

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова»

УТВЕРЖДЕНО
Решением Ученого совета
ФГБУ «НМИЦ кардиологии
им. ак. Е.И. Чазова»
Минздрава России
«22» августа 2024 г.

И.В. Сергиенко, Н.С. Курочкина, Ю.А. Прус, Д.Н. Нозадзе,
А.А. Аншелес, М.В. Ежов, М.Ю. Зубарева

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Учебное пособие

Москва, 2024

ISBN 978-5-93856-824-2

УДК 616.1

ББК 53.0

С 32

Организация-разработчик – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (генеральный директор – академик РАН, профессор С.А. Бойцов)

Гиполипидемическая терапия. Учебное пособие / И.В. Сергиенко, Н.С. Курочкина, Ю.А. Прус, Д.Н. Нозадзе, А.А. Аншелес, М.В. Ежов, М.Ю. Зубарева. М.: ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, 2024. – 48 с. ISBN 978-5-93856-824-2

В учебном пособии в удобной форме представлены данные о таких гиполипидемических препаратах, как статины, эзетимиб, алирокумаб, эволокумаб, инклисиран, бемпедоевая кислота, фибраты, омега-3-ПНЖК. Описаны менее часто используемые гиполипидемические препараты и перспективные разработки в этой области. Демонстрируется взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний с атеросклерозом и рассматриваются пути влияния на патогенез данных заболеваний. Изложены основные принципы гипохолестериновой терапии и лечения гипертриглицеридемии. Даны разъяснения по использованию гиполипидемической терапии в реальной клинической практике. Рассмотрены категории сердечно-сосудистого риска и целевые уровни ХС ЛНП для каждой категории. Представлены данные по тактике назначения гиполипидемической терапии, режимам дозирования, стратегии лечения, безопасности и преодоления статинофобии.

Содержание учебного пособия соответствует содержанию основной профессиональной образовательной программы высшего образования (программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре) и дополнительной профессиональной программы профессиональной переподготовки по специальностям 31.08.36 «Кардиология», 31.08.49 «Терапия», 31.08.08 «Радиология», 31.08.53 «Эндокринология». Учебное пособие разработано и подготовлено сотрудниками ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в соответствии с системой стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Учебное пособие предназначено для кардиологов, терапевтов, радиологов, эндокринологов, а также слушателей циклов повышения квалификации врачей по данным специальностям.

Рубрикация по МКБ-10: Класс IX. Болезни системы кровообращения.

Рецензенты:

Концевая А.В. – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и аналитической работе ФГБЦ НМИЦ Терапии и профилактической медицины Минздрава России.

Жиров И.В. – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ "НМИЦ кардиологии им Ак. Е.И. Чазова" Минздрава России.



9 785938 568242 >

© ФГБУ «НМИЦ кардиологии
им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, 2024

Авторы:

Сергиенко Игорь Владимирович

Д.м.н., профессор кафедры кардиологии с курсом интервенционных методов лечения, руководитель лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, директор Национального общества по изучению атеросклероза

Курочкина Наталья Сергеевна

К.м.н., н.с. лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Прус Юлия Андреевна

К.м.н., н.с. лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Нозадзе Диана Нодариевна

К.м.н., н.с. лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Аншелес Алексей Аркадьевич

Д.м.н., доцент, в.н.с. отдела радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Ежов Марат Владиславович

Д.м.н., профессор кафедры кардиологии с курсом интервенционных методов лечения, руководитель лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, президент Национального общества по изучению атеросклероза

Зубарева Марина Юрьевна

К.м.н., с.н.с. лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Оглавление

Список сокращений	5
Актуальность проблемы	6
Классификация гиполипидемических препаратов	7
Статины	8
История создания статинов	8
Современная позиция статинов	11
Эффективность статинов	15
Осложнения при терапии статинами	16
Преодоление статинофобии	17
Ингибитор абсорбции холестерина (эзетимиб)	19
Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (иPCSK9)	20
Моноклональные антитела (алирокумаб, эволокумаб)	20
Препарат малоинтерферирующей РНК (инклизипан)	21
Бемпедоевая кислота	22
Гиполипидемический эффект препаратов и их комбинаций	24
Фибраты	25
Омега-3 ПНЖК	26
Препараты, используемые при редких формах нарушения липидного обмена	27
Перспективные гиполипидемические препараты	28
Ингибирование CETP	29
Ингибирование ApoCIII/ FGF	29
Ингибирование ANGPTL3	30
Воздействие на липопротеид (а)	30
Принципы применения гиполипидемической терапии в клинической практике	31
Категории сердечно-сосудистого риска	31
Целевые уровни показателей липидного профиля	33
Основные принципы гипохолестериновой терапии	33
Основные принципы лечения гипертриглицеридемии	34
Лабораторный контроль	35
Инструментальный контроль	36
Заключение	37
Тестовые задания для усвоения материала	38
Список литературы	41

Список сокращений

СЕРТ	Белок, переносящий эфиры холестерина
НbA1c	Гликированный гемоглобин
PCSK9	Пропротейн-субтилин/кексин подобная конвертаза 9 типа
АД	Артериальное давление
АЛТ	Аланин-аминотрансфераза
Апо	Аполипопротеид
АСБ	Атеросклеротическая бляшка
АССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза
АСТ	Аспартат-аминотрансфераза
БАД	Биологически активная добавка
ВГН	Верхняя граница нормы
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
вчСРБ	Высокочувствительный С-реактивный белок
ДЛП	Дислипидемия
иPCSK9	Ингибитор пропротейн-субтилин/кексин подобной конвертазы 9 типа
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИМ	Инфаркт миокарда
КФК	Креатинфосфокиназа
КШ	Коронарное шунтирование
ЛОНП	Липопротеиды очень низкой плотности
Лп(а)	Липопротеид а-малое
ЛПЛ	Липопротеид-липаза
МТР	Микросомальный белок – переносчик ТГ
ОКС	Острый коронарный синдром
ОХС	Общий холестерин
ОЭКТ	Однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПНЖК	Полиненасыщенные жирные кислоты
РНК	Рибонуклеиновая кислота
PPAR α	Альфа-рецепторы, активируемые активатором пероксисом
РФ	Российская Федерация
САМС	Статин-ассоциированные мышечные симптомы
СГХС	Семейная гиперхолестеринемия
СД	Сахарный диабет
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
СРБ	С-реактивный белок
СС	Сердечно-сосудистый
ССЗ	Сердечно-сосудистое заболевание
ССО	Сердечно-сосудистые осложнения
ССС	Сердечно-сосудистая смертность
ТГ	Триглицериды
ФР	Фактор риска
ХБП	Хроническая болезнь почек
ХС ЛВП	Холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛНП	Холестерин липопротеидов низкой плотности
ЧКВ	Чрескожное коронарное вмешательство

Актуальность проблемы

Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза и, в первую очередь, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается главной причиной смерти во всех развитых странах. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) намного опережает смертность от инфекционных и онкологических болезней. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2012 г. от ССЗ во всем мире умерло 17,5 млн человек, что составило 31% от всей мировой смертности [1]. Из этого числа 7,4 млн (42%) умерли от ИБС, 6,7 млн (38%) – от инсульта. По подсчетам ВОЗ, к 2030 г. от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно будут умирать около 23,6 млн человек. Распространенность ИБС по состоянию на 2013 г. у лиц 45–64 лет составляла 5–7% – у женщин, 4–7% – у мужчин, у лиц 65–84 лет – 10–12% у женщин, 12–14% – у мужчин [2]. Распространенность ИБС у мужчин и женщин после 45 лет значительно не различается, поэтому в этой возрастной группе риск развития сердечно-сосудистых осложнений у мужчин и женщин одинаков [3-7]. Ежегодная общая смертность населения составляет, по разным данным, 1,2–2,4%, при этом сердечно-сосудистая смертность (ССС) – 0,6–1,4%, частота нефатального ИМ – от 0,6 (по данным исследования RITA-2) до 2,7% (по данным COURAGE) [2, 8-14]. При этом у больных очень высокого риска ежегодная смертность увеличивается до 3,8%, в то время как у больных с гемодинамически незначимым атеросклерозом коронарных артерий смертность находится на уровне 0,63% (данные регистра REACH) [15].

Из 16 млн случаев смерти от неинфекционных заболеваний в мире в 2012 г. у лиц в возрасте до 70 лет, 82% случаев пришлось на долю стран с низким и средним уровнем дохода, в которые входит и РФ. ССЗ – ведущая причина смерти населения в РФ, с вкладом в общую смертность 57% [16]. ССЗ – также наиболее частая причина госпитализаций и потерь трудоспособности населения РФ. Экономический ущерб от ССЗ в РФ составляет порядка 3% внутреннего валового продукта страны [17]. Кривая смертности от ССЗ в РФ имеет волнообразную форму – с 1991 по 1994 г. она возрастала с 621 до 836 случаев на 100 тыс. населения, затем отмечался спад до 747 случаев в 1998 г., после чего смертность снова возрастала до 927 случаев в 2003 г. С этого момента и по настоящее время отмечается относительно устойчивая тенденция к снижению смертности от ССЗ, которая в 2013 г. составила 698,1 случая, в 2014 г. – 653,7 случая на 100 тыс. населения [16]. Однако эти показатели по-прежнему являются одними из самых высоких в мире, превышая аналогичные значения в развитых странах в 4–6 раз [18]. Тревожным фактором является сохранение чрезвычайно высокой доли лиц трудоспособного возраста в статистике смертности от ССЗ в РФ. При этом основной вклад в смертность лиц трудоспособного возраста (78% в 2013 г.) вносят мужчины. Ожидаемая продолжительность жизни мужчин, несмотря на ее постепенный рост, остается крайне низкой (65 лет в 2013 г.). Такую статистику можно трактовать как «сверхсмертность» лиц трудоспособного возраста [19].

Причиной данных заболеваний является атеросклероз, который, согласно проекту Российских рекомендаций по ИБС 2024 г. в 95% обуславливает как возникновение ИБС, так и развитие острого коронарного синдрома (ОКС) [20]. Генез атеросклероза многокомпонентен,

однако основополагающие факторы его развития – дислипидемия (ДЛП), воспаление и повреждение эндотелия. Поэтому борьба с атеросклерозом должна включать нивелирование этих трёх составляющих. Однако попытки воздействия на факторы воспаления с использованием медикаментозных препаратов (канакинумаб, колхицин и т.д.) пока не увенчались успехом. Также нет медикаментозных препаратов, влияющих на повреждение эндотелия. Основными препаратами, доказавшими свою эффективность в остановке прогрессирования атеросклероза и в стабилизации атеросклеротических бляшек (АСБ) являются гиполипидемические препараты [21, 22].

Следует отметить, что борьба с атеросклерозом помимо медикаментозной терапии обязательна должна включать в себя борьбу с такими модифицируемыми факторами риска, как курение, артериальная гипертензия, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, нарушение диеты, гиподинамия, стресс. Подробная стратегия борьбы с данными факторами изложена нами ранее [22]. В настоящем учебном пособии будет рассмотрена только современная медикаментозная гиполипидемическая терапия.

Гиполипидемические препараты можно условно разделить на 2 группы – снижающие уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), общего холестерина (ОХС) и снижающие уровень триглицеридов (ТГ). Условность этого деления связана с тем, что все указанные препараты оказывают влияние на большинство компонентов как проатерогенного, так и антиатерогенного профиля.

Классификация гиполипидемических препаратов

Препараты, воздействующие в основном на ХС ЛНП и ОХС

- I. Статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) – частично блокируют синтез холестерина. В настоящее время имеются только препараты для перорального введения.
- II. Эзетимиб (ингибитор белка Ниманн-Пика С111) – частично блокирует всасывание холестерина. В настоящее время имеются только препараты для перорального введения.
- III. Ингибиторы пропротеин-субтилин/кексин подобной конвертазы 9 типа (иPCSK9) – блокируют пропротеин, который разрушает рецепторы ЛНП. Таким образом, иPCSK9 восстанавливают плотность рецепторов на поверхности гепатоцитов, что приводит к удалению ХС ЛНП из кровотока. В настоящее время имеются только препараты для парентерального введения.
- IV. Бемпедоевая кислота (ингибитор АТФ-цитрат-лиазы) – частично блокирует синтез холестерина на более раннем этапе, чем статины. В настоящее время имеются только препараты для перорального введения. Бемпедоевая кислота не внесена в Российские рекомендации по ДЛП 2024 года, так как на момент их выхода препарат еще не зарегистрирован в РФ [22].

Препараты, воздействующие в основном на триглицериды

- I. Фибраты (в РФ разрешён к применению только фенофибрат) – активаторы альфа-рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором (PPAR α)
- II. Омега 3-ПНЖК (полиненасыщенные жирные кислоты).

Следует отметить, что все указанные препараты совместимы. Более того, у пациентов очень высокого/экстремального риска рекомендуется сразу начинать терапию с комбинации статин+эзетимиб, при этом к данной терапии достаточно часто требуется добавить иPCSK9.

Отдельно будут рассмотрены препараты, которые используются при редких формах нарушения липидного обмена – ломитапид, мипомерсен, анацетрапид, воланесорсен. Также отдельно будут рассмотрены некоторые перспективные препараты, влияющие на белок, переносящий эфиры холестерина (СЕРТ), на ангиопоэтин-подобный протеин, на апоСII, апоСIII. Однако на данный момент они проходят 2-3 фазы клинических исследований и включение их в клиническую практику будет выполнено на основании результатов данных исследований. Также среди перспективных следует выделить препараты, воздействующие на липопротеид (а) (Лп(а)), а именно пелакарсен. В 2025-2026 гг. ожидается регистрация данного препарата в РФ.

Статины

Основными гиполипидемическими препаратами, которые используются наиболее широко в клинической практике, являются статины. Они позволяют снизить уровень ХС ЛНП до 53% даже в монотерапии и обладают плеiotропными эффектами (снижают уровень факторов воспаления и восстанавливают функцию эндотелия) [22]. В связи с этим целесообразно кратко рассмотреть историю создания статинов.

История создания статинов

Интерес к использованию препаратов, снижающих уровень холестерина, возник ещё до появления доказательств связи его уровня с риском развития ССЗ, в частности – ИБС. Началом использования препаратов, снижающих холестерин крови можно считать 1962 год. В клинической практике имелся небольшой выбор препаратов, причём их эффективность и безопасность требовала подтверждения. В то время, не было найдено препаратов, которые достоверно снижали бы уровень холестерина, а идея создания препарата, блокирующего синтез холестерина при пожизненном назначении, казалась недостижимой. Скептики отмечали, что холестерин необходим для строительства клеточных мембран, для синтеза стероидных гормонов и желчных кислот. Соответственно, предполагалось, что изменение этих важных процессов может вызвать неблагоприятные побочные эффекты. Высказывались предположения, что невозможно точно титровать дозу препаратов и, следовательно, данные препараты могут нарушить структуру и функцию клеточных мембран, если синтез липопротеинов будет подавлен.

Такова была суть высказываний, сделанных в 1950 гг. Jean Cottet во Франции, а также Fredrickson и Steinberg в США. Первой попыткой создать липидснижающий препарат был синтез альфа-фенилмасляной кислоты. Было показано, что эта кислота эффективно замедляла скорость включения ацетата в холестерин, однако, при исследовании данного препарата *in vivo*, оказалось, что синтез холестерина не нарушается. Это происходило потому, что альфа-фенилмасляная кислота подавляла активацию свободного ацетата в ацетил-коэнзим А, но не влияла на последующие этапы синтеза холестерина. В действительности, активация ацетата незначительна в последующем биосинтезе холестерина, что часто упускают из вида. При всасывании основных компонентов пищи (жирные кислоты, углеводороды, аминокислоты) происходит выработка коэнзима А, а не свободного ацетата. Ацетил-коэнзим-А, каким бы путём он ни был синтезирован, может служить начальной точкой в синтезе холестерина, без предварительного сведения к свободному ацетату. Поэтому ингибирование превращения ацетата в ацетил-коэнзим А не приведёт к нарушению синтеза холестерина. Заявления J. Cottet о снижении уровня холестерина путём ингибирования синтеза ацетил-коэнзима А не нашло подтверждения в экспериментальных и клинических исследованиях.

Steinberg и Fredrickson, которые развили предположения Tomkins, Sheppard, Chaikoff, подтвердили, что дельта-4-холестенон, являющийся сходным по структуре с холестерином, мог подавить синтез холестерина. Были начаты исследования возможности использования дельта-4-холестенона для снижения уровня холестерина в крови. Но данное вещество само по себе вызывало токсические побочные эффекты, путём аккумуляции холестанола, что не позволило использовать его в клинической практике. Таким образом, эти ранние попытки не привели к успеху, однако, они показали, что блокирование синтеза холестерина может быть осуществлено фармакологически.

В 1971 г. доктор Akira Endo, работавший в Токио, предположил, что питательная среда, на которой растут грибы (для получения пенициллина лучшего качества), должно быть также содержит естественные ингибиторы синтеза холестерина. В то время не было прямых доказательств в поддержку этого утверждения, но Endo говорил, что некоторые микроорганизмы производят такие соединения как оружие в борьбе с другими микробами, которым для роста необходимы липиды или другие изопреноиды. Следует отметить, что Endo заинтересовался метаболизмом холестерина по крайней мере в 1965 г. Endo со своим коллегой в компании Sankyo доктором Masao Kuroda начали исследовать способность секрета грибов подавлять синтез меченного ацетатом холестерина в клеточной культуре. Исследование оказалось простым, коротким и дешёвым и было начато в 1971 г. Неделя за неделей, месяц за месяцем они терпеливо вносили холестерин в культуру грибов, но результаты были удручающе неопределёнными. После двух лет работы и проведения около 6000 тестов они пришли к существенному прогрессу. Среда культуры *Penicillium citrinum* содержала мощный ингибитор синтеза холестерина, который был выделен и назван ML236B. Они показали, что соединение ингибирует включение ацетата, но не при превращении мевалоната в холестерин. Было выяснено, что молекула ML236B включает домен гомолога к гидроксиметилглутарату и предположительно с его помощью связывается с редуктазой.

Теперь Sankyo имела специфичный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Но оставалась неясной его эффективность и переносимость *in vivo*. Свой первый тест Endo провёл на крысах, используя малые дозы, по-видимому, из-за ограниченного количества препарата. Первые результаты были обнадеживающими, однако по мере использования повторных дозы в течение более длительного времени, закономерности влияния на уровень холестерина крови выявлено не было. Тем не менее, Endo и его коллеги не сдались, продолжив исследования на собаках, и получили совсем другие результаты – значительное и последовательное снижение уровня холестерина плазмы крови. Также было показано, что препарат работает на кроликах, курицах и обезьянах. При ретроспективном анализе была установлена причина отсутствия эффекта у крыс. На самом деле препарат подавлял синтез холестерина у крыс так же эффективно, как и у других видов животных, хотя и происходило компенсаторное повышение энзимов редуктазы. Однако уровень ХС ЛНП у крыс очень низок, большинство холестерина плазмы находится в составе ЛВП. Поэтому, несмотря на значительное снижение ХС ЛНП под действием препарата, общий уровень холестерина (который и учитывался в ранних работах) существенно не менялся. Сначала результаты этих исследований не привлекли особого внимания. Частично это можно объяснить поражением, которое ранее потерпел трипаранол, поэтому появление в 1970-х гг. нового ингибитора синтеза холестерина не вызвало большого энтузиазма в фармацевтической индустрии.

В 1977 г Endo представил доклад в Филадельфии на симпозиуме, посвящённом лекарствам, влияющим на обмен липидов (Drugs Affecting Lipid Metabolism), куда приехали представители всех ведущих фармацевтических компаний. К удивлению, его выступление не вызвало интереса. Однако впечатляющие возможности не были упущены. Менее чем через месяц от первой публикации Michael S. Brown и Joseph L. Goldstein из University of Texas Southwestern Medical School обратились к Endo с просьбой предоставить образец препарата для использования в идущих исследованиях по регуляции биосинтеза холестерина. Endo выслал образец и они пригласили его посетить Даллас после собрания в Филадельфии. Они сравнили результаты своих исследований, независимо проведённых в Токио и Далласе, выявили сопоставимость и совместно опубликовали их в статье в журнале *Biological Chemistry (Journal of Biological Chemistry)*. В этой статье впервые описывалось сильное увеличение количества энзимов редуктазы, включённых в клетки при терапии статинами. Т.к. статины являются конкурентными ингибиторами, их действие выражено при достаточной концентрации препарата внутри интактных клеток и сильно снижается при гомогенизации ткани и разведении цитоплазмы, что необходимо для измерения активности энзимов. Это было установлено при изучении фибробластов человека и позднее – гепатоцитов. Через несколько лет лаборатория Goldstein/Brown показала, что такая значительная гиперпродукция клеткой белка редуктазы происходит из-за попытки клеткой обойти ингибирующее действие статинов, сопровождается резким нарастанием эндоплазматического ретикулума. В результате клетки выглядели атипично, но это не были опухолевые клетки. Данное обстоятельство при ретроспективном исследовании могло стать причиной неверного патологоанатомического заключения о канцерогенных свойствах высоких доз статинов.

Современная позиция статинов

Статины конкурентно ингибируют ГМГ-КоА-редуктазу, ключевой фермент синтеза холестерина на этапе превращения ацетил-КоА в мевалоновую кислоту. Блокирование синтеза ХС на раннем этапе не вызывает накопления промежуточных метаболитов в этой многоступенчатой реакции, что во многом объясняет отсутствие токсических проявлений при терапии статинами. Помимо использования у пациентов с АССЗ, статины – наиболее обоснованный выбор при проведении гиполипидемической терапии у больных СД 2. Эти препараты по результатам множества многоцентровых исследований доказали высокую эффективность не только в коррекции дислипидемий, но и значимом снижении риска ССО у этой категории больных. В России зарегистрированы следующие статины: ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин, питавастатин [21, 23]. В современной клинической практике используют три последних из вышеперечисленных препаратов.

Ловастатин

Ловастатин является продуктом ферментации грибов *Aspergillus terreus* и первым из статинов, одобренным американским разрешительным комитетом по пищевым и лекарственным продуктам (FDA) в 1987 г. В рандомизированном клиническом исследовании AF/Tex CAPS по первичной профилактике, которое завершилось в 1998 г., ловастатин снижал уровни ОХС и ХС ЛНП на 19% и 27% соответственно. В результате лечения, в основной группе частота внезапной смерти, ИМ, новых случаев стенокардии снизилась на 37% по сравнению с группой плацебо. Таким образом, исследование послужило основанием для назначения статинов с целью первичной профилактики ИБС. Препарат назначают в дозе 20–40 мг/сут после ужина, поскольку синтез ХС более интенсивно протекает в ночное время. Максимальный эффект проявляется через 10–14 дней от начала терапии. В настоящее время, в связи с появлением других, более эффективных статинов, ловастатин в клинической практике назначается все реже.

Симвастатин

Симвастатин по своей структуре близок к ловастатину, и отличается от него наличием в молекуле всего лишь одной метильной группы. Однако по своей гиполипидемической активности симвастатин практически вдвое превосходит ловастатин. Эффективность симвастатина по предупреждению коронарных осложнений у больных высокого риска была продемонстрирована в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, из которых наиболее известными и цитируемыми являются исследования 4S и HPS (Heart Protection Study). Частота ССО в исследовании 4S снижалась на 34%, в исследовании HPS – на 24%, причем вне зависимости от исходного уровня ХС. В исследовании 4S также участвовала большая группа пациентов с СД 2, но уже в рамках вторичной профилактики ССО, в которой было выявлено снижение риска ССО у больных СД 2, принимавших симвастатин в дозе от 20 до 40 мг/сут на 42%, по сравнению с группой плацебо. В HPS было изучено влияние длительного приема статинов на выживаемость больных с исходно высоким риском смерти от

ИБС, при этом у значительной части пациентов был диагностирован сопутствующий СД 2. Применение статинов больными СД 2 без клинических признаков ИБС позволило снизить смертность от СС-причин на 20%, частоту развития нефатального ИМ – на 37%.

Правастатин

Правастатин, в отличие от ловастатина и симвастатина, является активной лекарственной формой, то есть начинает действовать как ингибитор синтеза холестерина непосредственно при всасывании в кровь. В исследованиях по первичной (WOSCOPS) и вторичной (LIPID) профилактике терапия правастатином сопровождалась снижением числа ССО на 23–28%. Препарат назначают в дозе 20–40 мг/сут, уровень ХС ЛНП снижается при этом на 25–26%. Правастатин выгодно отличается от других статинов тем, что не метаболизируется через систему цитохрома Р450, поэтому риск развития побочных явлений при комбинации его с другими препаратами минимален.

Флувастатин

Флувастатин – первый синтетический статин. В силу своего относительно слабого гиполипидемического эффекта, препарат назначают в дозе 40–80 мг/сут. В дозе 80 мг/сут флувастатин снижает уровень холестерина на 22–24%, умеренно снижает уровень ТГ и незначительно повышает концентрацию ХС ЛВП. В силу того, что флувастатин метаболизируется через изоформу цитохрома Р450 2С9, он не вступает в конкурентный метаболизм с цитостатиками.

Аторвастатин

Аторвастатин – синтетический статин, который в дозах 40–80 мг/сут снижает уровень ХС ЛНП на 40–50%. В сравнении с другими статинами эффективнее снижает уровень ТГ (на 19–30%). С аторвастатином проведено множество исследований, в том числе по так называемой агрессивной липидснижающей терапии (MIRACL, PROVE IT-TIMI 22, TNT, IDEAL). В этих исследованиях терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут сопровождалась выраженным снижением уровня ХС ЛНП, что в конечном итоге привело к внедрению в клиническую практику новых целевых уровней ХС ЛНП для больных очень высокого риска (1,8, затем 1,5, и, наконец, 1,4 ммоль/л). В этих исследованиях наблюдали значительное, по сравнению с группами умеренной статинотерапии, снижение частоты ССО, таких как инфаркт миокарда, ишемический инсульт, нестабильная стенокардия, коронарная смерть. Исследование REVERSAL было первым, в котором с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования была показана возможность стабилизации атеросклеротической бляшки в коронарных артериях на фоне агрессивной терапии аторвастатином [24]. В исследовании ASCOT, проводившемся в течение 5 лет, было включено 5168 больных с ГБ, уровнем ХС <6,5 ммоль/л, ХС ЛНП <4,5 ммоль/л, в том числе 25% – с СД 2, изучались эффекты комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии, направленные на уменьшение риска ССО. Аторвастатин снижал риск развития ИМ (нефатальных, бессимптомных и фатальных) на 36%, а риск развития всех ССО и

необходимость проведения ЧКВ – на 21% [25]. ASCOT – первое исследование, которое предоставило первые значимые результаты по снижению риска ССО у больных СД 2 в рамках первичной профилактики ССЗ. У этой категории больных аторвастатин в дозе 10 мг/сут продемонстрировал достоверное снижение уровня ХС ЛНП на 34%, риска ССО – на 23%, по сравнению с плацебо [25].

В исследовании SPARCL изучалась возможность использования статинов у больных с инсультом. Было включено 4732 больных из 200 центров, без ИБС, но с инсультом или преходящим нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, и уровнем ХС ЛНП 1,8-5,0 ммоль/л. Было показано снижение риска повторных ишемических инсультов на 22%, коронарных событий – на 35%, повторных фатальных инсультов – на 43% [26]. Дизайн исследования CARDS исходно подразумевал изучение роли статинов в предупреждении ССО у больных с СД 2. Оценивалось влияние терапии аторвастатином на конечные точки у 2238 больных с СД 2, без ИБС, уровнем ХС ЛНП <4,14 ммоль/л и ТГ <6,78 ммоль/л. Исследование было прекращено досрочно ввиду доказанного явного преимущества терапии статинами у этой категории больных: у пациентов, получавших аторвастатин в дозе 10 мг/сут, риск ССО снизился на 37% [27].

В 2014 г. Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE) опубликовал клинические рекомендации по оценке ССР и коррекции липидного профиля для первичной и вторичной профилактики ССС, в 2016 г. данные рекомендации были обновлены. В этом документе аторвастатин обозначен как препарат первой линии как для первичной, так и вторичной профилактики ССС. В частности, аторвастатин в дозе 20 мг/сут рекомендован для первичной профилактики ССС у пациентов с 10-летним риском ССС (QRISK2) $\geq 10\%$, в том числе для пациентов с СД, ХБП, у пожилых (≥ 85 лет), а в дозе 80 мг/сут – для вторичной профилактики у пациентов с ССЗ. В низких дозах аторвастатин также может использоваться при подборе лекарственной терапии у пациентов с высокой вероятностью нежелательных явлений.

Препарат назначают в дозах от 10 до 80 мг/сут. Высокие дозы препарата (40–80 мг/сут) показаны, главным образом, в случаях выраженной гиперлипидемии IIa и IIb типов, в частности, при семейной гиперхолестеринемии. Назначение высоких доз аторвастатина сопровождается большей частотой побочных явлений, таких как миопатия и повышение печеночных ферментов. Поэтому пациенты, получающие аторвастатин в дозе 80 мг/сут, должны чаще (1 раз в 3 месяца) наблюдаться у специалистов с целью своевременного выявления побочных эффектов.

Розувастатин

Розувастатин, как и аторвастатин, относится к синтетическим статинам последнего поколения, но обладает несколько более выраженной гиполипидемической активностью. Гиполипидемический эффект розувастатина в 2 раза выше, чем аторвастатина, и в 4 раза выше, чем симвастатина. Наиболее важные результаты по предотвращению сердечно-сосудистых осложнений с помощью розувастатина были получены в клинических исследованиях ASTEROID, JUPITER и SATURN. В исследовании SATURN, в частности, была

впервые продемонстрирована регрессия атеросклеротической бляшки в коронарных артериях при продолжительной терапии розувастатином в дозе 40 мг/сут. В исследовании по первичной профилактике JUPITER наблюдали снижение сердечно-сосудистых осложнений на 42% через 2,5 года терапии розувастатином в дозе 20 мг/сут у лиц с нормальным уровнем ХС ЛНП, но с повышенным уровнем С-реактивного белка (> 2 мг/л). Эти результаты послужили основанием для применения розувастатина в США и ряде стран Западной Европы с целью первичной профилактики у лиц с повышенным содержанием СРБ и наличием хотя бы одного дополнительного фактора риска ССЗ. В обычной клинической практике розувастатин назначается по тем же показаниям, что и другие статины, но его максимальная доза составляет лишь 40 мг/сут. В дозе 80 мг/сут розувастатин не назначается из-за высокой вероятности осложнений в виде миопатии и повышения печеночных ферментов (АСТ, АЛТ).

Питавастатин

Питавастатин стал применяться в реальной клинической практике в Японии в 2003 году. В 2010 году питавастатин был зарегистрирован в США, в 2011 году – в Европе. В 2015 году препарат был зарегистрирован в России. Молекула питавастатина имеет ряд отличительных от других статинов особенностей. Основа ее строения – гептаноат, центральное хинолиновое кольцо и боковые цепи из частей фторфенила и циклопропила – обеспечивают лучшую фармакокинетику, практически исключая его метаболизм через систему цитохрома Р450. Это обеспечивает низкую частоту взаимодействий с другими фармакологическими препаратами, что обеспечивает оптимальное лечение пациентов, вынужденных постоянно принимать несколько препаратов. Так, в отличие от других статинов, питавастатин не взаимодействует с антиретровирусными препаратами и азоловыми антимикотиками, поэтому рассматривается в качестве препарата выбора для лечения ГЛП у ВИЧ-инфицированных пациентов. Кроме того, не наблюдается лекарственных взаимодействий питавастатина с эзетимибом, интраконазолом, грейпфрутовым соком и дигоксином. Фармакокинетика питавастатина не зависит от пола, возраста, расы, наличия СД, функции почек. Питавастатин в неизменном виде быстро выводится из печени в желчь, но подвергается энтерогепатической рециркуляции, что обуславливает длительность его действия. Через почки выводится не более 3% активного вещества.

В клинических исследованиях питавастатин продемонстрировал хорошую эффективность в предупреждении развития ССЗ и ССО, стабилизации атеросклеротического процесса в коронарных и сонных артериях. Имеются результаты исследований JAPAN-ACS (the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome study) у больных ОКС после ангиопластики, TOGETHAR у больных с коронарным атеросклерозом, CIRCLE у больных после ЧКВ, EPOCH-CAS Study (Effect of Pitavastatin On preventing isChemic complications with CAS) у пациентов со стентированием сонных артерий. Исследование REAL-CAD (Randomized Evaluation of Aggressive or moderate Lipid lowering therapy with pitavastatin in Coronary Artery Disease), в которое вошло 13054 пациентов с ИБС, подтвердило обоснованность назначения более высоких доз статинов во вторичной профилактике: прием питавастатина в дозе 4 мг/сут обеспечил достоверное снижение

относительного риска развития всех ССО на 19% и риска смерти от всех причин на 19% без увеличения риска развития рабдомиолиза или новых случаев появления СД.

Хорошая переносимость питавастатина, в том числе, у пациентов пожилого возраста, доказана в рандомизированных клинических и крупных пост-маркетинговых наблюдательных исследованиях: LIVES (Livalo Effectiveness and Safety Study) с включением 20279 пациентов, LIVES study extension (n=6582), LIVALOTM с включением 19 921 пациентов. Кроме того, в исследовании LIVES у пациентов с ГХС и СД 2 типа не отмечалось отрицательного влияния питавастатина на показатели углеводного обмена. Напротив, у пациентов, получавших гипогликемические препараты, наблюдалось достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c на 0,28%, $p < 0,001$). У пациентов с СД и сниженной СКФ, питавастатин не оказывал отрицательного влияния на функцию почек. У пациентов с нарушенной функцией почек именно статины с минимальной почечной экскрецией (питавастатин) являются препаратом выбора [21].

Таким образом, наличие у питавастатина выраженного гипохолестеринемического действия, спектра плейотропных эффектов, доказанных возможностей в профилактике ССЗ и ССО позволяет рекомендовать препарат для лечения пациентов любого СС риска, включая очень высокий риск, а кроме того, в случаях имевшихся осложнений при применении высоких доз или непереносимости традиционно используемых статинов. Рекомендованные дозировки питавастатина - 1, 2 и 4 мг в сутки. Корректировать дозу рекомендуется с интервалом не менее 4 недель. Питавастатин может быть использован в любое время суток, независимо от приема пищи и других лекарственных препаратов [28].

Эффективность статинов

Впечатляющие результаты терапии статинами не могли быть объяснены с позиции только их липидснижающего эффекта. Дальнейшие исследования выявили наличие у статинов плейотропных свойств, которые реализовывались параллельно с основным гиполипидемическим эффектом, и проявлялись улучшением функции эндотелия, повышением антиоксидантной активности, снижением уровней маркеров воспаления, антиишемическим, антитромботическим действием. При этом если положительные эффекты статинов, развивающиеся именно вследствие достижения гипохолестеринемии, требуют для своей реализации не менее 3–5 лет, то плейотропные эффекты этих препаратов развиваются быстро и оказывают разнообразное позитивное влияние [23]. С улучшением функции эндотелия связано заметное уменьшение тяжести и частоты эпизодов ишемии на фоне терапии статинами. Кроме того, статины обладают положительным влиянием на активацию макрофагов, клеточную пролиферацию, уменьшают апоптоз и электрическую гетерогенность миокарда, улучшают морфофункциональные характеристики левого желудочка и снижают жесткость сосудистой стенки [29]. Применение высоких доз статинов у больных ОКС при СД 2 уменьшает риск развития повторной стенокардии на 26%, в то время как реваскуляризация миокарда снижает риск повторных коронарных событий не более чем на 20%, устраняя обструкцию лишь одного участка коронарного русла [30]. В ряде исследований с аторвастатином и розувастатином в высокой дозе (40–80 мг/сут) наряду со значительным

снижением ХС ЛНП ($< 1,7$ ммоль/л) наблюдали снижение СРБ более чем на 30%, по сравнению с лицами, принимавшими статины в обычной дозе (20–40 мг/сут), что сопровождалось дополнительным уменьшением числа сердечно-сосудистых осложнений. Другой плейотропный эффект статинов проявился в повышении уровня в крови эндотелиальных прогениторных клеток фенотипа CD34+/CD133+/CD309+, принимающих участие в восстановлении функции эндотелия [31–33].

Соотношение статинов по силе влияния на уровень ХС ЛНП следующее: 10 мг розувастатина = 20 мг аторвастатина = 4 мг питавастатина.

Осложнения при терапии статинами

Все статины, как правило, хорошо переносятся больными. Однако терапия примерно в 10–15% случаев может осложниться повышением уровня ферментов АСТ и АЛТ. Механизм этого побочного явления до конца не понятен. Тем не менее, статины не рекомендуется назначать больным с острыми заболеваниями печени (гепатит), ее токсическом поражении, сопровождающемся повышением ферментов. Если на фоне терапии статинами верхние пределы нормальных значений этих ферментов превышаются в 3 раза, препарат нужно отменить и подождать нормализации уровней ферментов. После этого можно возобновить терапию, назначив препарат либо в меньшей дозе, либо заменив его на другой, менее сильнодействующий статин, например, на питавастатин [22].

Другое осложнение, которое встречается приблизительно в 3–5% случаев – миопатия, боль и слабость в скелетных мышцах, что может сопровождаться повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) – показателя повреждения мышечной ткани. Клинически значимым считается повышение КФК в 4 раза выше верхней границы нормы. Врач должен исключить другие причины повышения КФК, которые могут быть обусловлены чрезмерной физической нагрузкой или поражением мышц, не связанным с приемом статинов. Тактика в данной ситуации такая же, как и при повышении уровня АСТ и АЛТ.

Факторы риска развития статин-ассоциированных мышечных симптомов (САМС): возраст >80 лет, женский пол, низкий ИМТ, азиатская раса, повышение КФК в анамнезе или необъяснимые мышечно-суставные симптомы, воспалительные или метаболические мышечные заболевания, предшествующие миопатии на применение статинов или других липидснижающих препаратов, чрезмерная физическая активность, избыточное употребление грейпфрутового сока, алкогольная или наркотическая зависимость, острые инфекционные заболевания, печеночная или почечная дисфункция, диабет, СПИД или носительство HIV, дефицит витамина D, трансплантация органов, тяжелые травмы, обструкция желчь выносящих путей, тяжелые операции, генетические факторы [22].

Очень редким и наиболее тяжелым осложнением терапии статинами является рабдомиолиз (распад мышечной ткани), который может закончиться летальным исходом из-за развивающейся почечной недостаточности. Чаще всего рабдомиолиз наблюдается при сочетании статинов с циклоспорином, фибратами (гемфиброзилом), никотиновой кислотой, эритромицином, рядом противогрибковых препаратов. Поэтому в случаях необходимости назначения комбинированной терапии контроль ферментов (КФК, АЛТ, АСТ) должен

проводиться чаще, а больных следует подробно инструктировать о возможности и симптомах этих осложнений. *(Следует отметить, что за 25 лет работы я видел случай рабдомиолиза только 1 раз. Это была женщина 44 лет, принимавшая розувастатин в дозе 20 мг/сут, у которой отмечен эпизод острой почечной недостаточности. Хотя связь с приемом розувастатина в этой ситуации не очевидна, мной был назначен алирокумаб – прим. И.В. Сергиенко).*

В последнее время в литературе появились сообщения о том, что длительный прием статинов может ассоциироваться с более высоким риском развития сахарного диабета. Было проведено несколько метаанализов, показавших, что прием статинов в высоких дозах действительно сопровождается большей частотой развития СД, нежели у лиц, принимавших статины в умеренных дозах. Вместе с тем было отчетливо показано, что польза от статинов, связанная со снижением числа сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов, существенно превышает риск, связанный с развитием сахарного диабета. Тем не менее эти факты лишней раз свидетельствуют в пользу того, что терапия статинами должна проводиться с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента, и там, где в этом нет необходимости, не следует назначать препарат в высокой дозе. Во многих случаях целевой уровень ХС ЛНП достигается при назначении умеренных доз статинов или при их комбинации с эзетимибом или другими липидснижающими препаратами.

Имеются статистические данные о том, что длительный приём статинов несколько увеличивает риск развития катаракты. Предположительно это связано с увеличением средней продолжительности жизни пациентов в популяции. Хотя холестерин является прекурсором пяти основных половых гормонов, статинотерапия на уровень этих гормонов значимого влияния не оказывает (в том числе на уровень тестостерона).

Одна из проблем терапии статинами – их стоимость. Сегодня в известной мере ее помогают решить статины-дженерики. Такие препараты, выпускаемые фармацевтическими компаниями с установившейся репутацией на мировом рынке, сопоставимы по своей эффективности и безопасности с оригинальными статинами. Поэтому нет оснований ориентировать пациента на прием только оригинальных препаратов и пренебрегать назначением дженериков [23].

Преодоление статинофобии

Огромный успех статинотерапии и значительное снижение заболеваемости и смертности от АССЗ сделали статины крайне распространёнными препаратами. К сожалению, это привело к появлению так называемой статинофобии и большого количества ошибочных мнений по поводу безопасности статинов. Несмотря на то, что данные препараты действительно могут вызывать нежелательные явления (см. выше), они являются одними из наиболее безопасных кардиологических препаратов. Огромное значение для приверженности пациента к терапии имеет общение его с врачом и умение врача грамотно аргументировать вопрос безопасности. Для преодоления немотивированного страха перед приёмом статинов у больного можно использовать следующую аргументацию:

- Статины имеют высокую доказательную базу как самые безопасные кардиологические препараты
- В терапии нет понятия «химические» и «растительные» препараты. Многие пациенты ошибочно считают, что БАДы являются растительными средствами и поэтому должны быть использованы вместо статинов
- «Буду принимать, когда жалобы появятся» – объяснение необратимости последствий длительного повышения ХС ЛНП. На прогноз влияет не только уровень холестерина, но и экспозиция (продолжительность жизни с высокими уровнями ХС)
- Объяснить, что статины это основной способ остановить развитие атеросклероза и предотвратить СС-осложнения
- Объяснить, что дислипидемии являются причинами ИБС, инсульта, снижения памяти
- Спросить у пациента «Сколько Ваших знакомых умерло из-за проблем с печенью, а сколько из-за сердечно-сосудистых причин?»
- Объяснить, что статины хотя и увеличивают риск развития СД, но, во-первых, только в высоких дозах и только у больных с предиабетом, а, во-вторых, из 255 человек, принимающих статины, только у одного разовьётся СД, а в среднем 5.5 жизней будет спасено
- Статины не снижают тестостерон и не ухудшают, а, напротив, улучшают потенцию.

Если пациент предъявляет необоснованные жалобы по поводу статинотерапии, то аргументация врача может быть такой:

- При мышечных болях будет взят анализ крови на КФК,
- При суставных болях будет взят анализ крови на мочевую кислоту, КФК, вчСРБ,
- При боли в правом (левом) подреберье – анализ крови на АСТ, АЛТ, билирубин, гамма-ГТ, альфа амилазу, панкреатическую липазу,
- При головных болях, головокружения следует объяснить, что у этих состояний нет связи со статинотерапией.

Какой статин выбрать?

При выборе статина следует в первую очередь обратить внимание на межлекарственные взаимодействия. Так, аторвастатин не рекомендуется использовать с препаратами, действующими на цитохром P450 3A4 (противовирусные, противогрибковые, некоторые антибиотики, фенил-алкиламины, бензодиазепины). Розувастатин не рекомендуется использовать с препаратами, действующими через цитохром P450 2C9 (антагонисты витамина К).

Питавастатин назначается, когда не требуется интенсивная статинотерапия, или же когда пациент отмечает появление жалоб на фоне терапии другими статинами или имеется повышение АСТ/АЛТ, вызванное с терапией статинами. Также питавастатин предпочтителен в некоторых случаях у больных с предиабетом.

Аторвастатин назначается больным со сниженной СКФ и/или протеинурией. В исследовании LODESTAR показана лучшая безопасность аторвастатина по «почечной конечной точке» по сравнению с розувастатином при равной эффективности [34].

В других случаях препаратом выбора будет розувастатин. В исследовании PL-ACS (2023) показано, что больные после ОКС реже демонстрируют СС-осложнения именно на розувастатине, по сравнению с аторвастатином [35]. Также по данным исследования SATURN розувастатин в большей степени влияет на размер АСБ, хотя аторвастатин в большей степени «тормозит» прогрессирование протеинурии.

Важно отметить, что питавастатин, аторвастатин и розувастатин имеют свои плюсы, которые описаны выше, поэтому не имеет смысла решать вопрос «какой статин лучше». Также нет статинов для первичной и вторичной профилактики. Статины могут применяться у детей с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) с 8 лет.

Ингибитор абсорбции холестерина (эзетимиб)

Эзетимиб относится к ингибиторам абсорбции холестерина. Эзетимиб ингибирует всасывание в кишечнике холестерина, поступающего с пищей и из желчи, не влияя на всасывание других жирорастворимых пищевых веществ. Ингибируя всасывание ХС на уровне ворсинок слизистой тонкого кишечника (путем взаимодействия с белком NPC1L1), эзетимиб снижает количество холестерина, поступающего в печень. В ответ на снижение поступления ХС печень активирует на своей поверхности рецепторы ЛНП, что ведет к увеличению клиренса ХС ЛНП из крови. В клинических исследованиях монотерапия эзетимибом сопровождалась снижением уровня ХС ЛНП на 15–22%. Комбинация эзетимиба с статинами обеспечивала дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 15-20%. В исследовании SHARP (Study of Heart and Renal Protection) у пациентов с ХБП было отмечено снижение частоты развития ССЗ в основной группе, получавшей терапию эзетимибом в сочетании с симвастатином по сравнению с группой, получавшей плацебо, на 17% [36]. Исследование IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) — самое крупное и продолжительное рандомизированное клиническое исследование по применению эзетимиба, включившее 18144 больных, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома [37]. На момент включения больные не получали эзетимиба или максимальной дозы любого статина, но должны были иметь относительно невысокий уровень ХС ЛНП (1,3-3,2 ммоль/л или 50-125 мг/дл). Период наблюдения за больными достигал 7 лет. Через 1 год наблюдения средний уровень ХС ЛНП в группе эзетимиба составил 1,4 ммоль/л (54 мг/дл), что на 0,4 ммоль/л (14 мг/дл) меньше, чем в группе симвастатина. В группе комбинированного лечения было продемонстрировано значимое снижение суммарного количества смертельных исходов вследствие сердечно-сосудистых причин, ИМ, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации и инсульта на 6,4% (относительный риск (ОР)=0,936; 95% доверительный интервал (ДИ)=0,89–0,99, p=0,016), снижение абсолютного риска — на 2,0% [37]. Таким образом, эзетимиб может быть использован в качестве средства второй линии в комбинации со статинами, когда монотерапия статинами не

позволяет достичь целевого уровня даже при их назначении в максимальных дозах, а также при непереносимости статинов или наличии противопоказаний к их применению.

Монотерапия эзетимибом допускается при непереносимости статинов, а также у пациентов старше 75 лет, у которых проводится первичная профилактика. Это доказано в исследовании EWTOPIA 75 [21]. У детей допускается применение с 12 лет.

Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (иPCSK9)

К этой группе относятся препараты для подкожного введения: моноклональные антитела к PCSK9 (алирокумаб, эволокумаб) и препараты малоинтерферирующей РНК (инклизирин) [22].

Моноклональные антитела (алирокумаб, эволокумаб)

Алирокумаб и эволокумаб являются ингибиторами (моноклональными антителами) к PCSK9 — пробелка, контролирующего экспрессию рецепторов к ХС ЛНП гепатоцитов [39]. Повышенный уровень/функция PCSK9 снижают экспрессию рецепторов ЛНП и увеличивают концентрацию ХС ЛНП в плазме, в то время как снижение уровня/функции PCSK9 вызывает снижение ХС ЛНП в плазме крови [40]. Алирокумаб в дозировках 75 и 150 мг и эволокумаб в дозировке 140 мг подкожно с частотой введения 1 раз в 2 недели в клинических исследованиях показали возможность снижения уровня ХС ЛНП на 60% и риска сердечно-сосудистых осложнений на 15% у больных с АССЗ в комбинации с умеренной и высокоинтенсивной терапией статинами. Исследование FOURIER включило 27564 пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов: 22040 пациентов (81%) в прошлом перенесли ИМ (из них 5500 в сроки от 4 недель до 1 года перед включением в исследование), у 5330 (19%) в анамнезе был негеморрагический инсульт и у 3640 (13%) — периферический атеросклероз. Пациенты находились на адекватной гиполипидемической терапии: 69,2% получали статины в режиме высокой интенсивности и 30,4% — умеренной интенсивности, у 5,1% дополнительно к статину назначали эзетимиб. Участники, рандомизированные в группу активного лечения, получали эволокумаб подкожно в дозе 140 мг 1 раз в 2 недели или 420 мг в месяц, тогда как пациентам в группе контроля на протяжении исследования подкожно вводили плацебо [41]. Медиана наблюдения в исследовании составила 2,2 года. Была подтверждена высокая гиполипидемическая эффективность эволокумаба: уровень ХС ЛНП снизился на 59% с 2,40 ммоль/л до 0,78 ммоль/л. Впервые было продемонстрировано положительное влияние терапии эволокумабом на сердечно-сосудистые исходы: частота событий, оцениваемых по первичной конечной точке, в группе эволокумаба была ниже на 15% (ОР=0,85, 95% ДИ=0,79-0,92, $p < 0,001$), а по вторичной точке — ниже на 20% (ОР=0,80, 95% ДИ=0,73–0,88, $p < 0,001$), чем в группе плацебо. Чуть позднее были представлены результаты дополнительного, заранее спланированного анализа, целью которого было определение связи между границами и степенью снижения уровня ХС ЛНП и

частоты ССО [42]. В этот анализ были включены 25982 человека (94% от общего количества рандомизированных, 13013 — на эволокумабе, 12969 — плацебо). Их ранжировали по уровню достигнутого к 4-й неделе лечения ХС ЛНП на 5 подгрупп: <0,5 ммоль/л (n=2669), 0,5–1,3 ммоль/л (n=8003), 1,4–1,8 ммоль/л (n=3444), 1,9–2,6 ммоль/л (n=7471), >2,6 ммоль/л (n=4395). Было отмечено, что при снижении ХС ЛНП вплоть до 0,2 ммоль/л (7,7 мг/дл) уменьшается частота ССО без увеличения риска нежелательных явлений. Однако статистически значимое снижение частоты событий из первичной и вторичной конечных точек было показано только в первых двух подгруппах низких значений ХС ЛНП, т.е. менее 0,5 и 1,3 ммоль/л: на 24% и 15% [ОР=0,76 (0,64–0,90) и 0,85 (0,76–0,96)] для первичной точки и на 31% и 25% [0,69 (0,56–0,85)] и [0,75 (0,64–0,86)] для вторичной точки, соответственно. В связи с этими данными авторы отметили целесообразность пересмотра целевого уровня ХС ЛНП в современных рекомендациях для лиц очень высокого сердечно-сосудистого риска. Исследование ODYSSEY OUTCOMES с участием 18 924 пациентов с перенесенным 1–12 месяцев назад ОКС продемонстрировало, что алирокумаб статистически значимо снижает риск крупных сердечно-сосудистых событий. Они отмечались у 903 пациентов (9,5%) в группе терапии препаратом алирокумаб и у 1052 пациентов (11,1%) в группе плацебо, что соответствует снижению относительного риска на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ, 0,78–0,93; p<0,001). Кроме того, на фоне алирокумаба снижался риск смерти от всех причин на 15%. У пациентов с исходно более высоким уровнем ХС ЛНП (≥ 100 мг/дл/2,6 ммоль/л) при применении алирокумаба отмечалось более выраженное снижение риска сердечно-сосудистых событий на 24% ниже (ОР 0,76; 95% ДИ, 0,65–0,87), а смерти от всех причин — на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ, 0,56–0,90), в сравнении с плацебо [43].

Режим дозирования Эволокумаба – 140 мг подкожно 1 раз в 2 недели или 420 мг 1 раз в месяц. Допускается применение у детей с СГХС с 10 лет. Режим дозирования Алирокумаба – 75 мг подкожно 1 раз в 2 недели или 150 мг 1 раз в 2 недели или 300 мг 1 раз в месяц. Применяется у лиц ≥ 18 лет.

Препарат малоинтерферирующей РНК (инклизирин)

Инклизирин представляет собой химически модифицированную двухцепочечную малоинтерферирующую РНК (миРНК). В гепатоцитах инклизирин использует механизм РНК-интерференции, чтобы нацелиться на матричную РНК PCSK9 и запустить процесс ее деградации, тем самым увеличивая рециркуляцию и экспрессию рецепторов ЛНП, с последующим увеличением его захвата и уменьшением уровня ХС ЛНП в крови [44-47]. Инклизирин вводится подкожно 3 раза в первый год, а затем два раза в год.

В группе клинических исследований ORION (A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease) была подтверждена долгосрочная гиполипидемическая эффективность инклизирана для следующих групп пациентов: СГХС, АССЗ и эквиваленты сердечно-сосудистого риска, такие как СД 2 типа, СГХС или 10-летний риск ССО >20% по Фрамингемской шкале или эквивалентной ей. Было установлено, что назначение инклизирана приводит к снижению уровня ХС ЛНП у указанных категорий больных на 50–58%, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

Профиль безопасности инклисирана сопоставим с плацебо [48,49], не было получено данных о возникновении специфических серьезных нежелательных явлений, возникших в ходе лечения. В метаанализе по результатам трех рандомизированных клинических исследований было показано снижение частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 24% (отношение рисков = 0,76; 95% доверительный интервал, 0,61–0,92) [50]. Схема действия инклисирана представлена на рис. 1. Допускается применение только у взрослых.

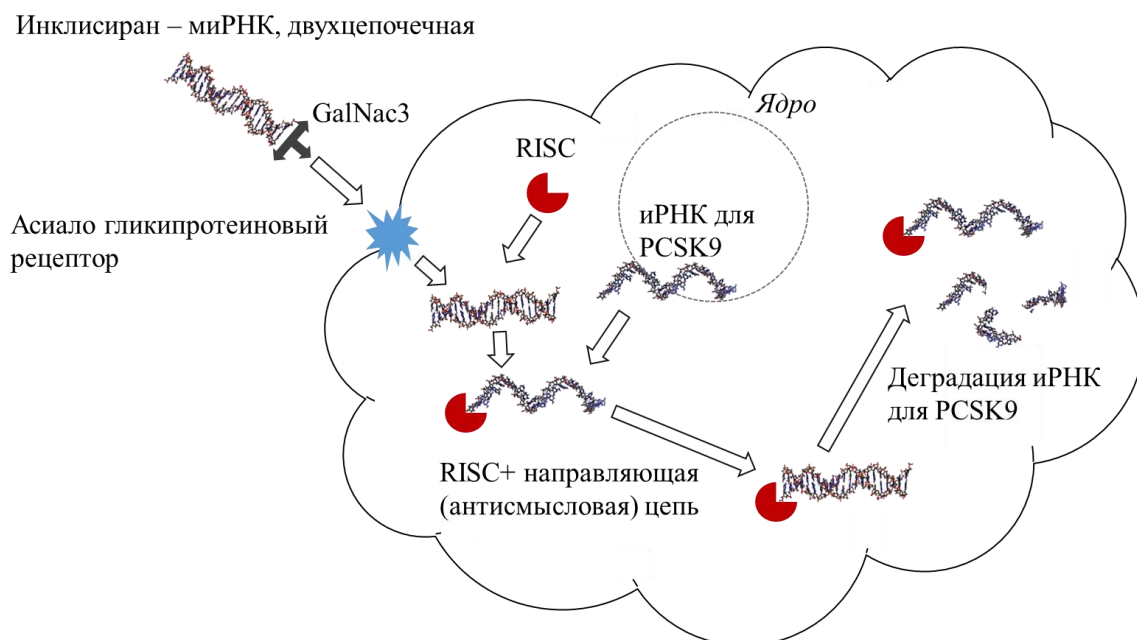


Рис. 1. Механизм действия Инклисирана (RISC – РНК индуцированный комплекс подавления)

Бемпедоевая кислота

Бемпедоевая кислота (8-гидрокси-2,2,14,14-тетраметилпентадекандиовая кислота) является пролекарством и требует превращения в активную форму, активация происходит в печени путем ингибирования АТФ-цитратлиазы, ключевого фермента в пути биосинтеза холестерина. Образуется бемпедоил коэнзим А – активная форма бемпедоевой кислоты, которая ингибирует АТФ-цитратлиазу, нарушая всю последующую каскадную реакцию превращений цитрата в холестерин, в результате внутриклеточное содержание холестерина в гепатоцитах уменьшается. С целью восполнить нехватку внутриклеточного холестерина увеличивается количество рецепторов к ЛНП, которые направляются к поверхности гепатоцита и захватывают из кровотока ХС ЛНП, за счет чего содержание ХС ЛНП в крови снижается [51]. Бемпедоевая кислота обладает высокой биодоступностью благодаря своему небольшому размеру и быстрой абсорбции в кишечнике. Статины и бемпедоевая кислота осуществляют свой механизм действия в печени, но рецепторы, используемые двумя препаратами для проникновения в печень, различны. Это свойство бемпедоевой кислоты гарантирует, что она не будет конкурентно прерывать поглощение статинов в печени [52, 53]. Биосинтетическое свойство бемпедоевой кислоты делает ее уникальной по сравнению со

статинами, а специфическая для печени природа механизма действия может быть причиной отсутствия побочных эффектов, связанных с мышцами, наблюдаемых при ее использовании [54].

Период полувыведения бемпедоевой кислоты составляет 21 час. Около 70 % бемпедоевой кислоты и ее метаболитов выводится вместе с мочой и около 30 % выводится с калом.

Применение бемпедоевой кислоты снижает уровень ХС ЛНП, ХС не-ЛВП, apo B, ОХС. У пациентов с гиперлипидемией при приеме бемпедоевой кислоты в качестве монотерапии снижение уровня ХС ЛНП составляет от 15% до 25 %, а в комбинации с эзетимибом снижение составляет 38%.

FDA в феврале 2020 года одобрено использование бемпедоевой кислоты у взрослых пациентов с СГХС и пациентов с установленным АССЗ, которые не достигли целевого уровня ХС ЛНП [55]. Бемпедоевая кислота может применяться в монотерапии, так и в комбинации со статином, а также в комбинации с эзетимибом. Следует избегать назначения бемпедоевой кислоты с симвастатином в дозировке более 20 мг и правастатином в дозировке более 40 мг.

Наиболее частыми побочными эффектами на фоне приема бемпедоевой кислоты являются инфекции верхних дыхательных путей (4,5 %), мышечные спазмы (3,6 %), гиперурикемия (3,5 %), боль в спине (3,3 %), боль или дискомфорт в животе (3,1 %), бронхит (3 %), боли в конечностях (3 %), анемия (2,8 %), повышение уровня печеночных ферментов (2,1 %) [56]. Прием бемпедоевой кислоты может приводить к повышению уровня мочевой кислоты, гиперурикемии и развитию подагры.

Прием бемпедоевой кислоты не приводит к возникновению сахарного диабета и ухудшению его течения, напротив, в исследовании CLEAR риск возникновения сахарного диабета или ухудшения его течения, был ниже в группе бемпедоевой кислоты по сравнению с группой плацебо.

Серия исследований CLEAR (Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen) представляет собой рандомизированные клинические исследования III фазы, направленные на оценку эффективности бемпедоевой кислоты. Первые четыре исследования (CLEAR Tranquillity, CLEAR Serenity, CLEAR Wisdom и CLEAR Harmony) оценивали эффективность препарата в снижении уровня ХС ЛНП, в то время как исследование CLEAR OUTCOME является продолжающимся исследованием, направленным на оценку сердечно-сосудистых исходов при применении препарата.

Безопасность и эффективность бемпедоевой кислоты 180 мг/сут в качестве дополнительной терапии к эзетимибу 10 мг/сут, у пациентов с непереносимостью статинов и у пациентов с не достижением целевого уровня ХС ЛНП и составляющего $\geq 2,59$ ммоль/л на проводимой гиполипидемической терапии, изучались в исследовании CLEAR Tranquillity [57]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CLEAR Harmony [58] проводилась оценка эффективности бемпедоевой кислоты в дозировке 180 мг один раз в день в сравнении с плацебо у пациентов с АССЗ, СГХС, которые на фоне максимально переносимой монотерапии статинами или в сочетании с другими гиполипидемическими препаратами не достигли целевых значений холестерина ЛНП. В

исследовании приняли участие 2230 пациентов, из которых 1488 получали бемпедоевую кислоту, а 742 — плацебо. На 12 неделе бемпедоевая кислота снизила средний уровень ХС ЛНП на 0,50 ммоль/л. Лечение бемпедоевой кислотой привело к более значительному снижению уровня холестерина ХС ЛНП, чем наблюдалось в группе плацебо как на 12 неделе ($p < 0,001$), так и на 24 неделе ($p < 0,001$).

В то время как два вышеупомянутых исследования оценивали эффективность бемпедоевой кислоты в качестве дополнительной терапии у пациентов, находящихся на максимальной терапии статинами, в исследование CLEAR Serenity [59] включено 345 пациентов с гиперхолестеринемией и анамнезом непереносимости как минимум 2 статинов (1 в самой низкой доступной дозе) и были рандомизированы 2:1 к бемпедоевой кислоте 180 мг или плацебо один раз в день в течение 24 недель. Лечение бемпедоевой кислотой значительно снизило уровень ХС ЛНП от исходного уровня к 12-й недели (разница с поправкой на плацебо, $-21,4\%$ [95% ДИ, $-25,1\%$ до $-17,7\%$]; $p < 0,001$). Значительное снижение при применении бемпедоевой кислоты по сравнению с плацебо также наблюдалось в отношении ХС не-ЛВП ($-17,9\%$), ОХС ($-14,8\%$), apoB ($-15,0\%$) и вч СРБ ($-24,3\%$; $P < 0,001$ для всех сравнений). Бемпедоевая кислота хорошо переносилась пациентами и была безопасной. Наиболее распространенным нежелательным явлением, связанным с мышцами, была миалгия, которая наблюдалась у 4,7% и 7,2% пациентов, получавших бемпедоевую кислоту или плацебо соответственно.

Исследования показали эффективность в снижении ХС ЛНП, как у пациентов с непереносимостью статинов, так и у пациентов, принимающих максимально переносимые дозы статинов. Фиксированная комбинация препаратов бемпедоевой кислоты и эзетимиба в недавней фазе III показала значительное снижение ХС ЛНП по сравнению с плацебо, что может быть многообещающим будущим для снижения ХС ЛНП среди пациентов с непереносимостью статинов.

Таким образом имеются убедительные доказательства того, что терапия бемпедоевой кислотой в качестве дополнения к схемам лечения статинами и/или эзетимибом, а также в монотерапии эффективно снижает уровень ОХС, ХС ЛНП, ХС не-ЛВП, СРБ, имеет приемлемый профиль безопасности, а также снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Бемпедоевая кислота не вошла в Российские рекомендации по ДЛП 2023 г, так как на тот момент препарат еще не был зарегистрирован в РФ.

Гиполипидемический эффект препаратов и их комбинаций

В клинической практике важно знать, насколько будет снижен уровень ХС ЛНП при назначении того или иного препарата или при использовании их комбинации. Эти данные представлены в табл. 1 [22]:

Табл.1. Приблизительный ожидаемый уровень снижения ХС ЛНП при применении ГЛТ в монотерапии и различных комбинациях

Терапия	Снижение ХС ЛНП в %
Умеренная терапия статином	≈ 30
Интенсивная терапия статином	≈ 50
Бемпедовая кислота	≈ 15-25
Интенсивная терапия статином + эзетимиб	≈ 65
Бемпедовая кислота со статином	≈ 60
Бемпедовая кислота с эзетимибом	≈ 40
Бемпедовая кислота со статином и эзетимибом	≈ 70
Инклизиран	≈ 50-55
Алирокумаб/эволокумаб/ Инклизиран	≈ 60
Алирокумаб/эволокумаб/Инклизиран + интенсивная терапия статином	≈ 75
Алирокумаб/эволокумаб/Инклизиран + интенсивная терапия статином + эзетимиб	≈ 85

Фибраты

Фибраты относятся к производным фиброевой кислоты. Основными представителями класса фибратов являются: безафибрат, гемфиброзил, ципрофибрат и фенофибрат. В настоящее время в России в продаже имеется только фенофибрат.

Механизм действия фибратов заключается в активации альфа-рецепторов, активируемых активатором пероксисом (PPAR α), расположенных в печени, мышцах, жировой ткани, сердце, почках, макрофагах и тромбоцитах. Основная роль PPAR α -рецепторов заключается в регуляции метаболизма липидов и липопротеидов, воспаления, функции эндотелия. Активированные PPAR α -рецепторы связываются со специфическими участками ДНК, стимулируя или угнетая основные гены, кодирующие метаболические процессы. При этом необходимо отметить, что из класса фибратов только фенофибрат может использоваться в комбинации со статинами [60]. Фенофибрат увеличивает синтез апоА1, апоА2, активность ЛПЛ и снижает синтез апоСIII, апоВ100 и концентрацию малых плотных частиц ЛНП на 50%. Это ведет к увеличению уровня ХС ЛВП на 10–30%, ускорению превращения ХМ в их ремнанты, снижению уровня ХС ЛНП на 25%, уменьшению синтеза ТГ и ЛОНП. Уровень ТГ может снижаться до 50% [61, 62]. Помимо влияния на обмен липидов, фенофибрат снижает уровень мочевой кислоты в среднем на 25%, фибриногена на 21%, С-реактивного белка на 34% [61, 62].

Использование фибратов выглядит перспективным в гиполипидемической терапии больных СД, учитывая особенности диабетической дислипидемии: высокий уровень ТГ и сниженное содержание ХС ЛВП. В одном из первых исследований фибратов (гемфиброзила) – NHS, участвовали 135 больных СД 2. В группе гемфиброзила частота ССО была на 60% меньше, чем в группе плацебо, однако различие было недостоверным из-за малого размера выборки. В исследование VA-HIT был включен 2 531 пациент с низким уровнем ХС ЛВП, треть пациентов имели СД 2. Уровень ТГ в ходе исследования был снижен на 31%, ОХС – на 4%, уровень ХС ЛВП увеличился на 6%, ХС ЛНП достоверно не изменился. К концу исследования отмечено достоверное снижение частоты СС смертности, нефатальных ИМ и инсультов (комбинированная конечная точка) на 24% ($p < 0,001$). Относительный риск ССО был снижен на 22%, общей смертности – на 11% [64].

Фенофибрат был изучен в двух крупных рандомизированных исследованиях. В исследовании ACCORD, в которое были включены 5518 пациентов с СД, одна группа получала фенофибрат в комбинации с симвастатином, другая – симвастатин в комбинации с плацебо. Исследование длилось 7 лет, и преследовало цель доказать, что комбинированная терапия снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных СД в большей степени, нежели монотерапия симвастатином. У больных с уровнем ТГ > 204 мг/дл (2,0 ммоль/л) и уровнем ХС ЛВП < 34 мг/дл (0,85 ммоль/л) риск сердечно-сосудистых осложнений снизился на 31% [65]. Результаты исследования ACCORD послужили основанием рекомендовать фенофибрат в сочетании с симвастатином пациентам с СД 2 или метаболическим синдромом при уровне ТГ $> 2,3$ ммоль/л и уровне ХС ЛВП $< 0,8$ ммоль/л. Аналогичные результаты были получены и в исследовании FIELD, которое предшествовало исследованию ACCORD: фенофибрат на 24% снижал частоту развития нефатального ИМ, на 11% снижал частоту всех ССО. Частота некоронарной и общей смертности в исследуемых группах значимо не отличалась [66]. В целом, у пациентов со смешанной дислипидемией и метаболическим синдромом комбинированная терапия фенофибратом и статинами показывает дополнительное снижение относительного риска сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, основным показанием для добавления фенофибрата к терапии статинами у больных СД является гипертриглицеридемия, в особенности в сочетании с низким уровнем ХС ЛВП. Фибраты остаются средством первой линии у больных с уровнем ТГ $> 5,6$ ммоль/л, в этих случаях они назначаются с целью предупреждения развития острого панкреатита.

Побочные явления терапии фибратами встречаются у 3–5% пациентов: со стороны ЖКТ (метеоризм, боли, запоры, диарея), повышение печеночных ферментов, миопатия (чаще при сочетании фибратов со статинами). Необходимо соблюдать осторожность при назначении фибратов у лиц с сопутствующим холелитиазом и у больных, принимающих варфарин (в последнем случае возрастает риск геморрагических осложнений) [67].

Омега-3 ПНЖК

Омега-3 ПНЖК в соответствии с современными воззрениями являются основными препаратами для снижения уровня ТГ. Исследование REDUCE-IT (Cardiovascular Risk

Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia) с участием 8179 пациентов доказало влияние омега-3 ПНЖК на твердые конечные точки [68]. Критериями включения были: установленные в анамнезе ССЗ (~70% пациентов) или СД 2-го типа + >1 ФР, уровень ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л и $< 5,6$ ммоль/л, достигнутый целевой уровень ХС ЛНП $> 1,03$ ммоль/л и $\leq 2,6$ ммоль/л. Первичной конечной точкой являлось время от рандомизации до первого события: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный ишемический инсульт, реваскуляризация, нестабильная стенокардия. Было продемонстрировано снижение относительного риска развития серьезных неблагоприятных СС событий на 25% ($p < 0,001$), в группе пациентов, принимавших омега-3 ПНЖК (форма эйкозопентаеновой кислоты 4 г/сут) в сравнении с плацебо. Таким образом, Омега-3 триглицериды, включая другие эфиры и кислоты, могут использоваться для терапии ГТГ в дозе 2–4 г/сут.

Следует отметить, что помимо нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, Омега-3 ПНЖК несколько увеличивают риск развития фибрилляции предсердий. Однако значительная польза при применении Омега-3 ПНЖК у пациентов с гипертриглицеридемией в отношении риска СС осложнений, а также положительное влияние на макрососудистые осложнения у больных с СД делают данный препарат востребованным в клинической практике.

Препараты, использующиеся при редких формах нарушения липидного обмена

Ломитапид

Является представителем класса ингибиторов микросомального белка – переносчика ТГ (МТР). Ингибирование МТР сопровождается уменьшением образования и снижением секреции ЛОНП в печени и ХМ в тонком кишечнике. Ломитапид существенно снижает уровни общего ХС, ХС ЛНП, ХС ЛОНП и ТГ. В предварительных клинических испытаниях препарат оказался эффективным у больных с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии: он снижал уровни ХС ЛНП на 50%, ТГ – на 60%, повышал уровень ХС ЛВП на 12%. Однако при приеме препарата возникали серьезные побочные явления, обусловленные накоплением ЛОНП в печени: повышение печеночных ферментов, жировая инфильтрация печени, стеатоз, гепатит, фиброз печени. Поэтому лечение ломитапидом должно проводиться по строгим показаниям и под тщательным контролем функции печени. Препарат одобрен FDA для лечения только больных с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией, в США – также при семейной комбинированной гиперлипидемии, выраженной хиломикронемии. В России ломитапид пока не зарегистрирован.

Мипомерсен

Представляет собой антисмысловые олигонуклеотиды, подавляющие на уровне мРНК синтез апопротеида апоВ100. Были проведены клинические исследования I и II фазы у больных с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии, которые получали максимально переносимую дозу статинов, но при этом не достигали целевого уровня

липопротеидов. По сравнению с плацебо, мипомерсен дополнительно снижал уровень ХС ЛНП на 23–35%. Препарат вводился подкожно 1 раз в неделю. Препарат одобрен FDA только для лечения пациентов с гомозиготной СГХС

Анацетрапиб

Ингибитор белка – переносчика эфиров холестерина CETP (cholesteryl ester transfer protein). Первым препаратом, с помощью которого были предприняты попытки повысить уровень защитного ХС ЛВП, был торцетрапиб. На предварительных этапах исследования он существенно повышал уровень ХС ЛВП и снижал уровень ХС ЛНП и ТГ. Некоторую озабоченность вызывало то, что у лиц, принимавших торцетрапиб, умеренно повышались АД и уровень кортизола в плазме, и в последующем именно это обстоятельство сыграло негативную роль. При проведении III фазы клинического исследования оказалось, что в группе, принимавшей торцетрапиб, число сердечно-сосудистых осложнений со смертельным исходом оказалось значительно больше, чем в группе плацебо, что и поставило точку в дальнейшей судьбе торцетрапиба. Через некоторое время такая же судьба постигла и препарат эвацетрапиб. Результаты исследования REVEAL ставят под сомнение возможность клинического использования анацетрапиба.

Воланесорсен

Представляет собой препарат антисмысловой терапии, нарушающий синтез АпоСIII, тем самым восстанавливается функция липопротеин липазы (ЛПЛ) и ускоряется превращение ЛОНП в ЛППП. Снижает уровень триглицеридов примерно на 40%, тем самым снижая риск СС осложнений. Используется в виде подкожных инъекций, в РФ не зарегистрирован [22].

Перспективные гиполипидемические препараты

Перспективными точками приложения новых липидснижающих препаратов являются:

1. Ингибирование транспортного белка, переносящего эфиры холестерина (CETP). Представители данной группы препаратов выглядят наиболее обещающими.
2. Ингибирование ApoCIII, который способствует повышению уровня ТГ несколькими путями: снижает липолиз путем ингибирования ЛПЛ и печёночной липазы, задерживает печеночный клиренс триглицерид богатых липопротеидов (TRL) и способствует сборке и/или секреции ЛПОНП. Нами уже рассмотрен представитель данной группы воланесорсен, другим обещающим препаратом является пегозафермин.
3. Ингибирование ANGPTL3. Данный ангиопоэтин подобный протеин влияет на уровень ТГ плазмы посредством ингибирования ЛПЛ, особенно после еды, и ингибирования ЛВП посредством торможения гидролиза фосфолипидов. Это влияет на “сборку” ЛПОНП в печени. Хорошие предварительные результаты продемонстрировал эвинакумаб.
4. Снижение уровня Лп(а).

Ингибирование СЕТР

СЕТР, синтезируемый печенью, регулирует уровень ХС ЛНП и ХС ЛВП посредством двунаправленного переноса липидов. Ингибиторы СЕТР сместили акцент на повышение уровня ХС ЛВП, помимо стратегий снижения уровня ХС ЛНП. На сегодняшний день известны пять ингибиторов СЕТР - торцетрапиб, далцетрапиб, эвацетрапиб, анацетрапиб и обицетрапиб. Первый ингибитор СЕТР, который был оценен в клинических испытаниях фазы 3, торцетрапиб, увеличил риск ССС и смерти в исследовании ILLUMINATE, что привело к преждевременному прекращению исследования и прекращению разработки торцетрапиба [71]. На момент прекращения ILLUMINATE механизм повышенного риска был неизвестен. Однако позже было установлено, что торцетрапиб имел структурно-связанные нецелевые эффекты, вызывающие повышение артериального давления, а также повышение уровней альдостерона, стероидов и эндотелина-1 и нарушения электролитного баланса [72]. Ни один из ингибиторов СЕТР, разработанных после торцетрапиба, не обладал свойствами, которые вызывали нецелевые эффекты торцетрапиба, и все они продемонстрировали благоприятные профили безопасности. В одном из масштабных метаанализов продемонстрировано, что ингибиторы СЕТР (анацетрапиб, эвацетрапиб, обицетрапиб и далцетрапиб) снижают риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и инфаркта миокарда [73]. Хотя первоначальное внимание при разработке ингибиторов СЕТР для снижения риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний уделялось их эффекту повышения уровня ХС ЛВП, в настоящее время основное внимание уделяется их способности снижать уровень ХС ЛНП, ХС не-ЛВП и ApoB, что подтверждается комплексными доказательствами, полученными в ходе исследований на животных, когорт наблюдателей, исследований менделевской рандомизации, рандомизированных контролируемых испытаний и крупных метаанализов [74-76]. Было показано, что новейший ингибитор СЕТР, достигший поздней фазы клинической разработки, обицетрапиб, снижает уровни ХС ЛНП, ХС не-ЛВП, ApoB и Лп(а), а также повышает уровень ХС ЛВП, ApoA1 и ApoE [77].

Ингибирование ApoCIII/ FGF

В отношении лечения тяжелой гипертриглицеридемии продемонстрировал свое положительное влияние пегозафермин – гликопегилированный аналог человеческого фактора роста фибробластов 21 длительного действия (FGF21).

Некоторые органы, включая печень, белую и бурую жировую ткань, скелетные мышцы, поджелудочную железу и сердце, экспрессируют и секретируют FGF21 в ответ на различные стимулы. Печень является основным источником FGF21, который может воздействовать на комплекс FGFR1/KLB в головном мозге и белой жировой ткани (сплошные стрелки). Также предполагается, что FGF21 из печени может напрямую передавать сигналы поджелудочной железе, сердцу и бурой жировой ткани. Скелетные мышцы и бурая жировая ткань также могут экспрессировать FGF21. Другие органы, включая белую жировую ткань, поджелудочную железу и сердце, экспрессируют FGF21, который, вероятно, выполняет аутокринную/паракринную функцию. В настоящее время завершена 2 фаза клинических

исследований, продемонстрировавшая снижение ТГ и атерогенных липопротеинах, включая ХС не-ЛВП, ApoB, ApoC3 [78].

Ингибирование ANGPTL3

Эвинакумаб - ингибитор ангиопоэтин-подобного белка 3, получил одобрение FDA в 2021 году в качестве дополнения к другим методам лечения, снижающим уровень холестерина, для пациентов в возрасте от 5 лет и старше с диагнозом гомозиготная СГХС. Добавление эвинакумаба к высокоинтенсивной гиполипидемической терапии снизило уровень ХС ЛНП на 48,3% у детей в возрасте от 5 до 11 лет с гомозиготной СГХС [79].

Воздействие на липопротеид (а)

Готовящийся к выходу препарат пелакарсен представляет собой одноцепочечный антисмысловой олигонуклеотид, конъюгированный с N-ацетил-галактозамином. Препарат нацелен на матричную РНК (мРНК) апо(а) в печени. Комплекс с N-ацетилгалактозамином обеспечивает повышенное сродство пелакарсена к гепатоцитам, что увеличивает эффективность пелакарсена и значительно улучшает его переносимость [80].

Благодаря конъюгации с N-ацетил-галактозамином пелакарсен, быстро поглощается гепатоцитами через асиалогликопротеиновый рецептор [81]. Затем пелакарсен метаболизируется с высвобождением свободного пелакарсена, далее он связывается со своей комплементарной мРНК Апо(а) в ядре посредством уникального спаривания оснований Уотсона-Крика, образуя дуплекс мРНК-антисмысловой комплекс (см. рисунок) [3]. РНКаза Н1 (рибонуклеаза Н1) распознает часть ДНК/РНК дуплекса через разрыв ДНК, где она избирательно расщепляет молекулу мРНК Апо(а) для деградации [82]. Т.е. комплекс пелакарсен/мРНК апо(а) с помощью рибонуклеазы Н1 селективно деградирует, расщепляет таргетную мРНК-цепь, что приводит к подавлению трансляции мРНК, которая синтезирует Апо(а). Вследствие этого нарушается синтез полноценных частиц липопротеина(а) и происходит снижение его уровня в кровотоке [83]. После этого антисмысловой олигонуклеотид высвобождается и может быть переработан или, каталитически, искать другую Апо(а) РНК для завершения общего пула этой целевой молекулы Апо(а) РНК [82,84]. Асиалогликопротеиновый рецептор циркулирует в плазматическую мембрану (см. рис. 2).

Нацеливаясь на мРНК апо(а) печени у здоровых людей с уровнем Лп(а) 75 нмоль/л (30 мг/дл) пелакарсен приводил к дозозависимому снижению уровней липопротеина(а) [85]. При этом среднее снижение варьировалось от 66% при многократном приеме 10 мг до 92% при многодозовом режиме 40 мг [84]. В рандомизированном исследовании фазы III с участием лиц с исходно повышенным уровнем липопротеина(а) и наличием АССЗ, терапия пелакарсеном снижал уровень липопротеина(а) на 80% [81]. В крупном рандомизированном исследовании III фазы HORIZON поставлена задача продемонстрировать более высокую эффективность терапии пелакарсеном по сравнению с плацебо в снижении риска развития таких событий, как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и экстренная ЧКВ) в общей популяции исследования у пациентов с АССЗ и уровнем Лп(а)≥70

мг/дл и в субпопуляции пациентов с АССЗ и уровнем Лп(а) ≥ 90 мг/дл. Данное исследование закончится в 2025 году и определит время до первого подтверждённого события в популяциях пациентов с повышенными уровнями Лп(а).

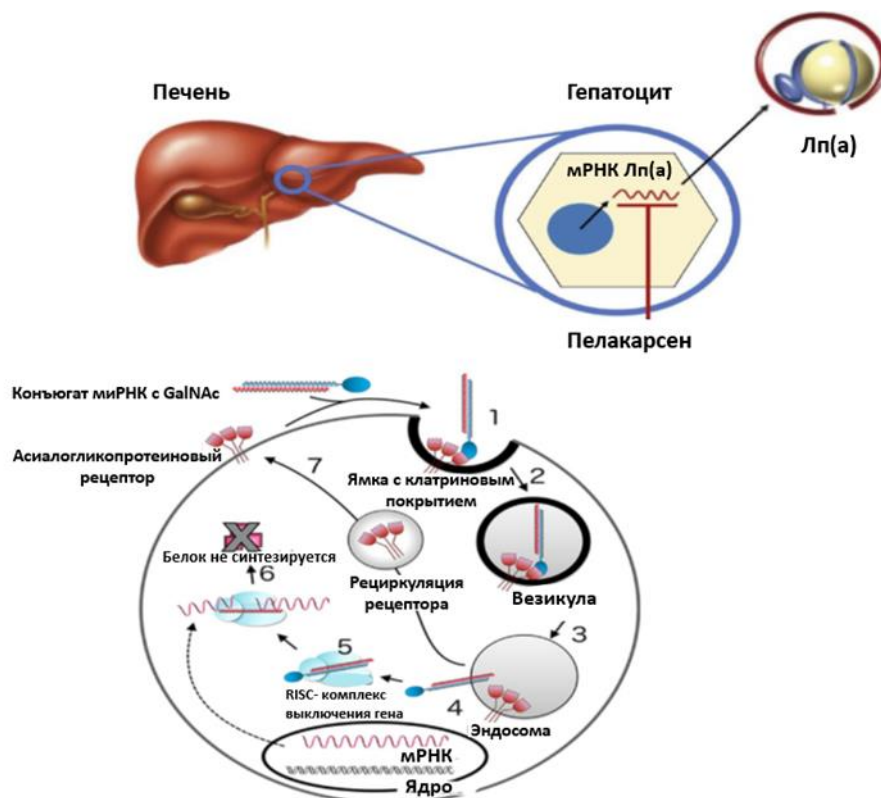


Рис. 2. Механизм действия антисмысловых олигонуклеотидов на примере пелакарсена

Принципы применения гиполипидемической терапии в клинической практике

Категории сердечно-сосудистого риска

Проведение терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛНП и ОХС, требует от врача достигать целевого уровня ХС ЛНП, поскольку достижение данного уровня предотвращает прогрессирование атеросклероза, стабилизирует АСБ и даже может вызвать регресс заболевания. Целевые уровни определяются исходя из категории сердечно-сосудистого риска (табл. 2, 3). Данных категорий четыре – низкий, умеренный, высокий и очень высокий риск. В категории очень высокого риска также выделяют подкатегорию экстремального риска (у этих пациентов целесообразно снизить уровень ХС ЛНП до 0.6-1.0 ммоль/л).

Как видно из таблицы, у пациентов без АССЗ, стенозов артерий, СД, поражения почек, СГХС риск определяется по шкале SCORE 2. Однако для решения вопроса о медикаментозной терапии таким пациентам помимо данных SCORE 2 следует выявить наличие атеросклероза (проведя дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и/или артерий ног). Если

выявлены АСБ, сужающие просвет артерии на 25% и более, следует начать медикаментозную гиполипидемическую терапию.

Табл. 2. Расчет категории сердечно-сосудистого риска (Шкала глобальной оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска) [21].

Очень высокий	Документированное атеросклеротическое ССЗ, клинически или по результатам обследования, включая перенесённый ОКС, стабильную стенокардию, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, поражения периферических артерий атеросклеротическое ССЗ по данным обследований – значимая АСБ (стеноз >50%) СД + поражение органов-мишеней, ≥ 3 ФР, а также раннее начало СД 1 типа с длительностью > 20 лет Выраженная ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² СГХС в сочетании с атеросклеротическим ССЗ или с ФР SCORE2 $\geq 7.5\%$ (<50 лет), $\geq 10\%$ (50-69 лет), $\geq 15\%$ (≥ 70 лет)
Высокий	Значимо выраженный ФР – ХС >8 ммоль/л и/или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л и/или АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. СГХС без ФР СД без поражения органов-мишеней, СД ≥ 10 лет или с ФР Умеренная ХБП с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ² Гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(-ы) >25-49%) SCORE2 2.5% -- 7.5% (<50 лет), 5-10% (50-69 лет), 7.5-15% (≥ 70 лет)
Умеренный	Молодые пациенты (СД 1 типа моложе 35 лет, СД 2 типа моложе 50 лет) с длительностью СД <10 лет без поражения органов-мишеней и ФР SCORE2 <2.5% (<50 лет), <5% (50-69 лет), <7.5% (≥ 70 лет)
Низкий	SCORE2 <2.5% (<50 лет), <5% (50-69 лет), <7.5% (≥ 70 лет)

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ОКС – острый коронарный синдром, ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство, КШ – коронарное шунтирование, СД – сахарный диабет, ФР – фактор риска, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, АД – артериальное давление

Для расчета категории риска и получения подсказок по липидснижающей терапии рекомендуется использовать калькулятор СС риска Атеростоп (ATEROSTOP), доступный к загрузке на смартфоны. Данный калькулятор разработан Национальным обществом по изучению атеросклероза на основании Российских рекомендаций по ДЛП [70].

Целевые уровни показателей липидного профиля

Табл. 3. Целевые уровни показателей липидного профиля

Параметр	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ХС ЛНП, ммоль / л	< 3,0	<2,6	< 1,8*	< 1,4*
ХС ЛВП, ммоль / л	мужчины > 1,0; женщины > 1,2			
ТГ, ммоль / л	< 1,7			
Лп(а), мг/дл	< 50		< 30	

* + снижение ХС ЛНП на 50% и более от исходного.

Следует отметить, что обязательно достижение целевого уровня ХС ЛНП, достижение оптимальных значений других липидных показателей желательно. [22].

Основные принципы гипохолестериновой терапии

В основе гипохолестериновой терапии лежит терапия статинами, поскольку они помимо гиполлипидемического эффекта обладают плеiotропными эффектами. При назначении статинов надо помнить о «правиле 6%» - удвоение дозы статинов дополнительно снижает уровень ХС ЛНП на 6%.

Клинический пример

Врач назначил пациенту очень высокого сердечно-сосудистого риска (ИБС) розувастатин 10 мг. Исходный уровень ХС ЛНП был 3.8 ммоль/л. На фоне приема розувастатина 10 мг уровень ХС ЛНП снизился на 40% и стал 2.3 ммоль/л. Целевой уровень 1.4 ммоль/л или меньше. Если врач увеличит дозу розувастатина до 20 мг в сутки, то ХС ЛНП станет $2.3 - 6\% = 2.1$ ммоль/л. Если вновь увеличит до 40 мг, то ХС ЛНП будет $2.1 - 6\% = \text{около } 2$ ммоль/л. Этого явно недостаточно. Врач может усилить терапию по-другому – к терапии розувастатином 10 мг добавить эзетимиб 10 мг. Уровень ХС ЛНП станет $2.3 - 25\% = 1.7$ ммоль/л. Этот уровень тоже не целевой. Поэтому в данном клиническом примере имеет смысл сразу удвоить дозу розувастатина (назначить 20 мг) и добавить эзетимиб. Конечно ответ на гиполлипидемическую терапию индивидуален (поэтому и необходимо через месяц контролировать показания липидного профиля), однако предварительный расчёт степени снижения уровня ХС ЛНП позволит сократить количество визитов для коррекции дозы и повысит комплаентность пациента, снизит нагрузку на систему здравоохранения.

У пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска целесообразно начинать терапию с комбинации статинов+эзетимиб. Можно использовать два препарата в одной таблетке/капсуле (в настоящее время есть комбинации розувастатин 5/10/20/40 мг + эзетимиб

10 мг и аторвастатин 10/20/40 мг + эзетимиб 10 мг. Комбинации питавастатин+эзетимиб по состоянию на 2024 г. нет) или в виде отдельных препаратов. Использование фиксированных комбинаций повышает приверженность к терапии, использование отдельных препаратов делает терапию более гибкой.

У пациентов экстремального риска, а также при исходном уровне ХС ЛНП ≥ 5.0 ммоль/л, рекомендуется использовать комбинированную терапию – статин+эзетимиб+иPCSK9 или статин+иPCSK9.

Если у пациента очень высокого/экстремального риска уровень ХС ЛНП снизился слишком сильно (менее 0.6 ммоль/л) или если у пациента высокого риска ХС ЛНП менее 1.0 ммоль/л, а также в других случаях, когда врач сочтёт снижение ХС ЛНП избыточным, терапия может быть ослаблена. Есть несколько вариантов ослабить гиполипидемическую терапию – отменить эзетимиб, уменьшить дозу статина, уменьшить дозу алирокумаба. Доза эволокумаба или инклизирана неизменна, однако врачебная комиссия может принять решение об изменении схемы введения данных препаратов.

Эффективность гиполипидемической терапии оценивают раз в 4-6 недель до достижения целевого уровня ХС ЛНП. После достижения – 1 раз в год.

Основные принципы лечения гипертриглицеридемии

Медикаментозную терапию следует начинать при уровне ТГ ≥ 2.3 ммоль/л. Однако при уровне ТГ ≥ 1.7 ммоль/л врач вправе также назначить омега-3 ПНЖК, если сочтёт это целесообразным. Принцип лечения пациентов с гипертриглицеридемией представлен на рис. 3.

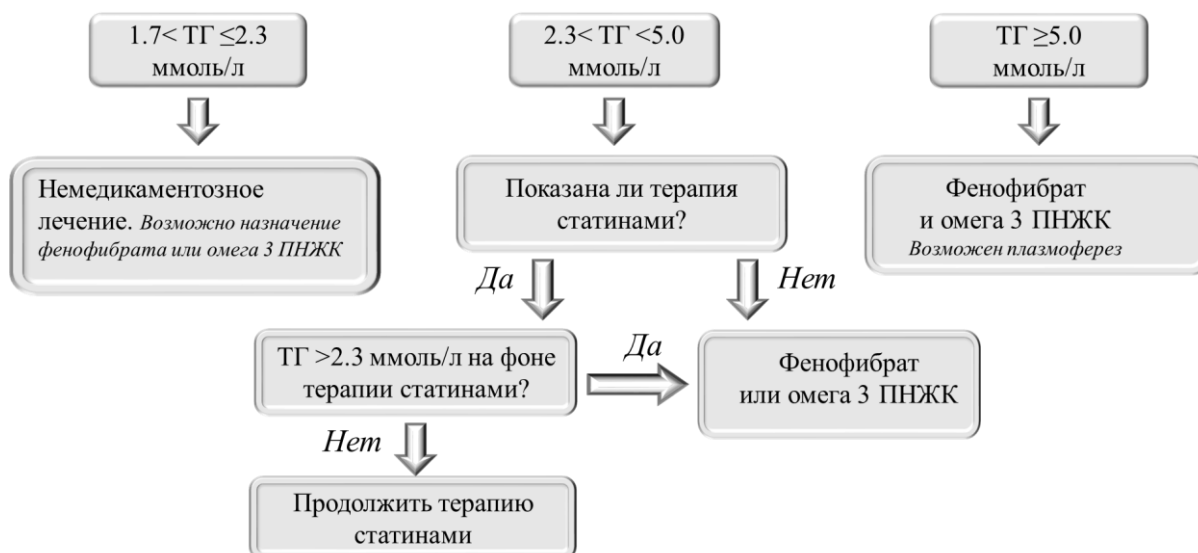


Рис. 3. Принципы лечения пациентов с гипертриглицеридемией

Любую гиполипидемическую терапию нельзя проводить беременным женщинам и женщинам в период кормления грудью, поскольку вопросы безопасности в этих ситуациях не изучены. Необходимо помнить, что физиологическое повышение уровня ОХС в последнем триместре беременности может достигать 9 ммоль/л.

Лабораторный контроль

Определение липидов сыворотки крови:

- перед назначением гиполипидемической терапии
- после старта гиполипидемической терапии через 8 (± 4) недель до достижения целевого уровня
- по достижении пациентом целевого уровня липидов – ежегодно (если нет проблем с приверженностью или других причин для более частого контроля)

Определение АЛТ и АСТ:

- до начала гиполипидемической терапии
- при повышении исходно уровня КФК >4 ВГН гиполипидемическую терапию не начинать
- однократно через 8–12 недель от начала гиполипидемической терапии
- при выявлении повышенного уровня АЛТ на фоне гиполипидемической терапии: при повышении АЛТ < 3 верхних границ нормы (120 Е/л) – продолжить гиполипидемическую терапию, повторный контроль АЛТ через 4–6 недель
- при повышении АЛТ ≥ 3 ВГН – отмена гиполипидемической терапии, контроль АЛТ через 4–6 недель после отмены и возобновление гиполипидемической терапии после нормализации АЛТ. При сохранении повышенного уровня АЛТ – поиск других возможных причин повышения АЛТ.

Определение креатинфосфокиназы (КФК):

- до начала терапии;
- при повышении исходно уровня КФК >4 ВГН гиполипидемическую терапию не начинать
- мониторинг на фоне гиполипидемической терапии рутинно не рекомендован, но выполняется при появлении миалгии/мышечной слабости;

Повышение КФК < 4 ВГН:

- при отсутствии симптомов миопатии прием статина продолжить;
- при наличии симптомов миопатии необходим регулярный мониторинг КФК;
- если симптомы миопатии сохраняются необходимо отменить прием статина, провести повторную оценку симптомов и уровня КФК через 6 недель после отмены;
- после исчезновения симптомов и нормализации КФК возобновить назначение статина в меньшей дозе, с режимом приема через день или 2 раза в неделю;

Повышение КФК ≥ 4 ВГН:

- отмена статина;
- контроль функции почек;
- мониторинг КФК каждые 2 недели;
- после нормализации уровня КФК – рестарт терапии статином в меньшей дозе;
- исключение других причин повышения КФК;
- если уровень КФК сохраняется высоким при мониторинге – подтверждение развития миопатии.

Контроль HbA1c и/или уровня глюкозы плазмы натощак:

- регулярный мониторинг HbA1c и/или уровня глюкозы плазмы должен проводиться пациентам с высоким риском развития СД и при высокодозной терапии статином;
- мониторинг уровня глюкозы плазмы показан пожилым пациентам с метаболическим синдромом, ожирением, признаками инсулинорезистентности [21]

Инструментальный контроль

Нарушения липидного обмена оказывают влияние не только на формирование и дестабилизацию атеросклеротической бляшки, но и на микроциркуляцию миокарда. Гиперлипидемии рассматриваются в качестве одного из факторов развития эндотелиальной дисфункции гладкомышечных клеток и, следовательно, микрососудистой дисфункции, как при наличии, так и при отсутствии обструктивного поражения коронарного русла, являясь как фактором развития ИБС, так и причиной дальнейшего ухудшения перфузии миокарда у пациентов с установленной ИБС. В современной практике для оценки клеточной перфузии миокарда широко применяется метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) миокарда. Метод основан на оценке распределения внутривенно введенного радиофармпрепарата (РФП), тропного к неповрежденным кардиомиоцитам пропорционально коронарному кровотоку. Выполнение исследования в сочетании с различными нагрузочными пробами позволяет оценить стабильные и преходящие нарушения кровоснабжения миокарда на клеточном уровне. Метод является полуколичественным и безопасным, его высокая воспроизводимость позволяет выполнять его не только в диагностических целях, но и для оценки эффекта терапии и прогноза [86].

В ряде работ, в том числе на больших выборках (n=2203) показана возможность стратификации риска на основе подсчета количественных параметров перфузии, отражающих площадь и объем зон поражения миокарда при перфузионной ОЭКТ: SRS, SSS и SDS (Summed Rest, Stress, Difference Score). По результатам этих исследований, при увеличении SSS более 13 баллов у больных ИБС в течение двух лет, риск летального исхода достигает 2,9%, а при наличии ИМ – 4,2% [87]. Способность метода выявлять начальные очаговые и диффузные нарушения перфузии миокарда могут оказаться полезными у лиц с наличием факторов риска ИБС, но без клинической симптоматики и каких-либо инструментальных данных за наличие ИБС, в том числе при отрицательных результатах нагрузочных ЭКГ-проб. Так, возможности метода в оценке изменений перфузии миокарда на фоне гиполипидемической терапии у больных ИБС были продемонстрированы в исследовании Mostaza et. al [88]. В нашем собственном исследовании было показано, что у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией имеются регистрируемые визуально диффузные нарушения клеточной перфузии. При этом на фоне терапии статинами отмечается отсутствие отрицательной динамики выявляемых нарушений перфузии, в то время как у некомплаентных пациентов постепенно происходит объединение мелких участков неравномерности перфузии в более крупные, которые со временем могут достигнуть уровня “дефекта”, характерного для пациентов с установленной ИБС [89].

Заключение

Таким образом наиболее значимый путь влияния на патогенез АССЗ – коррекция нарушения липидного обмена. Понятие «нормальный уровень ОХС/ХС ЛНП» не может рассматриваться в отрыве от категории сердечно-сосудистого риска. Именно достижение целевых значений ХС ЛНП позволяет остановить прогрессирование атеросклероза. Основные препараты, используемые для этой цели – статины (розува-, аторва-, питавастатин), эзетимиб, ингибиторы PCSK9, бемпедоевая кислота. Предпочтение следует отдавать комбинированной гипохолестериновой терапии.

Уровень ТГ ≥ 2.3 ммоль/л является показанием для назначения терапии фенофибратом и/или Омега-3 ПНЖК. Для коррекции гипертриглицеридемии следует руководствоваться схемой, разработанной Национальным обществом по изучению атеросклероза.

Гиполипидемическая терапия является безопасной, однако приверженность пациентов к данному лечению остаётся низкой. Это требует проведения разъяснительной работы, что подразумевает высокий уровень знаний о нарушениях липидного обмена у врачей-терапевтов и кардиологов.

Тестовые задания для усвоения материала

1. У пациентов очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП:

- А) Менее 2.6 ммоль/л;
- Б) Менее 1.8 ммоль/л;
- В) Менее 1.4 ммоль/л;
- Г) Менее 3.0 ммоль/л.

2. Препараты для снижения уровня ОХС и ХС ЛНП это:

- А) Фибраты, статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK9, бемпедоевая кислота, Омега-3 ПНЖК;
- Б) Статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK9, бемпедоевая кислота;
- В) Статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK9, бемпедоевая кислота, воланесарсен, ломитапид;
- Г) Фибраты, ингибиторы PCSK9, бемпедоевая кислота, Омега-3 ПНЖК.

3. Препараты для коррекции гипертриглицеридемии:

- А) Фибраты, ингибиторы PCSK9, бемпедоевая кислота, Омега-3 ПНЖК;
- Б) Бемпедоевая кислота, Омега-3 ПНЖК;
- В) Фибраты, Омега-3 ПНЖК;
- Г) Фибраты, эзетимиб, ингибиторы PCSK9, Омега-3 ПНЖК.

4. Медикаментозная терапия обязательна при уровне триглицеридов:

- А) Более 10 ммоль/л;
- Б) Более 5 ммоль/л;
- В) Более 2.3 ммоль/л;
- Г) Зависит от мнения врача.

5. Пациенту с ишемической болезнью сердца для достижения целевого уровня ХС ЛНП лучше начать терапию с:

- А) Монотерапии статинами;
- Б) Ингибиторов PCSK9;
- В) Комбинации статинов + фенофибрат;
- Г) Комбинации статинов + Омега-3 ПНЖК;
- Д) Комбинации статинов + эзетимиб.

6. При повышении уровня АЛТ более 3 ВГН (120 Е/л) у пациента, получающего статинотерапию, следует:

- А) Отменить статины на 2 недели, повторно определить уровень АЛТ и АСТ в крови. При их нормализации назначить другой статин или тот же статин в меньшей дозе.
- Б) Отменить статины навсегда;
- В) Ничего не менять в терапии;

7. Комбинировать бемпедоевую кислоту можно с такими препаратами как:

- А) Статины;
- Б) Фибраты;
- В) Эзетимиб;
- Г) Ингибиторы PCSK9;
- Д) Со всеми вышеперечисленными.

8. При значимом недостижении целевого уровня ХС ЛНП у пациента с ИБС, который принимает 20 мг аторвастатина следует:

- А) Удваивать дозу аторвастатина с контролем уровня ХС ЛНП каждый месяц;
- Б) Добавить эзетимиб 10 мг;
- В) Заменить аторвастатин на розувастатин или питавастатин;
- Г) Можно как удваивать дозу, так и добавить эзетимиб. Однако предпочтительно добавить эзетимиб.

9. При увеличении дозы статина в 2 раза уровень ХС ЛНП дополнительно снизится на:

- А) 50%;
- Б) 6%;
- В) 35%;
- Г) Не снизится.

10. Можно ли использовать эзетимиб в качестве монотерапии:

- А) Можно у лиц старше 75%, которым проводится первичная профилактика или у пациентов, не переносящих статины;
- Б) Нельзя;
- В) Можно вместо терапии статинами во всех случаях;
- Г) Можно при заболеваниях печени.

Ответы.

1. В
2. Б
3. В
4. В
5. Д
6. А
7. Д
8. Г
9. Б
10. А

Список литературы

1. Информационный бюллетень ВОЗ №317. 2015.
2. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda,MD:National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
3. Reis S.E., Holubkov R., Conrad Smith A.J., Kelsey S.F., Sharaf B.L., Reichek N., et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J*. 2001. 141(5): 735-741.
4. Han S.H., Bae J.H., Holmes D.R., Jr., Lennon R.J., Eeckhout E., Barsness G.W., et al. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2008. 29(11): 1359-1369.
5. Kitta Y., Obata J.E., Nakamura T., Hirano M., Kodama Y., Fujioka D., et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009. 53(4): 323-330.
6. Gulati M., Cooper-DeHoff R.M., McClure C., Johnson B.D., Shaw L.J., Handberg E.M., et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med*. 2009. 169(9): 843-850.
7. Jespersen L., Hvelplund A., Abildstrom S.Z., Pedersen F., Galatius S., Madsen J.K., et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012. 33(6): 734-744.
8. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J., Kostuk W.J., et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007. 356(15): 1503-1516.
9. Chung S.C., Hlatky M.A., Faxon D., Ramanathan K., Adler D., Mooradian A., et al. The effect of age on clinical outcomes and health status BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes). *J Am Coll Cardiol*. 2011. 58(8): 810-819.
10. Frye R.L., August P., Brooks M.M., Hardison R.M., Kelsey S.F., MacGregor J.M., et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009. 360(24): 2503-2515.
11. Henderson R.A., Pocock S.J., Clayton T.C., Knight R., Fox K.A., Julian D.G., et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003. 42(7): 1161-1170.
12. Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A., van Dalen F.J., Wagener G., Danchin N., et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004. 364(9437): 849-857.
13. Steg P.G., Greenlaw N., Tardif J.C., Tendera M., Ford I., Kaab S., et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J*. 2012. 33(22): 2831-2840.
14. Daly C.A., De Stavola B., Sendon J.L., Tavazzi L., Boersma E., Clemens F., et al. Predicting prognosis in stable angina--results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ*. 2006. 332(7536): 262-267.

15. Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W., D'Agostino R., Sr., Ohman E.M., Rother J., et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007. 297(11): 1197-1206.
16. Заболеваемость населения России в 2013 году. Статистические материалы. Москва, 2014.
17. Оганов Р.Г., Калинина А.М., Концевая А.В. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011. Т. 4. С. 4-9.
18. Bertuccio P., Levi F., Lucchini F., Chatenoud L., Bosetti C., Negri E., et al. Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults: recent trends in Europe. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011. 18(4): 627-634.
19. Статистическая информация за 2014 год. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2015
20. Клинические рекомендации Стабильная ишемическая болезнь сердца. Проект. 2024 г
21. Клинические рекомендации Нарушения липидного обмена, 2023. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/752_1
22. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. Генетика, патогенез, фенотипы, диагностика, терапия, коморбидность. Монография. Москва, 2020.
23. Руководство по кардиологии, в 4 томах (под редакцией Е.И. Чазова). В. В. Кухарчук, В. Н. Титов. Атеросклероз и дислипидемии. т. 3, с. 15-58. М.: Практика, 2014.
24. Nissen S.E. Effect of intensive lipid lowering on progression of coronary atherosclerosis: evidence for an early benefit from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *Am J Cardiol*. 2005. 96(5A): 61F-68F.
25. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., Wedel H., Beevers G., Caulfield M., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003. 361(9364): 1149-1158.
26. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A., 3rd, Goldstein L.B., Hennerici M., Rudolph A.E., et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006. 355(6): 549-559.
27. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., Hitman G.A., Neil H.A., Livingstone S.J., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004. 364(9435): 685-696.
28. Poolsup N., Suksomboon N., Wongyaowarat K., Rungkanchanon B., Niyomrat P., Kongsuwan S. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of pitavastatin and atorvastatin in patients with dyslipidaemia. *J Clin Pharm Ther*. 2012. 37(2): 166-172.
29. Sadowitz B., Maier K.G., Gahtan V. Basic science review: Statin therapy--Part I: The pleiotropic effects of statins in cardiovascular disease. *Vasc Endovascular Surg*. 2010. 44(4): 241-251.
30. Correale M., Abruzzese S., Greco C.A., Concilio M., Biase M.D., Brunetti N.D. Pleiotropic effects of statin in therapy in heart failure: a review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014. 12(6): 873-884.

31. Семенова А.Е., Сергиенко И.В., Кухарчук В.В. Возможные механизмы стабилизации атеросклеротической бляшки на фоне терапии розувастатином. Атеросклероз и дислипидемии. 2010. № 1. С. 20-24.
32. Домбровский А.Л., Сергиенко И.В., Рвачева А.В., Аншелес А.А., Семенова А.Е., Кухарчук В.В. Влияние терапии аторвастатином в различных дозах на эндотелиальные прогениторные клетки и факторы ангиогенеза у больных ишемической болезнью сердца. Атеросклероз и дислипидемии. 2015. № 2 (19). С. 56-68.
33. Семенова А.Е., Сергиенко И.В., Домбровский А.Л., Рвачева А.В. Роль эндотелиальных прогениторных клеток при атеросклерозе. Атеросклероз и дислипидемии. 2012. № 3. С. 14-23.
34. Hong SJ, et al. JAMA 2023;329:1078-1087
35. J Am Heart Assoc. 2023 Sep 19;12(18):e030414 DOI: 10.1161/jaha.123.030414
36. Group SC. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): Randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. Am Heart J. 2010. 160(5): 785–794.e710. doi:10.1016/j.ahj.201
37. Cannon C. P et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes // New England Journal of Medicine. 2015. Vol. 372. №. 25. P. 2387–2397
38. Y. Ouchi, J. Sasaki, Hi. Arai, K. Yokote et al. ezetimibe in Prevention of Cerebro- and Cardiovascular Events in Middle- to High-Risk, Elderly (75 Years Old or Over) Patients With Elevated DL-Cholesterol: A Multicenter, Randomized, Controlled, Open-Label Trial Circulation Volume 140, Number 12 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415>
39. Abifadel M, Varret M, Rabès J-P et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet. 2003. 34(2): 154–156. doi:10.1038/ng1161
40. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for Hypercholesterolemia. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2014. 54(1): 273–293. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025
41. Sabatine MS et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease // New England Journal of Medicine. 2017. Vol. 376. №. 18. P. 1713–1722.
42. Giugliano RP et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial //The Lancet. 2017. Vol. 390. №. 10106. P. 1962–1971.
43. Jukema JW et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES trial // J Am Coll Cardiol. 2019. Vol. 74. №. 9. P. 1167–1176.
44. Kosmas CE, Estrella AM, Sourlas A et al. Inclisiran: A New Promising Agent in the Management of Hypercholesterolemia.
45. Levin AA. Treating disease at the RNA level with oligonucleotides. NEJM 2019;380:57–70.
46. Tsouka AN, Tellis CC, Tseplis AD. Pharmacology of PCSK9 Inhibitors: current status and future perspectives. Current Pharmaceutical Design 2018;24:3622–3633.
47. Wang N, Tall AR. New approach to PCSK9 therapeutics. NEJM 2017; 376:41–51.
48. Ray KK, Phill M, Scot Wright R et al. Two phase 3 trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. NEJM 2020;382:1507–1519
49. Raal JF, Kallend D, Ray KK et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. NEJM 2020; 382:1520–1530.

50. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2020 Nov 1;134:69–73. doi:10.1016/j.amjcard.2020.08.018. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32892993
51. Tummala R., Gupta M., Devanabanda A. R., Bandyopadhyay D., Aronow W. S., Ray K. K., Ghosh, R. K. (2022). Bempedoic acid and its role in contemporary management of hyperlipidemia in atherosclerosis. *Annals of Medicine*, 54(1), 1287-1296.
52. Bilen, O., & Ballantyne, C. M. (2016). Bempedoic acid (ETC-1002): an investigational inhibitor of ATP citrate lyase. *Current atherosclerosis reports*, 18, 1-7.
53. Pinkosky, S. L., Newton, R. S., Day, E. A., Ford, R. J., Lhotak, S., Austin, R. C., ... & Lalwani, N. D. (2016). Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nature Communications*, 7(1), 13457.
54. Cicero, A. F., Fogacci, F., & Cincione, I. (2021). Evaluating pharmacokinetics of bempedoic acid in the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 17(9), 1031-1038.
55. Hoofnagle, J. H. (2013). LiverTox: a website on drug-induced liver injury. In *Drug-induced liver disease* (pp. 725-732). Academic Press.
56. Chandramahanti, S., & Farzam, K. (2023). Bempedoic Acid.
57. Ballantyne C. M., Banach M., Bays H. E., Catapano A. L., Laufs U., Stroes E. S., Ray K. K. (2022). Long-term safety and efficacy of bempedoic acid in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and/or heterozygous familial hypercholesterolemia (from the CLEAR Harmony Open-Label Extension Study). *The American journal of cardiology*, 174, 1-11.
58. Ray K. K., Bays H. E., Catapano A. L., Lalwani N. D., Bloedon L. T., Sterling L. R., Ballantyne C. M. (2019). Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *New England Journal of Medicine*, 380(11), 1022-1032
59. Laufs, U., Banach, M., Mancini, G. J., Gaudet, D., Bloedon, L. T., Sterling, L. R., ... & Stroes, E. S. (2019). Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *Journal of the American Heart Association*, 8(7), e011662.
60. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2013. 129(25 suppl 2): S76–S99. doi:10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1
61. Fruchart JC, Duriez P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism. *Drugs of Today.* 2006. 42(1): 39. doi:10.1358/dot.2006.42.1.963528.
62. Keating GM, Croom KF. Fenofibrate. *Drugs.* 2007. 67(1): 121–153. doi:10.2165/00003495-200767010-00013.
63. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D., Fye C.L., Anderson J.W., Elam M.B., et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1999. 341(6): 410-418.
64. Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C., Crouse J.R., 3rd, Leiter L.A., Linz P., et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010. 362(17): 1563-1574.
65. Chew E.Y., Davis M.D., Danis R.P., Lovato J.F., Perdue L.H., Greven C., et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology.* 2014. 121(12): 2443-2451.

66. Keech A., Simes R.J., Barter P., Best J., Scott R., Taskinen M.R., et al. 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(9500): 1849-1861.
67. Руководство по кардиологии, в 4 томах (под редакцией Е.И. Чазова). В.В. Кухарчук, И.В. Сергиенко. Гиполипидемические средства. т. 4, с. 864-874. М.: Практика, 2014.
68. Bhatt DL et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia // *New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 380. №. 1. P. 11–22.
69. *N Engl J Med* 2015;373:438-47 DOI: 10.1056/NEJMoa1400283
70. Зубарева М.Ю., Малышев П.П., Аншелес А.А., Сергиенко И.В. Оценка факторов риска атеросклероза у лиц различных категорий сердечно-сосудистого риска при использовании калькулятора Атеростоп. *Кардиология* 2021 Том 61, № 3, стр 12-17
71. Barter, P. J., Caulfield, M., Eriksson, M., Grundy, S. M., Kastelein, J. J., Komajda, M., Brewer, B. (2007). Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *New England journal of medicine*, 357(21), 2109-2122.
72. Johns DG, Duffy J, Fisher T, Hubbard BK, Forrest MJ. On- and off-target pharmacology of torcetrapib: current understanding and implications for the structure activity relationships (SAR), discovery and development of cholesteryl ester-transfer protein (CETP) inhibitors. *Drugs*. 2012 Mar 5;72(4):491-507. doi: 10.2165/11599310-000000000-00000
73. Rehman WU, Yarkoni M, Ilyas MA, Athar F, Javaid M, Ehsan M, Khalid MT, Pasha A, Selma AB, Yarkoni A, Patel K, Sabouni MA, Rehman AU. Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitors and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024 May 16;11(5):152. doi: 10.3390/jcdd11050152.
74. Nelson AJ, Sniderman AD, Ditmarsch M, Dicklin MR, Nicholls SJ, Davidson MH, et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibition reduces major adverse cardiovascular events by lowering apolipoprotein B levels. *Int J Mol Sci*. 2022;23. 10.3390/ijms23169417. Review paper describing the evidence for a reduction in cardiovascular disease risk directly proportional to reductions in LDL cholesterol and Apo B levels with CETP inhibitor treatments.
75. Ference BA, Kastelein JJP, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nicholls SJ, Ray KK, et al. Association of genetic variants related to CETP inhibitors and statins with lipoprotein levels and cardiovascular risk. *JAMA*. 2017;318:947–956. doi: 10.1001/jama.2017.11467.
76. Holmes MV, Smith GD. Dyslipidaemia: revealing the effect of CETP inhibition in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:635–636. doi: 10.1038/nrcardio.2017.156.
77. Kastelein JJP, Hsieh A, Dicklin MR, Ditmarsch M, Davidson MH. Obicetrapib: Reversing the Tide of CETP Inhibitor Disappointments. *Curr Atheroscler Rep*. 2024 Feb;26(2):35-44. doi: 10.1007/s11883-023-01184-1.
78. Bhatt DL, Bays HE, Miller M, Cain JE 3rd, Wasilewska K, Andrawis NS, Parli T, Feng S, Sterling L, Tseng L, Hartsfield CL, Agollah GD, Mansbach H, Kastelein JJP; ENTRIGUE Principal Investigators. The FGF21 analog pegozafermin in severe hypertriglyceridemia: a randomized phase 2 trial. *Nat Med*. 2023 Jul;29(7):1782-1792. doi: 10.1038/s41591-023-02427-z. Epub 2023 Jun 24. Erratum in: *Nat Med*. 2024 Jun;30(6):1788-1789. doi: 10.1038/s41591-024-02890-2
79. Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S, Reijman MD, Brinton EA, Charng MJ, Srinivasan S, Baker-Smith C, Baum S, Brothers JA, Hartz J, Moriarty PM, Mendell J, Bihorel S, Banerjee P, George RT, Hirshberg B, Pordy R. Evinacumab for Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2024 Jan 30;149(5):343-353. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065529

80. Tsimikas S. RNA-targeted therapeutics for lipid disorders *Curr Opin Lipidol*. 2018;29(6):459-466;
81. Tsimikas S, Karwadowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2020;382:244e55;
82. Kaur G, Abdelrahman K, Adam N, Berman AN et al. Lipoprotein(a): Emerging insights and therapeutics. *American Journal of Preventive Cardiology* 2024;18:100641, <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2024.100641>;
83. Arsenault BJ, Perrot N, Puri R. Therapeutic agents targeting cardiometabolic risk for preventing and treating atherosclerotic cardiovascular diseases. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;104(2):257-268. <https://doi.org/10.1002/cpt.1110>;
84. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016; 388: 2239–53.
85. Chiesa G, Maria Grazia Zenti, Baragetti A et al. Consensus document on Lipoprotein(a) from the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA). *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2023). <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.07.019>.
86. Результаты перфузионной однофотонной эмиссионной томографии миокарда и данных коронарографии у пациентов с различной претестовой вероятностью ишемической болезни сердца Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б., Денисенко-Канкия Е.И. *Терапевтический архив*. 2020. Т. 92. № 4. С. 30-36.
87. Hachamovitch R., Berman D.S., Shaw L.J., Kiat H., Cohen I., Cabico J.A., Friedman J., Diamond G.A. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(6):535-43.
88. Mostaza J.M., Gomez M.V., Gallardo F., Salazar M.L., Martin-Jadraque R., Plaza-Celemin L., Gonzalez-Maqueda I., Martin-Jadraque L. Cholesterol reduction improves myocardial perfusion abnormalities in patients with coronary artery disease and average cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):76-82.
89. Перфузия миокарда левого желудочка у больных с гиперхолестеринемией на фоне терапии статинами. Сергиенко И.В., Мартиросян Л.А. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017. № 2 (27). С. 38-47.

И.В. Сергиенко, Н.С. Курочкина, Ю.А. Прус, Д.Н. Нозадзе,
А.А. Аншелес, М.В. Ежов, М.Ю. Зубарева

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

учебное пособие

Подписано в печать: 23.08.2024 г.

Печ. л. 1.6 л

Заказ № 49/401-13

Формат 60×84 1/16

Тираж: 100 экз

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И.
Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Академика Чазова ул, д. 15а, Москва, 121552

Электронный адрес: www.cardio.ru

E-mail: info@cardio.ru

ISBN 978-5-93856-824-2

