

УДК: 616.153.922-082:615.03:614.27

© Коллектив авторов, 2019

Статья поступила в редакцию / Received: 26.01.2019  
Решение о публикации принято / Accepted: 27.02.2019

# ФАРМАКОЭКОНОМИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

## PHARMACOECONOMICS OF TREATMENT PATIENTS WITH HIGH LEVEL HYPERCHOLESTEROLEMIA

О.В. Фатенков  
Я.А. Панишева  
М.А. Галкина  
И.Х. Сытдыков

Oleg V. Fatenkov  
Yana A. Panisheva  
Mariya A. Galkina  
Il'nar Kh. Sytdykov

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Samara State Medical University  
(Samara, Russia)

В обзорной статье отражены принципы ранней диагностики и лечения пациентов с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией. Инновационные и высокоэффективные технологии способствуют предупреждению, замедлению, остановке прогрессирования, стабилизации, а порой и регрессу развития атеросклеротического процесса в артериальном звене сосудистой системы и поражения органов-мишеней. Описанная стратегия ведения пациентов снижает риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, она эффективна клинически и целесообразна фармакоэкономически. Это обусловлено уменьшением экспозиции экстремального уровня ХС ЛНП, кумулятивного бремени заболевания, снижением смертности и увеличением продолжительности жизни пациентов.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, фармакоэкономика, инновационные технологии.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

This review highlights the principles of early diagnosis and treatment of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Innovative and highly efficient technologies exist for prevention of the atherosclerotic process in the arterial part of the vascular system, its inhibition and elimination. They help to stabilize the patient's condition and to reduce the target organs damage. The treatment strategy, described in this review, is effective in terms of cure and pharmacoeconomics. It decreases the risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and its complications in patients. The positive outcomes are the decrease of exposure to extreme level of LDL-C, reduction of the cumulative burden of disease and mortality rate, the extension of patients' life expectancy.

**Keywords:** familial hypercholesterolemia, pharmacoeconomics, innovative technologies.

**Conflict of Interest:** nothing to disclose.

### ■ АКТУАЛЬНОСТЬ

В течение всей жизни лица с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) подвержены тяжелым атерогенным эффектам ХС ЛНП [1, 2]. Именно поэтому у пациентов с СГХС среднего возраста, не получающих лечения, с момента рождения вследствие длительной перманентной кумулятивной экспозиции за пределами высокого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений прогрессивно нарастает и становится экстремальным [3]. Несмотря на то что СГХС является моногенным

генетически детерминированным заболеванием, скорость и темп развития атеросклеротического поражения артерий у разных пациентов иногда значительно различается, даже среди носителей одной и той же мутации. Это связано с влиянием не только степени нарушения опосредованного рецепторами катаболизма ЛНП у данного пациента, но и наличием других традиционных факторов риска (ТФР), которые ассоциируются с развитием атеросклероза в общей популяции [4, 5]. ТФР атеросклероза, помимо ГХС, увеличивают риск развития АССЗ, поражение органов-мишеней и смертность при СГХС [6]. Учитывая значительную

распространенность СГХС в общей популяции, интегральные показатели заболеваемости и смертности от АССЗ, они являются причиной значительных экономических потерь в результате прямых и косвенных затрат на их диагностику и лечение [7].

Для атеросклероза, как заболевания с медленно прогрессирующим течением, характерен длительный субклинический асимптомный период. В настоящее время, исходя из большого массива данных доказательной медицины, разработана современная парадигма его диагностики. У взрослых лиц с подозрением на СГХС для постановки развернутого клинического диагноза по диагностическим критериям необходима априорная оценка факта наличия атеросклероза сонных артерий и артерий нижних конечностей во всех случаях, когда такое поражение не было выявлено ранее (I C) [8, 9]. Это позволяет проводить их стратификацию с выделением пациентов высокого и очень высокого риска развития ССЗ, их осложнений и определения стратегии и тактики их ведения. В ряде случаев СГХС проявляется с детства и при тяжелом течении определяет развитие атеросклеротического процесса в молодом возрасте. Она инициирует, индуцирует и ускоряет развитие атеросклеротических АССЗ, особенно ишемической болезни сердца (ИБС), клиническая манифестация которой обычно наблюдается от 10 до 40 лет [10, 11]. Вследствие стойко повышенного уровня ХС ЛНП больные СГХС чаще всего погибают преждевременно именно от ИБС [12].

### ■ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

В разных странах мира результаты эффективности затрат на оказание современной высокотехнологичной медицинской помощи населению при АССЗ сильно различаются. Они зависят от экономического развития страны, уровня социального благополучия основной массы населения, показателей качества жизни у лиц со средним материальным достатком, доступности для населения медицинской помощи и высоких технологий профилактики и лечения. Существенную роль в заболеваемости и смертности от АССЗ играют стоимость современных диагностических, фармакотерапевтических и хирургических вмешательств, этнические особенности целевого населения. Именно поэтому результаты лечебно-профилактических мероприятий, полученные в одной стране, могут быть неприемлемы и неприменимы в другой. В то же время существенную роль играют и такие меры, как более широкое внедрение дженериков в клиническую практику, их доступность для пациентов со средним материальным достатком. Они могут значительно повысить экономическую эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий [13].

В настоящее время проблема экономической оценки эффективности профилактики и лечения различных АССЗ находится в центре внимания как практических врачей, органов здравоохранения, так и государственных структур. Это обусловлено рядом причин. Прежде всего, появлением новых инновационных,

высокоэффективных альтернативных медицинских технологий, методов диагностики заболеваний и фармакотерапии, лекарственных препаратов, повышением стоимости медицинских услуг, а также относительной ограниченностью денежных средств, выделяемых на здравоохранение [14]. Экономическая составляющая оценки эффективности определенной медицинской программы или метода лечения в целом представляет собой соотношение затрат на их проведение и их эффективности [14]. При этом ведение пациента с определенным заболеванием включает в себя прямые и не прямые затраты [15]. По результатам экономического моделирования систем здравоохранения доказана существенная экономия средств при своевременном выявлении и адекватном лечении лиц с СГХС [16].

### ■ ЛИПИДКОРРЕГИРУЮЩАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ СТАТИНАМИ

Учитывая пожизненное совокупное кумулятивное накопление бремени ХС ЛНП, пациентам с СГХС требуется ранняя и своевременная диагностика заболевания, перманентная, интенсивная гиполипидемическая терапия, которая, несмотря на использование более дорогостоящих препаратов, остается целесообразной и экономически эффективной [17]. Современная высокоинтенсивная липидкорректирующая терапия статинами позволяет предотвратить 101 случай сердечно-сосудистой смерти на 1000 пролеченных пациентов с СГХС [18]. Пациенты с СГХС в течение всей жизни подвержены тяжелым атерогенным эффектам ХС ЛНП [1]. Бремя атеросклеротических ССЗ, связанных с высоким уровнем ХС ЛНП, и его кумулятивное суммарное неблагоприятное воздействие следует рассматривать как основной ФР, требующий проведения своевременного, более интенсивного пожизненного лечения с детского возраста [19]. Менее чем 40-летний опыт применения статинов свидетельствует о том, что у пациентов с СГХС они не только снижают риск развития ССЗ и их осложнений [20], но и за счет замедления развития атеросклероза их применение экономически эффективно [21].

При проведении фармакотерапии экономически наиболее эффективны не только снижение уровня ХС в крови на фоне статинов [22], но и контроль АД [23]. Важно отметить, что на практике значительная часть пациентов, принимающих гиполипидемические или антигипертензивные препараты, не принимают их адекватно или в дозе, необходимой для достижения своих терапевтических целей [24, 25] с клиническими и экономическими последствиями [26]. Меры, направленные на улучшение приверженности к лечению, являются экономически наиболее выгодными [27, 28]. Неслучайно среди опытных практических врачей бытует мнение, что если пациент страдает АССЗ и принимает медикаменты, но при этом не соблюдает и нарушает дозовый режим и кратность их приема, то это «пассивный суицид». В то же время, если пациент имеет АССЗ и не принимает лекарства, назначенные врачом, то это уже более серьезно и именуется «активным незавершенным суицидом».

Было высказано предположение о том, что предписание всей популяции старше 55 лет одной таблетки, содержащей комбинацию СС препаратов (поли-) может предотвратить 80% ССЗ [29] и быть экономически эффективным [30]. Часть экономической эффективности составной таблетки связана с улучшением приверженности к лечению. При этом следует определить, какая комбинация препаратов, их дозировка являются наиболее экономически выгодными и для какой субпопуляции пациентов она предназначена. Это необходимо для оценки эффективности профилактики и лечения [31]. По результатам экономического моделирования систем здравоохранения доказана существенная экономия средств при выявлении и соответствующем адекватном лечении лиц с СГХС [16]. В случае диагностики мутации, являющейся причиной развития данного состояния, отмечается высокая экономическая эффективность каскадного скрининга родственников с проведением генетических анализов, поскольку мутация наследуется приблизительно в 50% случаев. При проведении каскадного генетического скрининга и интенсивной липидкорректирующей фармакотерапии статинами пациентов, страдающих СГХС, затраты на приобретенный год жизни составляют от 3000 до 4000 евро (что выгодно отличает его от маммографии как метода скрининга рака молочной железы) [32].

## ■ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ PCSK9

Опираясь на большой массив данных доказательной медицины, установлено, что у пациентов с СГХС основным ФР и терапевтической мишенью является ХС ЛНП, требующий проведения более интенсивного и/или более раннего лечения. Уменьшение как сердечно-сосудистой, так и общей смертности пропорционально степени его снижения. Так, на каждый 1 ммоль/л снижения уровня ХС ЛНП 5-летняя сердечно-сосудистая смертность уменьшается на 22%, а общая – на 12% [33]. Однако у большинства лиц с СГХС использованием доступных методов лечения довольно сложно достичь целевых показателей уровня ХС ЛНП [34, 35]. Так, если ХС ЛНП >5,0 ммоль/л, то у пациентов высокого и очень высокого риска в ряде случаев добиться его целевого уровня с помощью высокоинтенсивной фармакотерапии статинами и комбинированной фармакотерапии с эзетимибом невозможно. В то же время у лиц с СГХС обязательным условием снижения совокупного прижизненного риска развития осложнений является достижение и перманентный контроль целевого уровня ХС ЛНП в динамике с учетом степени риска пациента [36]. В связи с тем что монотерапия статинами зачастую оказывается недостаточно эффективной для решения этой задачи, особую роль при СГХС приобретают принципиально новые стратегии комбинированной фармакотерапии. Они отличаются хорошей переносимостью и используются либо в дополнение к статинам, либо в виде монотерапии (в случае непереносимости статинов). Учитывая наследственный характер заболевания, пожизненную экспозицию и накопление бремени патогенного влияния высокого

уровня ХС ЛНП, для пациентов с СГХС за последнее десятилетие разработаны новые инновационные подходы к коррекции ГХС. При этом, несмотря на использование перманентной и интенсивной комплексной гиполипидемической терапии с применением более дорогостоящих препаратов, это является экономически целесообразным и эффективным [16]. В последнее десятилетие появились новые классы высокоэффективных препаратов, способствующих снижению ХС ЛНП и Лп(а). Например, лекарственные средства, воздействующие на PCSK9, антисмысловые олигонуклеотиды, влияющие на АРОВ, ингибиторы микросомального белка транспорта триглицеридов, а также ингибиторы белка транспорта холестерина эфиров. Получены убедительные данные о том, что добавление препаратов этих классов к терапии статинами в максимально переносимых дозах приводит к дополнительному снижению риска крупных сердечно-сосудистых событий у пациентов СГХС с АССЗ [37, 38].

В настоящее время разработан современный алгоритм принятия решения о назначении ингибиторов PCSK9 у пациентов с СГХС и АССЗ. В исследовании ODYSSEY OUTCOMES впервые в истории изучения липидснижающих препаратов было показано, что терапия ингибитором PCSK9 алирокумабом (препаратом, не относящимся к классу статинов) была ассоциирована со снижением показателя общей смертности [38]. При этом важной особенностью ингибиторов PCSK9 является то, что, обладая высокой эффективностью в отношении снижения атерогенных фракций липопротеинов и доказанным влиянием на сердечно-сосудистые исходы, препараты этого класса имеют минимум межлекарственных взаимодействий и отличаются хорошим профилем безопасности, сопоставимым с плацебо [37].

Разработаны четкий алгоритм и модель принятия решения о дополнительном назначении ингибиторов PCSK9 пациентам с АССЗ, которые получают максимально переносимые дозы статинов, при следующих условиях:

- уровень ХС ЛНП >3,6 ммоль/л;
- уровень ХС ЛНП >2,6 ммоль/л + дополнительные факторы, повышающие степень риска (СГХС; сахарный диабет с поражением органов-мишеней (например, протеинурия) или другими большими ФР, такими как АГ);
- тяжелые и/или распространенные формы атеросклероза (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) [39].

Большинство экспертов сходятся во мнении, что основные преимущества от терапии ингибиторами PCSK9 могут получить пациенты из групп экстремально высокого сердечно-сосудистого риска. Это подтверждается результатами недавних дополнительных анализов исследований FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES [38, 40]. С клинической точки зрения следует особо

выделить 2 группы пациентов: с недавним (менее 1 года) ОКС, не достигших целевых уровней холестерина ХС ЛНП и его контроля, несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами в максимально переносимых дозах, и пациентов с СД и АССЗ.

Как отмечают эксперты Рабочей группы Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза (ESC/EAS) в рекомендациях по применению ингибиторов PCSK9 у пациентов с АССЗ и СГХС (2017), назначение ингибиторов PCSK9 следует рассматривать у 3 категорий пациентов [39]. Прежде всего, у больных с подтвержденными АССЗ (ИМ, ишемический инсульт, периферический атеросклероз) и существенно повышенным уровнем ХС ЛНП, несмотря на терапию статинами в максимально переносимых дозах ± эзетимиб. У пациентов с АССЗ, которые не переносят необходимые для достижения цели дозы как минимум 3 статинов и как следствие имеют повышенный уровень ХС ЛНП. И наконец, у больных с СГХС, 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.

Как указано в рекомендациях ESC/EAS (2016), у пациентов, перенесших ОКС, следует добиваться целевых значений ХС ЛНП <1,8 ммоль/л [9]. В то же время, как отмечено в Российских рекомендациях 2017 г., целевой уровень ХС ЛНП должен быть <1,5 ммоль/л [41]. Однако, как показал анализ исследования PROVE IT, только 2/3 пациентов, получающих 80 мг аторвастатина, достигают уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л к 4 месяцу терапии [42]. Установлено, что только 10% пациентов, поступающих в стационары в связи с ОКС, имеют уровень ХС ЛНП >5 ммоль/л [43]. 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 СГХС является независимым ФР, определяющим неблагоприятный прогноз у пациентов, перенесших ОКС [44]. Другой причиной недостижения целевых уровней ХС ЛНП является непереносимость статинов, распространенность которой среди пациентов, перенесших ИМ, может варьировать от 1,6 до 10,7% [45]. 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 50% в сравнении пациентами, имеющими высокую приверженность к терапии [45].

В исследовании ODYSSEY OUTCOMES использовали подход с достижением и поддержанием целевого уровня ХС ЛНП 0,39–1,3 ммоль/л. Это стало возможно благодаря применению 2 доз алирокумаба (75 и 150 мг) и использованию алгоритмов как повышения дозы, так и ее снижения, вплоть до слепого 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 [46]. Таким образом, пациенты с недавним ОКС (менее 1 года в анамнезе) и значительно повышенным уровнем ХС ЛНП (>2,6 ммоль/л), несмотря на терапию максимально переносимыми дозами статинов, могут получить наибольшие преимущества в снижении развития ССЗ и смертности от терапии ингибиторами PCSK9. По данным отечественного фармакоэкономического исследования [47], 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).

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 ФР, повышающих степень риска (например, СГХС), а также лиц с СД в сочетании с АССЗ. 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. При недостижении целевых показателей ХС ЛНП на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов ± эзетимиб и при наличии признаков прогрессирования атеросклероза (повторные сердечно-сосудистые события в течение 5 лет после первичного сердечно-сосудистого события), несмотря на достижение целей липидснижающей 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 риска развития ССЗ и смертности, необходимы дальнейшие меры для улучшения обеспечения препаратами данной группы пациентов, имеющих показания для подобной терапии.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика и лечение СГХС с применением современных высокоэффективных, но достаточно трудоемких и затратных технологий при ранней диагностике заболевания способствуют предупреждению, замедлению, остановке прогрессирования, а иногда и регрессу развития атеросклеротического процесса с поражением сердечно-сосудистой системы. Такая стратегия и тактика ведут к снижению риска развития ИБС и ее осложнений и в конечном итоге являются экономически целесообразными и фармакоэкономически эффективными за счет снижения экспозиции экстремально высокого уровня ХС ЛНП, уменьшения кумулятивного бремени заболевания, снижения смертности и увеличения продолжительности жизни пациентов. ■

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vuorio A, Doherty KF, Humphries SE et al. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia – trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? *Atherosclerosis*. 2013;226:315–20.
2. Mc Crindle BW. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23:525–31.
3. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009;50:172–177.
4. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478–90a.
5. Кухарчук В.В., Малышев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. *Кардиология*. 2009;1:76–83. [Kukharchuk VV, Malyshev PP, Meshkov AN. Familial hypercholesterolemia: modern aspects of diagnosis, prevention and therapy. *Kardiologiya*. 2009;1:76–83. (In Russ.)].
6. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Paola Lombardi M et al. Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2000;149(2):421–5.
7. Toth PP Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int. J. Clin. Pract*. 2008;62(8):1246–1254.
8. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А. и др. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;4:21–9. [Ezhov MV, Sergienko IV, Rozhkova TA et al. Russian recommendations for the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2016;4:21–9. (In Russ.)].
9. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058.
10. Marks D, Thorogood M, Neil HAW, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2003;168:1–14.
11. Familial hypercholesterolemia: report of a WHO consultation. Paris: World Health Organisation; 1997.
12. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol*. 2004;160(5):421–9.
13. Plans-Rubio P. The cost effectiveness of statin therapies in Spain in 2010, after the introduction of generics and reference prices. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10:369–382.
14. Гиляревский С.Р., Орлов В.А. Использование анализа эффективности лечения для принятия клинического решения в кардиологии. *Кардиология*. 1997;9:70–80. [Gilyarevsky SR, Orlov VA. Use of treatment efficacy analysis for clinical decision making in cardiology. *Kardiologiya*. 1997;9:70–80. (In Russ.)].
15. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). Под ред. проф. П.А. Воробьева. М., 2000. [Economic evaluation of the effectiveness of drug therapy (pharmaco-economic analysis). Ed. Prof. Vorobyev PA. M., 2000. (In Russ.)].
16. Marks D, Wonderling D, Thorogood M et al. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolemia. *BMJ*. 2002;324:1303.
17. Nherera L, Calvert NW, Demott K et al. Cost-effectiveness analysis of the use of a high-intensity statin compared to a low-intensity statin in the management of patients with familial hypercholesterolemia. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:529–536.
18. Nherera LM. Saving lives, saving families: the health, social and economic advantages of detecting and treating familial hypercholesterolemia (FH). Economics Chapter: Estimating the benefits from treatment and increasing the implementation of cascading screening. URL: [http://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/HUK\\_HealthEconomics\\_FINAL2012\\_2702.pdf](http://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/HUK_HealthEconomics_FINAL2012_2702.pdf)
19. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K et al. Paediatric screening for hypercholesterolemia in Europe. *Arch Dis Child*. 2012;97:272–276. doi: 10.1136/archdischild-2011-300081
20. Elis A, Zhou R, Stein EA. Effect of lipid-lowering treatment on natural history of heterozygous familial hypercholesterolemia in past three decades. *Am J Cardiol*. 2011;108:223–6.
21. Ademi Z, Watts GF, Juniper A, Liew D. A systematic review of economic evaluations of the detection and treatment of familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol*. 2013;167:2391–6.
22. McConnachie A, Walker A, Robertson M et al. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J*. 2014;35:290–298.
23. Stevanovic J, O'Prinsen AC, Verheggen BG et al. Economic evaluation of primary prevention of cardiovascular diseases in mild hypertension: a scenario analysis for the Netherlands. *Clin Ther*. 2014;36:368–384.e5.
24. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J*. 2011;32:2143–2152.
25. Kotseva K, Wood D, De Backer G et al. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:530–540.
26. Cherry SB, Benner JS, Hussein MA et al. The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients. *Value Health*. 2009;12:489–497.
27. Corrao G, Scotti L, Zambon A et al. Cost-effectiveness of enhancing adherence to therapy with statins in the setting of primary cardiovascular prevention. Evidence from an empirical approach based on administrative databases. *Atherosclerosis*. 2011;217:479–485.
28. Dragomir A, Cote R, Roy L et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care*. 2010;48:418–425.
29. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326:1419.
30. Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2006;368:679–686.
31. Van Gils PF, Over EA, Hamberg-van Reenen HH et al. The polypill in the primary prevention of cardiovascular disease: cost-effectiveness in the Dutch population. *BMJ Open*. 2011;1:e000363.
32. Nherera L, Marks D, Minhas R et al. Probabilistic cost-effectiveness analysis of cascade screening for familial hypercholesterolemia using alternative diagnostic and identification strategies. *Heart*. 2011;97:1175–118.
33. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–1681.
34. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N et al. Familial hypercholesterolemia: a model of care for Australasia. *Atherosclerosis*. 2011;12:221–263.
35. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*. 2010;Mar;209(1):189–94. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.014
36. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009;50:172–177.
37. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst*. 2017;4:CD011748. doi: 10.1002/14651858.CD011748.pub2
38. 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).
39. Landmesser U, Chapman MJ et al. Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolemia. *Eur. Heart J*. 2018;39(14):1131–1143. doi: 10.1093/eurheartj/ehx549

40. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD 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;5:941–950.
41. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017;3:5–22. [Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent atherosclerosis. Russian recommendations, VI revision. *Atherosclerosis i dislipidemii.* 2017;3:5–22. (In Russ.)].
42. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA 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):1411–1416.  
doi: 10.1016/j.jacc.2005.04.064
43. Ежов М.В., Лазарева Н.В., Сагайдак О.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;1:47–57. [Ezhov MV, Lazareva NV, Sagaydak OV 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). *Atherosclerosis i dislipidemii.* 2018;1:47–57. (In Russ.)].
44. Rallidis LS, Triantafyllis AS, Tsirebolos G 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.  
doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.023
45. Serban M.C. Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;69(11):1386–1395.  
doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.03
46. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG 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.  
doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.028
47. 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):90–96. [Zyryanov SK, Dyakov IN. Inferred economic effect of the use of alirocumab in patients with hypercholesterolemia and high cardiovascular risk. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2018;27(1):90–96. (In Russ.)].

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Фатенков О.В.** – д.м.н.,  
доцент, заведующий кафедрой  
факультетской терапии СамГМУ.  
E-mail: kdmc@mail.ru  
ORCID 0000-0002-4928-5989

**Панишева Я.А.** – врач-терапевт  
клиники факультетской терапии СамГМУ.  
E-mail: jana.panisheva@mail.ru

**Галкина М.А.** – ассистент кафедры  
факультетской терапии СамГМУ.  
E-mail: mkmk1977@mail.ru  
ORCID 0000-0002-9316-4957

**Сытдыков И.Х.** – старший  
лаборант кафедры факультетской  
терапии СамГМУ.  
E-mail: vampirecool@rambler.ru  
ORCID 0000-0003-0775-5740

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Fatenkov OV** – PhD, Associate  
Professor, Head of the Faculty  
Therapy Department of SamSMU.  
E-mail: kdmc@mail.ru  
ORCID 0000-0002-4928-5989

**Panisheva YaA** – general  
practitioner in Clinics of SamSMU.  
E-mail: jana.panisheva@mail.ru

**Galkina MA** – teaching assistant  
of the Faculty Therapy Department  
of SamSMU.  
E-mail: mkmk1977@mail.ru  
ORCID 0000-0002-9316-4957

**Sytdykov IKh** – senior laboratorian  
of the Faculty Therapy Department  
of SamSMU.  
E-mail: vampirecool@rambler.ru  
ORCID 0000-0003-0775-5740

#### Автор для переписки

**Фатенков Олег Вениаминович**  
Адрес: ул. Чапаевская, 89,  
г. Самара, Россия, 443099.  
E-mail: kdmc@mail.ru  
Тел.: +7 (905) 017 10 16.

#### Corresponding Author

**Fatenkov Oleg Veniaminovich**  
Address: 89 Chapaevskaya st.,  
Samara, Russia, 443099.  
E-mail: kdmc@mail.ru  
Tel.: +7 (905) 017 10 16.