимости статинов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):442–449. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-366>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. М.Л. Максимов — член редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2016 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

PCSK9 Inhibitor Therapy as an Alternative for Statin Intolerance

Ksenia O. Shnaider¹, Maxim L. Maximov^{1,2,3,✉}, Valeria A. Baranova¹, Alyona A. Nekipelova⁴

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

³ Kazan State Medical Academy, Branch Campus of the Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education,
36 Butlerov St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan

⁴ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Corresponding author: Maxim L. Maximov maksim_maksimov@mail.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. The main cause of cardiovascular pathologies is atherosclerosis, which is secondary to lipid metabolism disorders, in particular, the accumulation of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol. Dyslipidaemia treatment with the largest evidence base predominantly includes statins in combination therapy, but their use is limited by intolerance in some patients. Alternatively, the treatment may include proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors.

Aim. The study aimed to analyse the applicability of PCSK9 inhibitors in patients with statin intolerance.

Discussion. According to the literature analysis, the most common presentation of statin intolerance is statin-associated muscle symptoms. The pathogenesis of statin-associated adverse events is mainly mediated by HMG-CoA reductase inhibition, treatment effects on cellular and subcellular processes and skeletal muscles, and patients' genetic makeup. The mechanism of action of PCSK9 inhibitors is entirely different and involves binding and inactivation of the PCSK9 protein, which lowers blood LDL cholesterol levels. PCSK9 inhibitors have been associated with some adverse drug reactions, most notably immunogenicity; however, PCSK9 inhibitors effectively reduce LDL levels even if patients develop antibodies.

Conclusions. Therefore, PCSK9 inhibitors are a safe, well-tolerated, and effective therapeutic strategy for hyperlipidaemia in patients with statin intolerance.

Keywords: dyslipidaemia; hyperlipidaemia; atherosclerosis; PCSK9 inhibitor; statins; low density lipoproteins; LDL; cholesterol; statin intolerance

For citation: Shnaider K.O., Maximov M.L., Baranova V.A., Nekipelova A.A. PCSK9 inhibitor therapy as an alternative for statin intolerance. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(4):442–449. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-366>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Maxim L. Maximov has been a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2016. The other authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются мировыми лидерами среди причин заболеваемости и смертности [1]. Согласно информации, представленной на сайте Росстата, в 2021 г. от болезней системы кровообращения в России умерло 933 986 человек, что составляет 58,1% летальных исходов от всех указанных причин¹.

Основной причиной возникновения ССЗ является атеросклероз. Большинство случаев развития патологии сердца и сосудов можно предотвратить, модифицируя факторы риска возникновения ССЗ и контролируя уже существующие состояния, включая высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Основной терапевтической целью для уменьшения вероятности формирования атеросклеротических бляшек является снижение уровня ХС-ЛПНП, их целевые уровни для разных категорий пациентов представлены в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО)². Для пациентов с очень высоким риском развития ССЗ рекомендовано достижение целевого уровня ХС-ЛПНП <1,4 ммоль/л и снижение ХС-ЛПНП по меньшей мере на 50% от исходного уровня через 8±4 нед. терапии как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Для пациентов с подтвержденным ССЗ, перенесших повторное сосудистое событие в течение 2 лет (в любом сосудистом бассейне), несмотря на прием максимально переносимой дозы ингибитора гидроксиметилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы (статины), рекомендован целевой уровень ХС-ЛПНП <1,0 ммоль/л. Для пациентов с высоким риском рекомендован целевой уровень ХС-ЛПНП <1,8 ммоль/л и его снижение по меньшей мере на 50% от исходного, для пациентов с умеренным риском — целевой уровень ХС-ЛПНП <2,6 ммоль/л для первичной профилактики ССЗ, с низким риском — целевой уровень ХС-ЛПНП <3,0 ммоль/л.

Основной и наиболее изученной группой препаратов, применяемых при липидных нарушениях, являются статины. Аторвастатин и розувастатин — наиболее эффективные и распространенные в терапевтической практике препараты — при применении в максимальных дозах вызывают регрессию атеросклеротических поражений в коронарных сосудах [2, 3].

Однако, несмотря на общеизвестный, доказанный результатами различных клинических исследований и длительным периодом применения в клинической практике положительный эффект применения статинов, у некоторых пациентов (5–30%) возникает непереносимость лекарственных препаратов данной группы, проявляющаяся, как правило, нарушениями со стороны мышечной системы — статин-ассоциированными мышечными симптомами (САСМ). Это снижает приверженность к приему статинов и в конечном итоге приводит к более высокому риску неблагоприятного исхода ССЗ у данной группы пациентов [4].

Альтернативой статинам могут стать гиполипидемические препараты нового класса — ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9) [5].

Цель работы — анализ возможности применения ингибиторов PCSK9 у пациентов с непереносимостью статинов.

Непереносимость статинов

Непереносимость статинов, согласно определению Национальной липидной ассоциации (National Lipid Association, NLA), — один или несколько побочных эффектов, связанных с приемом лекарственных препаратов группы статинов, которые проходят или улучшаются при снижении дозы или прекращении лечения. Выделяют полную непереносимость любой дозы статина и частичную непереносимость, связанную с неспособностью переносить дозу, необходимую для достижения терапевтической цели пациента [4].

Наиболее частыми проявлениями непереносимости статинов являются такие мышечные симптомы, как болезненность, ломота, судороги, усталость и/или слабость, которые не сопровождаются повышением уровня креатинкиназы в сыворотке крови. С частотой 1:10000 встречается миопатия — мышечная боль или слабость с повышением уровня креатинкиназы >10 раз выше верхней границы нормы. Наиболее редким симптомом непереносимости статинов является рабдомиолиз, частота выявления которого около 1:100000. Другими признаками непереносимости могут быть повышение уровня трансаминаз, глюкозы, в редких случаях — спутанность сознания и потеря памяти [4].

¹ <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>

² Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2023. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752_1

Механизм развития непереносимости статинов

В источниках литературы упоминается о ряде патофизиологических гипотез для объяснения нервно-мышечной токсичности, которая вызывается терапией статинами, но ни по одной из них не было представлено однозначных доказательств, что данная группа препаратов является основной причиной САМС. Механизмы САМС могут быть опосредованы ингибированием статинами ГМГ-КоА-редуктазы, влиянием на клеточные и субклеточные процессы, генетическими факторами и действием на скелетные мышцы. Статины могут изменить стабильность, текучесть мембран мышечных клеток, а также передачу сигналов и активность белков, воздействовать на функцию митохондрий и снижать содержание холестерина в клеточных мембранах. Ниже представлены наиболее вероятные механизмы развития САМС.

Генная регуляция и полиморфизмы. Генетические полиморфизмы, участвующие в регуляции метаболизма и фармакокинетики статинов, могут играть роль в патогенезе САМС, что объясняет индивидуальные различия в переносимости статинов. Гомозиготные мутации, вызывающие пониженный метаболизм статинов, теоретически могут приводить к их более высоким уровням в плазме крови и, следовательно, к более высокому риску развития нежелательных реакций. Генетические полиморфизмы изоферментов цитохрома P450 могут влиять на тяжесть мышечной токсичности статинов и, следовательно, на клинические проявления, но эта связь остается неопределенной [6–8]. Другой возможный механизм обусловлен АТФ-связывающими транспортными белками ABC (ATP-binding cassette transporters, ABC), в частности, транспортерами семейства ABCB, которые участвуют в переносе статинов из гепатоцитов. Эти транспортные системы ограничивают доступ статинов в ткани и способствуют гепатобилиарному клиренсу [9]. Возможно, вариации генов ABC могут изменять как фармакокинетические, так и фармакодинамические свойства статинов [10, 11].

Путь ГМГ-КоА-редуктазы. Мевалонатный путь является важным метаболическим путем, который играет ключевую роль во многих клеточных процессах посредством синтеза стерина и нестероидных изопреноидов. Опосредованные эффекты ингибирования статинами ГМГ-КоА-редуктазы нарушают путь мевалоната. Отрицательные эффекты действия статинов на мышцы могут быть связаны

с ингибированием путей биосинтеза, отличных от синтеза холестерина. Нарушение этих путей может изменить энергетический обмен за счет снижения бета-окисления жирных кислот и увеличения уровня внутриклеточных липидов, определяя образование заполненных липидами вакуолей и атрофию волокон. Мевалонат, который является продуктом ГМГ-КоА-редуктазы, участвует в производстве холестерина, белков, кофакторов и сигнальных молекул. Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы, вызванное терапией статинами, приводит к снижению образования нескольких промежуточных соединений, таких как долихолы, пренилированные белки, белки цепи переноса электронов и убихинон/коэнзим Q10, который участвует в окислительном фосфорилировании [12].

Пренилирование белка и коэнзим Q10. С САМС также было связано снижение пренилирования белка, коэнзима Q10 и холестерина. Коэнзим Q10 играет важную роль в энергетическом метаболизме митохондрий и стабилизации мембран мышечных клеток в качестве кофактора, участвующего в митохондриальной дыхательной цепи [13, 14]. Показано, что статины снижают уровень коэнзима Q10 в плазме крови и в тканях скелетных мышц человека и грызунов [15, 16]. Дефицит коэнзима Q10, вероятно, не связан с типом статинов, интенсивностью или продолжительностью терапии. Статины могут нарушать функцию митохондрий, вызывая нарушение мышечной деятельности, что приводит к повреждению мышц. Структурные аномалии были обнаружены в биоптатах мышц у пациентов, получавших статины, даже когда у них не было никаких симптомов мышечного повреждения [17]. Дефицит коэнзима Q10, по-видимому, влияет непосредственно на электрон-транспортную цепь, передачу сигналов кальция через митохондриальную деполяризацию и высвобождение кальция саркоплазматическим ретикуломом, что приводит к активации каспаз и индукции апоптоза [18].

Таким образом, возникает необходимость в поиске альтернативной терапии ССЗ. Перспективной группой препаратов, имеющих иной механизм гипогликемического действия, являются ингибиторы PCSK9.

Механизм действия и клиническое применение ингибиторов PCSK9

Количество рецепторов ХС-ЛПНП, локализованных на поверхности гепатоцитов, определяет степень поглощения ХС-ЛПНП из плазмы крови. Основным регулятором доступности этих

рецепторов в печени является белок PCSK9, который был открыт в 2003 г. [19]. Продуцировать и секретировать белок PCSK9 могут клетки различных тканей, например кишечника, мозга, почек, поджелудочной железы, но основным источником этого белка являются гепатоциты [20, 21]. Уровень PCSK9 зависит как от циркадных ритмов, так и от других факторов: пола, возраста, индекса массы тела, артериального давления, уровня общего холестерина и триглицеридов [22].

Циркулирующий во внеклеточном пространстве в виде неактивной формы PCSK9 связывается с рецептором ХС-ЛПНП, который присоединяет циркулирующую молекулу ХС-ЛПНП, и весь комплекс последовательно подвергается эндцитозу и дальнейшему лизису в гепатоците [23]. Таким образом, белок PCSK9 снижает плотность рецепторов ХС-ЛПНП на поверхности гепатоцита, что вызывает повышение уровня ХС-ЛПНП в сыворотке крови.

Помимо основного выявленного механизма воздействия на рецепторы ХС-ЛПНП, белок PCSK9 способствует возникновению и прогрессированию атеросклероза, в частности, влияя на функцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Выявлено, что PCSK9 также способен вызывать секрецию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли-альфа), что позволяет ему участвовать в цитокиновой регуляции развития воспаления [24].

Благодаря тому, что был установлен и описан механизм действия молекулы PCSK9, дальнейшей стратегической задачей стал поиск возможности ее блокирования [25]. На настоящий момент перспективным является использование моноклональных антител, которые связывают и инактивируют PCSK9. Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) полностью человеческие моноклональные антитела эволокумаб и алирокумаб были одобрены в 2015 г. В Российской Федерации эволокумаб был зарегистрирован в 2016 г., алирокумаб — в 2017 г.³

Ингибиторы PCSK9 эффективны для снижения уровня ХС-ЛПНП у различных групп пациентов, в том числе имеющих высокий, очень высокий и экстремальный риск развития ССЗ. По данным клинических исследований эти препараты снижают уровень ЛПНП на 42–66%

в зависимости от используемой дозы (70–140 мг) [25], сохраняют эффективность длительное время, характеризуются хорошим профилем безопасности и, что не менее важно, способствуют снижению частоты и осложнений ССЗ, регрессии атеросклеротических бляшек [26].

Согласно данным исследования S.E. Nissen et al. [26], причиной перехода с терапии статинами на терапию ингибиторами PCSK9 в 28,6% случаев являлась миалгия, в 11,1% — миопатия. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования II фазы MENDEL-2, в котором оценивалась возможность отмены препарата группы статинов, в том числе в связи с возникновением миалгии и общей слабости, показали, что в группе плацебо прекратили терапию в связи с развитием данных нежелательных реакций 3,9% участников, в группе эзетимиба — 3,2%, в группе эволокумаба — 2,3% [27].

По данным исследования D.J. Blom et al. [28], в котором приняли участие 900 пациентов с гиперлипидемией, получавших терапию эволокумабом, только у 1,2% участников было отмечено повышение уровня креатинфосфокиназы в ≥ 5 раз, что характерно для начальных деструктивных процессов в мышечной ткани, а признаки миалгии зарегистрированы у 4% пациентов. Количество случаев развития нежелательных реакций у пациентов в группе терапии при этом было сопоставимо с таковым для пациентов из группы плацебо.

По результатам многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ODYSSEY OUTCOMES с участием 18 924 пациентов, перенесших острый коронарный синдром от 1 до 12 мес. назад, имевших уровень ХС-ЛПНП не менее 70 мг/дл (1,8 ммоль/л), уровень ХС-ЛПНП не менее 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) или уровень аполипопротеина В не менее 80 мг/дл, и получавших терапию статинами в режиме высокой интенсивности или в максимально переносимой дозе, риск повторных ишемических сердечно-сосудистых событий был ниже у пациентов, получавших алирокумаб, чем у тех, кто получал плацебо. Абсолютная польза алирокумаба в отношении комбинированной первичной конечной точки была выше среди пациентов с исходным уровнем ХС-ЛПНП ≥ 100 мг/дл, чем среди пациентов с более низким исходным уровнем. Частота нежелательных явлений была одинаковой в двух группах, за исключением местных реакций

³ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

в месте инъекции (3,8% в группе алирокумаба против 2,1% в группе плацебо) [29].

В исследовании ODYSSEY CHOICE I оценивали эффективность и безопасность схемы лечения алирокумабом в дозе 300 мг каждые 4 нед. (Q4W) пациентов с гиперхолестеринемией, получавших максимально переносимые статины или не получавших статины. В исследование были включены 803 пациента (547 получали статины, 256 – не получали). Уровень ХС-ЛПНП снижался на 60,5–71,9% в течение 20–24 нед. у пациентов, которым вводили препарат в дозировке 300 мг каждые 4 нед., и на 57,2–63,0% у пациентов, которым была проведена коррекция дозы от 300 мг каждые 4 нед. до 150 мг каждые 2 нед. Пациенты, получавшие статины, имели более высокий сердечно-сосудистый риск, а также более высокий уровень свободного PCSK9 и более низкие концентрации алирокумаба в сыворотке крови по сравнению с таковыми у пациентов, не получавших статины, что свидетельствует об увеличении целевого клиренса данного моноклонального антитела. Независимо от статинового статуса наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов на фоне применения алирокумаба были реакции в месте инъекции и головная боль [30].

Следует отметить эффект снижения уровня липопротеина (а) при приеме ингибиторов PCSK9. Статины не только не снижают уровень липопротеина (а), который является фактором риска развития ССЗ, но могут незначительно повышать его [25, 31].

Для ингибиторов PCSK9 характерно небольшое количество нежелательных реакций. Самой частой (не более чем в 1 из 10 случаев) является легкая или умеренная реакция в месте инъекции (болезненность, гиперемия, кожный зуд, крапивница, отек, монетовидная экзема), реже (не более чем у 10% пациентов) наблюдаются назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, тошнота, артралгия, кожная сыпь, мышечные боли⁴.

Основной проблемой, возникающей при использовании моноклональных антител, является их иммуногенность. В клинических испытаниях эволокумаба и алирокумаба наблюдались очень низкие показатели иммуногенности. В исследовании с участием 4747 пациентов [32] антитела к алирокумабу наблюдались у 155 из 3039 пациентов (5,1%) в группе алирокумаба и 17 из 1708 (1,0%) в группе плацебо. Однако даже у тех пациентов, у которых сформировались устойчивые антитела к алирокумабу, имелись существенные и устойчивые признаки снижения уровня ХС-ЛПНП.

Таким образом, применение ингибиторов PCSK9 является перспективным для пациентов с непереносимостью статинов.

Заключение

Для липидоснижающей терапии наиболее часто используют статины – лекарственные препараты, эффективность которых подтверждена на сегодняшний день значительной доказательной базой. Тем не менее существует проблема возникновения непереносимости лекарственных препаратов данной группы, что снижает приверженность пациентов к статиновой терапии. Учитывая значительный уровень заболеваемости и смертности от ССЗ в мире, существует необходимость в альтернативных вариантах терапии для снижения уровня ХС-ЛПНП у пациентов.

Проведенный анализ данных литературы показал, что ингибиторы PCSK9 могут использоваться как альтернатива терапии статинами для пациентов с САМС. Применение ингибиторов PCSK9 является, как правило, относительно безопасной, хорошо переносимой и эффективной терапевтической стратегией с установленной ролью в лечении гиперлипидемий, однако необходимо принимать во внимание отсутствие достаточного количества данных о долгосрочной безопасности лекарственных препаратов этой группы.

Литература / References

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)
2. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295(13):1556–65. <https://doi.org/10.1001/jama.295.13.jpc60002>
3. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ,

⁴ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

- Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2078–87.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110874>
4. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M, 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.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.036>
 5. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Kassahun H, et al. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia: results up to 4 years from the open-label OSLER-1 extension study. *JAMA Cardiol*. 2017;2(6):598–607.
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0747>
 6. Cheeley MK, Saseen JJ, Agarwala A, Ravilla S, Cifone N, Jacobson TA, et al. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. *J Clin Lipidol*. 2022;16(4):361–75.
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.05.068>
 7. Dobkin BH. Underappreciated statin-induced myopathic weakness causes disability. *Neurorehabil Neural Repair*. 2005;19(3):259–63.
<https://doi.org/10.1177/1545968305277167>
 8. Wilke RA, Moore JH, Burmester JK. Relative impact of CYP3A genotype and concomitant medication on the severity of atorvastatin-induced muscle damage. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(6):415–21.
<https://doi.org/10.1097/01213011-200506000-00007>
 9. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(10):1057–66.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.05.009>
 10. Sirtori CR, Mombelli G, Triolo M, Laaksonen R. Clinical response to statins: mechanism(s) of variable activity and adverse effects. *Ann Med*. 2012;44(5):419–32.
<https://doi.org/10.3109/07853890.2011.582135>
 11. Duman I. Role of pharmacogenetics on response to statins: a genotype-based approach to statin therapy outcome. *J Cardiol Ther*. 2014;1(6):111–20.
 12. Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, Alonso C, Ortiz A, Plaza JJ, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res*. 1998;83(5):490–500.
<https://doi.org/10.1161/01.res.83.5.490>
 13. Eriksson EK, Agmo Hernández V, Edwards K. Effect of ubiquinone-10 on the stability of biomimetic membranes of relevance for the inner mitochondrial membrane. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2018;1860(5):1205–15.
<https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2018.02.015>
 14. Xu Z, Huo J, Ding X, Yang M, Li L, Dai J, et al. Coenzyme Q10 improves lipid metabolism and ameliorates obesity by regulating CaMKII-mediated PDE4 inhibition. *Sci Rep*. 2017;7(1):8253.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-08899-7>
 15. Qu H, Guo M, Chai H, Wang WT, Gao ZY, Shi DZ. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(19):e009835.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009835>
 16. Vladutiu GD, Simmons Z, Isackson PJ, Tarnopolsky M, Peltier WL, Barboi AC, et al. Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. *Muscle Nerve*. 2006;34(2):153–62.
<https://doi.org/10.1002/mus.20567>
 17. Mohaupt MG, Karas RH, Babiychuk EB, Sanchez-Freire V, Monastyrskaya K, Iyer L, et al. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. *CMAJ*. 2009;181(1–2):E11–8.
<https://doi.org/10.1503/cmaj.081785>
 18. Vinci P, Panizon E, Tosoni LM, Cerrato C, Pellicori F, Mearelli F, et al. Statin-associated myopathy: emphasis on mechanisms and targeted therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11687.
<https://doi.org/10.3390/ijms222111687>
 19. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(3):928–33.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0335507100>
 20. Leblond F, Seidah NG, Précourt LP, Delvin E, Dominguez M, Levy E. Regulation of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(4):G805–15.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.90424.2008>
 21. Langhi C, Le May C, Gmyr V, Vandewalle B, Kerr-Conte J, Krempf M, et al. PCSK9 is expressed in pancreatic delta cells and does not alter insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;390(4):1288–93.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.10.138>
 22. Малеяревская ОВ, Намитокоев АМ, Кручинова СВ, Космачева ЕД. Ингибиторы PCSK9: роль в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):32–40.
Malyarevskaya OV, Namitokov AM, Kruchinova SV, Kosmacheva ED. PCSK9 inhibitors: role in reducing cardiovascular morbidity. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):32–40 (In Russ.)
<https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-2-32-40>
 23. Lagace TA. PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(5):387–93.
<https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000114>
 24. Liberale L, Montecucco F, Camici GG, Dallegri F, Vecchie A, Carbone F, Bonaventura A. Treatment with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors to reduce cardiovascular inflammation and outcomes. *Curr Med Chem*. 2017;24(14):1403–16.
<https://doi.org/10.2174/0929867324666170303123734>
 25. Davidson MH. PCSK9 antibodies: a dividend of the genomics revolution. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(11):618–9.
<https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.139>
 26. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and tolerability

- of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(15):1580–90.
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.3608>
27. Koren MJ, Scott R, Kim JB, Knusel B, Liu T, Lei L, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*. 2012;380(9858):1995–2006.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61771-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61771-1)
28. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1809–19.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1316222>
29. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bitner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097–107.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
30. Roth EM, Kastelein JJP, Cannon CP, Farnier M, McKenney JM, DiCioccio AT, et al. Pharmacodynamic relationship between PCSK9, alirocumab, and LDL-C lowering in the ODYSSEY CHOICE I trial. *J Clin Lipidol*. 2020;14(5):707–19.
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.07.009>
31. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Blom D, Seidah NG, et al. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *J Lipid Res*. 2016;57(6):1086–96.
<https://doi.org/10.1194/jlr.P065334>
32. Basiak M, Kosowski M, Cyrnek M, Bućdak Ł, Maligłowska M, Machnik G, Okopień B. Pleiotropic effects of PCSK-9 inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3144.
<https://doi.org/10.3390/ijms22063144>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *К.О. Шнайдер* и *В.А. Баранова* — написание отдельных разделов рукописи, формулировка выводов, редактирование текста рукописи; *М.Л. Максимов* — идея, планирование, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *А.А. Некипелова* — написание отдельных разделов, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Ksenia O. Shnaider* and *Valeria A. Baranova* drafted individual sections of the manuscript, formulated the conclusions, and edited the manuscript. *Maxim L. Maximov* elaborated the study idea, planned the study, drafted and edited the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication. *Alyona A. Nekipelova* drafted individual sections and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шнайдер Ксения Олеговна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0630-4238>
ks.shnaider@mail.ru

Максимов Максим Леонидович, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>
maksim_maksimov@mail.ru

Баранова Валерия Алексеевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4675-9034>
baranova2002@yandex.ru

Некипелова Алена Александровна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0620-238X>
nekipelovaaa@expmed.ru

Ksenia O. Shnaider

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0630-4238>
ks.shnaider@mail.ru

Maxim L. Maximov, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>
maksim_maksimov@mail.ru

Valeria A. Baranova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4675-9034>
baranova2002@yandex.ru

Alyona A. Nekipelova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0620-238X>
nekipelovaaa@expmed.ru

Поступила 07.04.2023

После доработки 26.06.2023

Принята к публикации 30.08.2023

Online first 29.09.2023

Received 7 April 2023

Revised 26 June 2023

Accepted 30 August 2023

Online first 29 September 2023