

А. А. Бова, Ю. М. Громова

СОВРЕМЕННЫЕ ПОЗИЦИИ СТАТИНОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

*Кафедра военно-полевой терапии Военно-медицинского института
в УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

Прогрессирование атеросклеротического процесса с развитием клинических проявлений ассоциировано с повышенным уровнем атерогенных фракций липидов, в первую очередь – холестерина липопротеидов низкой плотности. Наиболее изученной группой липидснижающих препаратов, доказавших свою эффективность в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, и препаратами первого выбора в лечении дислипидемий являются статины. В обновленных международных клинических рекомендациях по лечению дислипидемий пересмотрены подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска и тактике липидснижающей терапии в различных когортах пациентов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, статины, липидснижающие препараты.

A. A. Bova, Y. M. Gromova

CURRENT STATIN POSITIONS IN THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR EVENTS

Progression of the atherosclerotic process with the development of clinical manifestations is associated with an increased level of atherogenic fractions of lipids, primarily low-density lipoprotein cholesterol. The most studied group of lipid lowering drugs, which have proven their effectiveness in reducing cardiovascular morbidity and mortality, and the first choice drugs in the treatment of dyslipidemia are statins. The updated international guidelines for the treatment of dyslipidemia revised approaches to cardiovascular risk stratification and lipid lowering therapy tactics in different patient cohorts.

Key words: cardiovascular risk, statins, lipid lowering drugs.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти в мире. Ожидается, что к 2025 году они займут первое место в структуре смертности в развивающихся странах.

В США ежегодно госпитализируется около 1 миллиона пациентов с нестабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС), в странах Европы – свыше 800 000, в Российской Федерации – более 1,2 миллиона человек. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении острого коронарного синдрома, количество больных с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда неуклонно увеличивается во всём мире, в том числе и в Республике Беларусь.

В 1950 г. в журнале *Atherosclerosis* была опубликована первая статья о снижении уровня общего холестерина (ХС) у пациентов, страдающих ИБС на фоне применения первого, несерийного статина – компактина – в дозе 50 мг/сут. Снижение уровня ХС составило к 4-й неделе лечения 27% [10]. Можно считать, что 1980 г. стал

годом начала эры статинов. Клинический интерес к созданию препаратов, снижающих уровень ХС крови, возник задолго до этой даты, и сформировался в послевоенные годы, когда липидная теория атерогенеза Н.Н. Аничкова и С.С. Халатова нашла своё подтверждение в работах J.W. Gofman, доказавшего связь между уровнем липопротеидов и риском развития ИБС в результате крупного научного исследования The Seven Countries Study, в том числе доказавшего связь гиперхолестеринемии с риском развития ИБС.

Первый препарат, предназначенный для снижения уровня ХС, – трипаранол (MER-29) был испытан в 1959 г. [7]. Это вещество блокировало последнюю стадию синтеза ХС (переход десмо-терола в ХС). Блокада этого процесса приводила к росту в крови концентрации десмо-стерола и началу его депозиции в интима артерий. Как это ни парадоксально, но снижение таким путем синтеза ХС приводило к ускорению развития атеросклеротической бляшки, развитию катаракты, алопеции.

Анализ негативных результатов первого опыта по снижению уровня ХС привел к изменению вектора поиска новых препаратов для контроля уровня ХС. Стало очевидным, что блокада не последних, а начальных стадий синтеза ХС может оказаться эффективной. Поиск препарата сместился на поиск вещества, блокирующего 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктазу). Основной синтез ХС осуществляется в гепатоцитах из ацетил-КоА. В начале процесса из ацетил-КоА синтезируется мевалоновая кислота; скорость этого синтеза регулируется ферментом ГМГ-КоА-редуктазой. Активность последней, в свою очередь, регулируется по механизму обратной связи уровнем ХС. Блокада ГМГ-КоА-редуктазы приводит к выраженному снижению количества мевалоновой кислоты и, следовательно, к снижению уровня ХС. Снижение уровня синтезируемого ХС увеличивает на поверхности гепатоцитов количество рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛНП), что, в свою очередь, увеличивает захват из плазмы крови ЛНП – т.е. концентрация ХС ЛНП в крови снижается [4].

В период с 1979 по 1994 г. происходило накопление опыта применения статинов. В клиническую практику был внедрен второй статин – симвастатин. В многочисленных работах оценивалась его безопасность и безопасность снижения уровня ХС. Важнейшая роль статинов как препаратов, приводящих к снижению уровня ХС, стала очевидной всем клиницистам после опубликования исследования MRFIT [12]. Наблюдение за 12 866 пациентами с высоким сердечно-сосудистым (СС) риском в возрасте 35–57 лет в течение 7 лет показало, что контроль и коррекция факторов риска (ФР) приводили к снижению СС-смертности с 19,3 случаев на 1000 пациентов в группе контроля до 17,9 случаев на 1000 пациентов в группе активного воздействия. Было установлено, что самый высокий уровень смертности наблюдался при значении ХС сыворотки крови > 7,75 ммоль/л, минимальный – 4,14 ммоль/л. Расчет показал, что снижение уровня ХС на 1% приводит к снижению риска смерти на 2%.

Накопленные данные позволили сформулировать идею эпохального исследования Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [15]. В это исследование были включены 4444 пациента с ИБС в возрасте от 35 до 70 лет с уровнем ХС от 5,5 до 8 ммоль/л. Продолжительность наблюдения составила 5,4 года. Сравнение результатов в группе активного лечения (n = 2221)

с результатами в группе плацебо (n = 2223) показало, что риск смерти снизился на 30% (с 8,5 до 5,0%). Это означало, что лечение 30 пациентов симвастатином в течение 5 лет позволило предотвратить 1 летальный исход. В группе пациентов, получавших симвастатин, отмечено снижение уровня общего ХС на 25%, ХС ЛНП – на 35% и повышение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛВП) на 8%. Такое снижение уровня ЛНП привело к 42% снижению риска коронарной смерти и 37% снижению риска вмешательств на коронарных артериях. Эффект контроля уровня ЛНП впервые был доказан в группе пациентов с сахарным диабетом (СД).

Историческое значение исследования 4S заключается в том, что впервые была доказана возможность снижения общей смертности при терапии статинами. Однако, завершение целого ряда исследований по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (JUPITER, ASTEROID и др.) так и не ответили на вопрос об оптимальном уровне ЛНП для здорового человека.

Обсуждение принципа «Чем ниже, тем лучше?» сегодня по-прежнему является актуальным при проведении гиполипидемической терапии. Очевидно, что дискуссия возникла из-за отсутствия «нормы» для ЛНП. Уровень ЛНП ≥ 200 мг/дл (≥ 5 ммоль/л) однозначно ассоциируется с высоким риском развития ИБС и её неблагоприятным прогнозом (у 10% популяции с таким уровнем ЛНП развивается 20% всех сердечно-сосудистых событий ССС) [11]. Необходимость медикаментозной коррекции такого уровня не вызывает сомнения. Уровень 90–130 мг/дл (2,3–3,4 ммоль/л) считается нормальным для здорового человека, независимо от расовой принадлежности [9], однако большая часть СС-событий развивается именно при этом уровне ЛНП. В исследованиях, выполненных со статинами, только 20–25% СС-событий (в первую очередь инфаркты миокарда (ИМ)) предотвращаются в этой популяции независимо от того, испытал ли пациент характерную симптоматику до развития ИМ или нет. Таким образом, предполагать, что уровень 90–130 мг/дл (2,3–3,4 ммоль/л) является для здорового человека оптимальным, сложно [8]. Согласно данным исследования MESA, факторы риска (ФР) такие как СД, низкий уровень ЛПВП, возраст, оказывают негативное влияние на СС-прогноз. Но чем ниже уровень ЛВП, тем меньше влияние ФР [6]. Можно полагать, что уровни ЛНП ниже 90 мг/дл (2,3 ммоль/л) будут оптимальными. Однако на сколько ниже 90 мг/дл,

остаётся не ясным, особенно с учётом того, что средний уровень ЛНП у здоровых людей работоспособного возраста в США составляет 208 мг/дл (5,4 ммоль/л) [13]. Ряд исследований, таких как FOURIER (2017) с достижением уровня ЛНП < 0,5 ммоль/л и ODYSSEY OUTCOMES (2021) – уровня < 0,4 ммоль/л – показали, что такой уровень ЛНП не вызывает увеличения риска побочных эффектов. Это ставит вопрос, что возможно нижняя граница ЛПНП – 0,55–0,50 или даже 0,40 ммоль/л? Результаты последовавшего пересмотра целевых показателей ХС ЛНП для различных групп риска нашли отражение в Европейских, Американских и Российских рекомендациях 2019–2022 гг. [1, 2, 3, 5].

Представляет большой интерес место нового класса – кумабов при проведении липидснижающей терапии. В Кохрейновском обзоре 2020 г. «Новое против традиционного» была оценена эффективность использования инновационных липидснижающих препаратов – моноклональных антител к пропротеин-конвертазе субтилин/кексин типа 9 (PCSK9) – для профилактики сердечно-сосудистых событий: ИБС, ИМ, инсульта, а также смертности от всех причин в сравнении с плацебо или активной базовой липидснижающей терапии для первичной или вторичной профилактики в сочетании с модификацией образа жизни [16]. Были проанализированы данные 24 исследований, включивших суммарно 60697 респондентов, 18 из них были рандомизированы для алирокумаба, 6 – для эволокумаба. Оценка эффективности ингибиторов PCSK9 в сравнении с плацебо

проводилась через 6–36 месяцев, при активной базовой липидснижающей терапии – через 6–12 месяцев (табл. 1). Большинство пациентов в исследовании уже имели диагностированную ИБС или относились к высокому СС-рisku; умеренный и низкий СС-риск имелся у минимального количества респондентов. Влияние ингибиторов 9 (PCSK9) на конечные точки исследования в сравнении с плацебо было расценено, как высокое. Следовательно, пациенты, имеющие непереносимость других липидснижающих препаратов, или не достигшие целевых уровней ХС ЛНП на традиционной терапии, получают преимущества при лечении ингибиторами PCSK9. Влияние на конечные точки терапии ингибиторами PCSK9 в сравнении с терапией статин + эзетимиб гораздо слабее с низкой и очень низкой степенью достоверности, что подвергает сомнению целесообразность монотерапии ингибиторами PCSK9 при возможности использовать традиционную липидснижающую терапию.

Все эти данные привели к появлению новых целевых показателей ЛНП для групп риска (таблица 2).

Реальная практика в Европе по данным на 2021 г. показала, что у пациентов высокого/очень высокого СС-риска в 2015–2020 гг. (5664 пациента, 50 национальных и 3 международных исследования) наиболее часто назначаемыми липидснижающими препаратами были статины, реже применялась комбинация статины+эзетимиб (5–59%), использование ингибиторов PCSK9 было лимитировано [17]. При этом приверженность к лечению составила 46–92%, до-

Таблица 1. Новые классы липидснижающих препаратов против традиционных

Алирокумаб vs эзетимиб и статины:	
	Абсолютное снижение риска
ССЗ	1% (OR 1,37 95% ДИ 0,65-2,87)
Смертность	- 1% (OR 0,51 95% ДИ 0,18-1,40)
ИМ	1% (OR 1,45 95% ДИ 0,64-3,28)
Инсульт	1% (OR 0,85 95% ДИ 0,13-5,61)
Эволокумаб vs эзетимиб и статины:	
ССЗ	- 1% (OR 0,66 95% ДИ 0,14-3,04)
Смертность	< 1% (OR 0,43 95% ДИ 0,14-1,30)
ИМ	< 1% (OR 0,66 95% ДИ 0,23-1,85)
Инсульт	Нет достаточных данных по инсульту

Таблица 2. Рекомендуемые целевые уровни ЛНП в зависимости от категории риска

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов экстремального риска целевой уровень ХС ЛНП < 1,0 ммоль/л и очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л; снижение по меньшей мере 50% от исходного.	I	B
У пациентов высокого риска целевой уровень ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л и его снижение по меньшей мере 50% от исходного.	I	B
У пациентов умеренного риска целевой уровень ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л.	IIa	A
У пациентов низкого риска целевой уровень ХС ЛНП < 3,0 ммоль/л.	IIb	A

стижение целевых уровней ЛНП было субоптимальным: при приёме статинов + эзетимиба – 2%–73%, при использовании ингибиторов PCSK9 – 20%–65%.

В новых Европейских рекомендациях 2021 г. по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике предложен обновленный алгоритм оценки индивидуального 10-летнего риска сердечно-сосудистых событий (фатальных и нефатальных) у относительно здоровых лиц с факторами риска, без ССЗ, хронической болезни почек (ХБП), семейной гиперхолестеринемии (СГХС) с ЛНП менее 4,9 ммоль/л. Для оценки СС-риска у всех бессимптомных пациентов в возрасте 40–69 лет рекомендуется проведение скрининга с использованием шкалы SCORE2 (систематическая оценка коронарного риска 2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2)), а для относительно здоровых пожилых пациентов (≥ 70 лет) – по шкале SCORE2-OP (систематическая оценка коронарного риска 2 для пожилых лиц (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons)). В качестве параметра для стратификации риска в обновленных шкалах SCORE2 используется уровень ХС-неЛВП (в шкалах SCORE – общий холестерин). ХС, не относящийся к ЛВП (ХС-неЛВП), включает все атерогенные (апоВ-содержащие) липопротеины и высчи-

тывается как: общий ХС – ХС-ЛВП = ХС-неЛВП. Сердечно-сосудистый риск четко ассоциируется как с ХС-неЛВП, так и с ХС-ЛНП. ХС-неЛВП содержит, по сути, ту же информацию, которую дает измерение концентрации апоВ в плазме [2]. Для популяций с низким, умеренным, высоким и очень высоким ССР (в соответствии с данными ВОЗ о частоте СС-смертности в различных странах Европы) предусмотрены различные шкалы. Республика Беларусь относится к кластеру стран с очень высоким СС-риском.

Категории риска не переводятся «автоматически» в рекомендации по началу медикаментозного лечения. Во всех возрастных группах принятию решения о лечении может способствовать учет модификаторов риска, пожизненного риска ССЗ, пользы от лечения, сопутствующих заболеваний, старческой астении и предпочтений пациента (табл. 3). Для относительно здоровых лиц ≥ 70 лет рекомендации по лечению гиполипидемическими препаратами относятся к классу IIb («можно рассмотреть») [2].

Пациентов с установленным ранее ССЗ, СД, ХБП 3–5 стадий, СГХС или очень высоким риском по шкале SCORE2 рекомендовано относить к категории высокого и очень высокого риска (таблица 4) с целью эффективного управления определяющими риск факторами.

Таблица 3. Категории СС-риска на основании SCORE2 и SCORE2-OP у относительно здоровых людей в соответствии с возрастом

	< 50 лет	50–69 лет	≥ 70 лет
СС-риск от низкого до умеренного: лечение ФР в целом не рекомендуется	< 2,5%	< 5%	< 7,5%
Высокий СС-риск: следует рассмотреть лечение ФР	2,5–7,5%	5–10%	7,5–15%
Очень высокий СС-риск: лечение ФР в целом рекомендовано	$\geq 7,5%$	$\geq 10%$	$\geq 15%$

Таблица 4. Шкала глобальной оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска [3]

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 $\geq 50\%$) – СД + поражение органов-мишеней, ≥ 3 ФР, а также раннее начало СД 1 типа с длительностью > лет – выраженная ХБП с СКФ < 30мл/мин $1,73 \text{ м}^2$ – СГХС в сочетании с атеросклеротическим ССЗ или ФР – SCORE2 $\geq 7,5\%$ (<50лет), $\geq 10\%$ (50–69 лет), $\geq 15\%$ (≥ 70 лет)
Высокий	– Значимо выраженный ФР: ОХС > 8 ммоль/л и/или ХС ЛНП $\geq 4,9$ 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/ $1,73 \text{ м}^2$ – Гемодинамически незначимый атеросклероз 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)

С о к р а щ е н и я: АГ – артериальная гипертензия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТИА – транзиторная ишемическая атака, АСБ – атеросклеротическая бляшка.

Следует обратить особое внимание на выделение внутри категории очень высокого риска **категории экстремального риска**. К экстремальному риску следует относить: наличие 2-х и более сердечно-сосудистых осложнений в течение 2-х лет, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП < 1,4 ммоль/л.

Решение о тактике лечения рекомендуется принимать в зависимости от уровня СС-риска, исходного уровня ХС ЛНП и цели терапии (первичная или вторичная профилактика СС-событий) (таблица 5).

В соответствии с категорией риска определяется целевой уровень ХС ЛНП (таблица 6).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы являются сегодня препаратами выбора в лечении дислипидемий. В процентах рассчитывается степень

снижения ХС ЛНП, необходимая для достижения целевого уровня и выбирается препарат, способный обеспечить такой уровень снижения ХС ЛНП. Максимальное снижение ХС ЛНП на 50–55% возможно при применении высоких доз розувастатина и аторвастатина. У пациентов с ССЗ терапия статинами назначается вне зависимости от исходного уровня ХС.

Согласно действующим рекомендациям суточные дозы статинов в зависимости от цели и уровня риска могут быть разными (табл. 7).

Если монотерапия ингибитором ГМТ-Ко-редуктазы не позволят достичь цели, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии, в том числе ингибитор ГМТ-Ко-редуктазы с эзетимибом, предпочтительно в одной таблетке (рис. 1).

Таблица 5. Тактика ведения в зависимости от сердечно-сосудистого риска и уровня холестерина

Риск	ХС ЛНП у пациента, не получавшего гиполипидемической терапии (ммоль/л)					
	< 1,4	1,4 < 1,8	1,8 < 2,6	2,6 < 3,0	3,0 < 4,9	≥ 4,9
<i>Первичная профилактика</i>						
Низкий	ОЖ ¹			ОЖ±МТ ²	ОЖ+МТ ³	
Умеренный	ОЖ ¹			ОЖ±МТ ²	ОЖ+МТ ³	
Высокий	ОЖ ¹		ОЖ±МТ ²	ОЖ+МТ ³		
Оч. высокий	ОЖ ¹	ОЖ±МТ ²		ОЖ+МТ ³		
<i>Вторичная профилактика</i>						
Оч. высокий	ОЖ±МТ ²		ОЖ+МТ ³			

¹ ОЖ: лечение не требуется, рекомендуется поддержание здорового образа жизни и контроль факторов риска.

² ОЖ±МТ: рекомендуется поддержание здорового образа жизни и, возможно (по решению врача), назначение липидснижающей терапии, если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут

³ ОЖ+МТ: рекомендуется поддержание здорового образа жизни и одновременное назначение липидснижающей терапии

Таблица 6. Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска

Параметр	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ОХС, ммоль/л	Рекомендовано измерение для расчета риска по SCORE			
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	

* и снижение ХС ЛНП > 50%

Таблица 7. Интенсивность гиполипидемической терапии

Суточная доза ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы высокой интенсивности для ↓ ЛНП ≥ 50%	Суточная доза ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы умеренной интенсивности для ↓ ЛНП от 30% до 50%
Аторвастатин, 40–80 мг	Аторвастатин, 10–20 мг
Розувастатин, 20–40 мг	Питавастатин, 2–4 мг
	Розувастатин, 5–10 мг
	Симвастатин, 20–40 мг

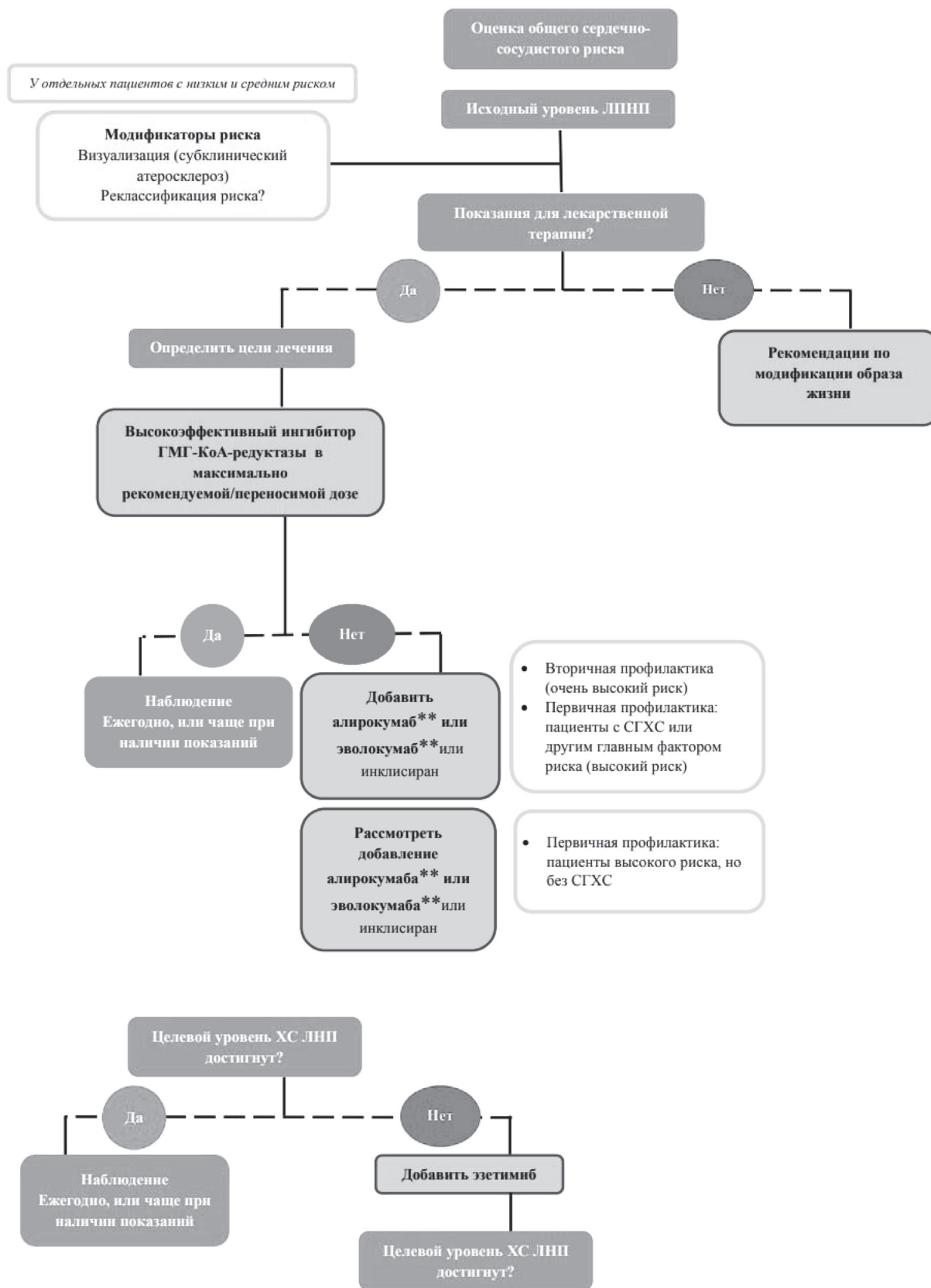


Рис. 1. Алгоритм медикаментозной терапии для достижения целевого уровня ХС ЛПНП (Источник: Рекомендации 2022 г. РКО «Нарушения липидного обмена»)



Рис. 2. Стратегия ранней комбинированной гиполипидемической терапии у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском (Адаптировано из [14])

Изменены подходы к назначению гиполипидемической терапии для пациентов высокого и очень высокого риска: у лиц очень высокого риска возможно инициировать гиполипидемическую терапию сразу с комбинации ингибитора ГМТ-Ко-редуктазы с эзетимибом. В случае значительного повышения уровня ХС-ЛНП у пациентов экстремального или очень высокого риска (> 5 ммоль/л), следует рассмотреть возможность инициального назначения ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы, эзетимиба и ингибитора PCSK9 алирокумаба, эволокумаба или инклизисрана – ингибитора синтеза PCSK9 длительного

действия, первого и единственного зарегистрированного препарата для снижения ХС ЛНП на основе малой интерферирующей РНК (миРНК) (рис. 2) [14].

При этом необходимо помнить, что эффективность различных препаратов, влияющих на липидный обмен, значительно отличается. Сравнительная эффективность гиполипидемических препаратов различных классов по воздействию на липидный обмен представлена в табл. 8.

Обобщенные данные по эффектам различных классов гиполипидемических препаратов представлены в табл. 9.

Таблица 8. Ожидаемое снижение ХС ЛНП при применении различных липидснижающих препаратов и их комбинаций

Терапия	Снижение ХС ЛНП в %
Умеренная терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы	≈ 30
Интенсивная терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы	≈ 50
Интенсивная терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы + эзетимиб	≈ 65
Алирокумаб/эволокумаб	≈ 60
Алирокумаб/эволокумаб + интенсивная терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы	≈ 75
Алирокумаб/эволокумаб + интенсивная терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы + эзетимиб	≈ 85

Таблица 9. Сводные данные по эффектам гиполипидемических препаратов

Код АТХ	Препараты и суточные дозы	Липидные эффекты	Побочные эффекты	Примечание
S10AA Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	Симвастатин, 20–40 мг Аторвастатин, 10–80 мг Розувастатин, 5–40 мг Питавастатин, 1–4 мг	ЛНП ↓ 20–60% ЛВП ↑ 5–15% ТГ ↓ 7–30% Не-ЛВП ↓ 15–50%	Миалгия Миозит Увеличение сывороточных трансаминаз	Редкие осложнения: рабдомиолиз, снижение когнитивных способностей, развитие СД

Код АТХ	Препараты и суточные дозы	Липидные эффекты	Побочные эффекты	Примечание
C10AX Прочие гиполипидемические препараты	Эзетимиб, 10 мг	ЛНП ↓ 15–22% ЛВП ↑ 1–2% ТГ ↓ 5–10% Не-ЛВП ↓ 14–19%	Головная боль Боль в мышцах	Эффективен в сочетании с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы
C10AX Прочие гиполипидемические препараты	Эволокумаб, 140 мг, подкожно, раз в 2 нед. / 420 мг, подкожно, раз в месяц Алирокумаб, 75 мг, подкожно, раз в 2 нед.	ЛНП ↓ 50–70% ЛВП ↑ 4–7% ТГ ↓ 6–19% Не-ЛВП ↓ 20–50%	Реакция в месте инъекции (5%)	Не влияет на уровень трансаминаз Требуется подкожная инъекция
C10AB Фибраты	Фенофибрат, 145 мг в сутки	ЛНП ↓ 10–15% ЛВП ↑ 10–20% ТГ ↓ 20–50% Не-ЛВП ↓ 5–19%	Диспепсия Увеличение сывороточных трансаминаз, желчных кислот Миопатия	Возможно ↑ креатинина и гомоцистеина
C10AX Прочие гиполипидемические препараты	Этиловые эфиры омега-3 жирных кислот, 2–4 г в сут.	ЛНП ↓ 6–12% ЛВП ↓ 5% – ↑ 7% ТГ ↓ 20–45% Не-ЛВП ↓ 5–14%	Рыбий запах Экзема	Комбинация с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы улучшает постпрандиальный уровень ТГ

Исходя из современных рекомендаций, сегодня ставится задача достижения целевого уровня ХС ЛНП за период 4–6 недель. Нижний порог ХС ЛНП не определен. Как одна из наиболее изученных групп липидснижающих препаратов, доказавших способность снижать СС-заболеваемость и смертность, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы по-прежнему занимают лидирующую позицию в международных клинических рекомендациях по лечению и профилактике ассоциированных с атеросклерозом ССЗ. Для пациентов экстремального сердечно-сосудистого риска оптимальна тройная ли-

пидснижающая терапия со старта: ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы + эзетимиб + ингибитор РССК9. К сожалению, широкое клиническое применение новых липидснижающих препаратов (ингибиторы РССК9, инклизирин) ограничено их высокой стоимостью: годовой курс лечения «кумабами» (подкожные инъекции 2 раза в месяц; появилась новая форма алирокумаба 300 мг для введения 1 раз в месяц) в США и России обходится в 6000 \$; стоимость одной инъекции зарегистрированного МЗ РФ в апреле 2022 г. препарата инклизирин – Leqvio (подкожные инъекции 2 раза в год) – составляет 3262 \$.

Литература

1. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3826 doi:10.15829/1560-4071-2020-3826.
2. 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5155. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5155>.
3. 2022 Клинические рекомендации РКО «Нарушения липидного обмена». Проект. <https://noatero.ru>
4. Арутюнов А.Г., Арутюнов Г.П. Коррекция статинами сердечно-сосудистого риска. Проблемы и нерешенные вопросы на современном этапе. Избранные лекции по терапии [сборник лекций] / [под ред. А.И. Мартынова]. – Москва: КСТ Интерфорум, 2015. – 112 с.
5. Averna M., Bruckert E., Drexel H. et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and

very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis* 2021 May; 325:99-109. doi: 10.1016/atherosclerosis.2021.03.039.

6. Blankstein R., Budoff M.J., Shaw L.J. et al. Predictors of Coronary Heart Disease Events Among Asymptomatic Persons with Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):364-374.

7. Blohm T.R., MacKenzie R.D. Specific inhibition of cholesterol biosynthesis by a synthetic compound (MER-29). *Arch Biochem Biophys*. 1959; 85: 245-249.

8. Forrester J.S. Redefining Normal Low-Density Lipoprotein Cholesterol Strategy to Unseat Coronary Disease as the Nation's Leading Killer. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(8):630-636.

9. Gilyarevsky S.R., Golshmid M.V. Influence of race on the choice of intervention tactics for prevention of cardiovascular diseases. *EJIM*. 2014; 01(03): 171-180.

10. Gofman J.W., Lindgren F., Elliott H, et al. The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. *Science*. 1950; 111: 166-171.

11. Law M.R., Wald N.J. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. *BMJ*. 2002; 324: 1570-1576.

12. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk Factor Changes and Mortality Results. *JAMA*. 1982; 248 (12): 1465-1477.

13. O'Keefe Jr. J.H., Cordain L., Harris W.H., et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: Lower is better and physiologically normal. *Am Coll Cardiol*. 2004;43(11):2142-2146.

14. Ray KK et al. Combination Lipid-Lowering Therapy in Very High-Risk Patients. *Eur Heart J*. 2022 Feb 22;43(8):830-833.

15. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Lancet*. 1994; 344 (8934): 1383-1389.

16. Schmidt A.F., Carter J-P.L., Pearce L.S., et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020. Issue 10. Art. No.: CD011748.

17. Vivencio Barrios, Jarkko Soronen, Angela M. Carter & Anastassia Anastassopoulou (2021) Lipid management across Europe in the real-world setting: a rapid evidence review, *Current Medical Research and Opinion*, 37:12, 2049-2059, [https://doi: 10.1080/03007995.2021.1973396](https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1973396).

References

1. 2019 *Rekomendacii ESC/EAS po lecheniyu dislipidemij; modifikacija lipidov dlya snizheniya serdechno-sosudistogo riska*. Rossijskij kardiologičeskij zhurnal. 2020;25(5):3826 doi:10.15829/1560-4071-2020-3826.

2. 2021 *Rekomendacii ESC po profilaktike serdechno-sosudistyh zabolevanij v kliničeskoj praktike*. Rossijskij kardiologičeskij zhurnal. 2022;27(7):5155. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5155>.

3. 2022 *Kliničeskie rekomendacii RKO «Narusheniya lipidnogo obmena»*. Proekt. <https://noatero.ru>

4. Arutyunov A.G., Arutyunov G.P. Korrekciya statinami serdechno-sosudistogo riska. Problemy i nereshennye voprosy na sovremennom etape. Izbrannye lekcii po terapii [sbornik lekcij] / [pod red. A.I. Martynova]. – Moskva: KST Interforum, 2015. – 112 s.

5. Averna M., Bruckert E., Drexel H. et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis* 2021 May; 325:99-109. doi: 10.1016/atherosclerosis.2021.03.039.

6. Blankstein R., Budoff M.J., Shaw L.J. et al. Predictors of Coronary Heart Disease Events Among Asymptomatic Persons with Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):364-374.

7. Blohm T.R., MacKenzie R.D. Specific inhibition of cholesterol biosynthesis by a synthetic compound (MER-29). *Arch Biochem Biophys*. 1959; 85: 245-249.

8. Forrester J.S. Redefining Normal Low-Density Lipoprotein Cholesterol Strategy to Unseat Coronary Disease as the Nation's Leading Killer. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(8):630-636.

9. Gilyarevsky S.R., Golshmid M.V. Influence of race on the choice of intervention tactics for prevention of cardiovascular diseases. *EJIM*. 2014; 01(03): 171-180.

10. Gofman J.W., Lindgren F., Elliott H, et al. The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. *Science*. 1950; 111: 166-171.

11. Law M.R., Wald N.J. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. *BMJ*. 2002; 324: 1570-1576.

12. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk Factor Changes and Mortality Results. *JAMA*. 1982; 248 (12): 1465-1477.

13. O'Keefe Jr. J.H., Cordain L., Harris W.H., et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: Lower is better and physiologically normal. *Am Coll Cardiol*. 2004;43(11):2142-2146.

14. Ray KK et al. Combination Lipid-Lowering Therapy in Very High-Risk Patients. *Eur Heart J*. 2022 Feb 22;43(8):830-833.

15. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Lancet*. 1994; 344 (8934): 1383-1389.

16. Schmidt A.F., Carter J-P.L., Pearce L.S., et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020. Issue 10. Art. No.: CD011748.

17. Vivencio Barrios, Jarkko Soronen, Angela M. Carter & Anastassia Anastassopoulou (2021) Lipid management across Europe in the real-world setting: a rapid evidence review, *Current Medical Research and Opinion*, 37:12, 2049-2059, [https://doi: 10.1080/03007995.2021.1973396](https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1973396).

Поступила 11.01.2023 г.