

Современные принципы управления атерогенной дислипидемией в особых группах больных

М.Г. Бубнова^{✉1}, Л.Е. Парнес²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉mbubnova@gnicpm.ru

Аннотация

Цель. Осветить современные представления об атерогенных нарушениях в липидном спектре крови, принципах назначения гиполипидемической терапии в отдельных группах пациентов, вопросы безопасности терапии статинами у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Материалы и методы. Рассмотрены данные 55 научных источников, опубликованных в российской и зарубежной печати в 1988–2020 гг.

Результаты. Известно, что атерогенная дислипидемия – ключевой фактор развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Выявляются разные нарушения в липидах и липопротеидах крови. В этой связи имеются определенные рекомендации к анализу липидов и липопротеидов в определенных ситуациях. Обсуждаются вопросы интерпретации экстремальных отклонений от нормальных значений показателей липидного спектра крови. Представлены группы пациентов с разной величиной сердечно-сосудистого риска, имеющего определяющую роль в назначении гиполипидемической терапии. Статины – первая линия гиполипидемической терапии как для коррекции дислипидемии, так и предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений. Уделяется внимание тактике назначения статинов в отдельных группах пациентов, вопросам их безопасности. Рассматриваются перспективные пути повышения переносимости статинов у больных с хроническими заболеваниями печени, в первую очередь с неалкогольной жировой болезнью печени, посредством дополнительного назначения комбинированного гепатопротектора.

Заключение. В целом современная тактика назначения статинов основывается на характеристике дислипидемии и уровне сердечно-сосудистого риска пациента. При этом статины проявляют клиническую эффективность в особых группах пациентов и имеют хороший профиль переносимости.

Ключевые слова: дислипидемия, атеросклероз, статины, хронические заболевания печени, гепатопротекторы.

Для цитирования: Бубнова М.Г., Парнес Л.Е. Современные принципы управления атерогенной дислипидемией в особых группах больных. *CardioСоматика*. 2020; 11 (1): 6–16. DOI: 10.26442/22217185.2020.1.200089

Original Article

Modern principles of atherogenic dyslipidemia management in special groups of patients

Marina G. Bubnova^{✉1}, Lev E. Parnes²

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

²Zhadkevich City Clinical Hospital, Moscow, Russia

✉mbubnova@gnicpm.ru

Abstract

Aim. To provide modern view on atherogenic disorders in the blood lipid spectrum, the principles of lipid-lowering therapy prescription in certain groups of patients, the safety issues of statin therapy in patients with chronic liver diseases.

Materials and methods. The data of 55 scientific sources published in the Russian and foreign press in 1988–2020 were analyzed.

Results. It is known that atherogenic dyslipidemia is a key factor in pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular diseases. Various disorders in blood lipids and lipoproteins are identified. In this regard, there are certain recommendations for the analysis of lipids and lipoproteins in certain situations. The issues of interpreting extreme deviations from normal values of the blood lipid spectrum are discussed. Patient groups with different levels of the cardiovascular risk, which determines prescription of lipid-lowering therapy, are presented. Statins are the first line of lipid-lowering therapy for both the correction of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular complications. The article discusses the tactics of prescribing statins in special groups of patients, their safety issues. It considers promising ways for increasing statins tolerability in patients with chronic liver diseases, primarily with non-alcoholic fatty liver disease, by adding of combined hepatoprotector.

Conclusions. Generally, modern tactics of statins prescription are based on dyslipidemia characteristics and the patient's cardiovascular risk level. Moreover, statins are clinically effective in special patient groups and have a good tolerability profile.

Key words: dyslipidemia, atherosclerosis, statins, chronic liver diseases, hepatoprotectors.

For citation: Bubnova M.G., Parnes L.E. Modern principles of atherogenic dyslipidemia management in special groups of patients. *Cardiosomatics*. 2020; 11 (1): 6–16. DOI: 10.26442/22217185.2020.1.200089

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в XXI в. остаются лидирующей причиной заболеваемости и смертности населения в мире, несмотря на проводимые профилактические меры [1]. Так, в 2017 г. в Европе проживали 108,7 млн людей с ССЗ, из которых 34,9 млн человек страдали ишемической болезнью сердца (ИБС), 20,4 млн перенесли инсульт и 25,8 млн имели периферический атеросклероз [2]. В дополнение к этому в 2017 г. было зарегистрировано 19,9 млн новых случаев ССЗ. Ежегодно в Европе от ССЗ умирают более 4 млн человек [3]. В 2017 г. в Европе на долю ИБС приходилось 38% всех смертей от ССЗ у женщин и 44% смертей у мужчин [2]. Всемирная организация здравоохранения обозначила ближайшую цель – к 2025 г. снизить на 25% смертность от ССЗ, рака, сахарного диабета (СД) и хронической обструктивной болезни легких [4].

Большинство смертей от ССЗ можно предотвратить путем устранения или коррекции таких модифицированных кардиоваскулярных факторов риска (ФР), как курение, гиподинамия, нездоровое питание, ожирение, артериальная гипертония, гиперхолестеринемия (ГХС) [5].

Липиды и липопротеиды в атерогенезе

Известно, что атеросклеротические ССЗ (АССЗ) стартуют рано и могут встречаться даже у детей. В исследовании PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) субклинический атеросклероз (при неинвазивной визуализации) был выявлен у 49,7% лиц среднего возраста (от 40 до 54 лет) на фоне отсутствия у них традиционных ФР [6]. При этом подтверждена прямая линейная зависимость между встречаемостью атеросклероза и повышением концентрации холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови: от 11% при уровне ХС ЛПНП 1,55–1,8 ммоль/л до 64% при ХС ЛПНП 3,88–4,14 ммоль/л.

Повышение уровня общего ХС в крови и особенно его наиболее атерогенной фракции ХС ЛПНП – один из ведущих факторов, предрасполагающих к развитию АССЗ. Проведенное крупномасштабное международное исследование INTERHEART установило факторы, увеличивающие развитие инфаркта миокарда (ИМ): дислипидемия (ДЛП) – отношение аполипопротеина (Апо) В к АпоА1 (отношение шансов – ОШ 3,25), курение (ОШ 2,87), стресс (ОШ 2,67), СД (ОШ 2,37), артериальная гипертония (ОШ 1,91) и абдоминальное ожирение (ОШ 1,62) [7]. К факторам, напротив, снижающим риск ИМ, были отнесены: употребление в достаточном количестве овощей и фруктов (ОШ 0,70) и регулярная физическая активность (ОШ 0,86).

Влияние ЛПНП на формирование и прогрессирование атеросклероза, развитие его осложнений продемонстрировали эпидемиологические, проспективные клинические и генетические (с «менделевской рандомизацией») исследования. В 2020 г. J. Bentzon и соавт. представили вторую часть консенсуса, в которой изложили новые доказательства ключевой роли в атерогенезе как ЛПНП, так и других АпоВ-содержащих липопротеидов (ЛП) с детализацией возможных молекулярных и клеточных механизмов их участия в формировании атеротромботических заболеваний. АпоВ-содержащие ЛП включают в себя, кроме ЛПНП, все ЛП диаметром менее 70 нм, т.е. ремнанты хиломикрон, ЛП очень низкой плотности, ЛП промежуточной плотности и ЛП(а), которые способны про-

никать через эндотелиальный барьер, особенно в присутствии эндотелиальной дисфункции, взаимодействовать с протеогликанами и накапливаться в артериальной стенке. Генетические исследования последних лет подтвердили участие АпоВ-содержащих ЛП, богатых ХС, в формировании атеросклеротической бляшки и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [8].

В 2019 г. были обновлены клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейского атеросклеротического сообщества (European Atherosclerosis Society, EAS) по управлению ДЛП для снижения сердечно-сосудистого риска (ССР), а в 2020 г. вышли рекомендации EAS и Европейской федерации по клинической биохимии и лабораторной медицине (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, EFLM) [9, 10] по лабораторной диагностике атерогенной ДЛП. В перечисленных рекомендациях был представлен дифференцированный подход к определению в сыворотке крови концентраций липидов и ЛП с учетом поставленной задачи: оценки ССР, характеристики ДЛП, выбора цели терапии или гиполипидемического лекарства (табл. 1).

Стандартный липидный профиль включает уровни общего ХС, триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и расчетный ХС ЛПНП (по формуле W. Friedewald при $ТГ \leq 4,5$ ммоль/л). В отдельных случаях в сыворотке крови определяют уровень АпоВ, отражающий общее количество атерогенных ЛП в кровотоке, включая и концентрацию ЛП(а). Концентрацию ХС не-ЛПВП в сыворотке крови получают расчетным путем по формуле: общий ХС – ХС ЛПВП. Данный параметр указывает на общее количество ХС во всех атерогенных ЛП – ЛПНП, ЛП(а), ремнантах – и хорошо соотносится с уровнем АпоВ в сыворотке крови. Есть основания полагать, что показатель ХС не-ЛПВП является даже лучшим индикатором ССР, чем ХС ЛПНП.

В условиях выявления у пациента высокого уровня ЛП(а) в крови [уже при уровне ЛП(а) ≥ 30 мг/дл] для выяснения истинной степени снижения концентрации ХС ЛПНП на терапии статинами (чтобы решить вопрос о повышении дозы препарата) следует рассчитать содержание скорректированного ХС ЛПНП (ХС ЛПНПк) по модифицированной формуле W. Friedewald, предложенной G. Dahlen [10]: $ХС\ ЛПНПк\ (ммоль/л) = ХС\ ЛПНП\ (ммоль/л) - [ЛП(а)\ (мг/дл) \times 0,0078]$. Значение ХС ЛПНПк точнее отражает истинное количество ХС, непосредственно входящего в состав ЛПНП.

В клинической практике у пациентов с атерогенной ДЛП часто рассчитывают величины соотношений разных классов ЛП. Например, отношение общего ХС/ХС ЛПВП можно рассматривать как суррогатный маркер количества частиц ЛПНП в кровотоке [10]. Отношение ХС не-ЛПВП/ХС ЛПВП или АпоВ/АпоА1 отражает баланс между атерогенными и антиатерогенными ЛП (т.е. общий атерогенный потенциал сыворотки крови). Перечисленные соотношения ЛП не применяются ни для диагностики нарушений липидного обмена, ни для определения цели терапии, они вычисляются избирательно.

При анализе липидного профиля в концентрациях липидов и ЛП могут выявляться отклонения от средних значений, в том числе экстремальные, указывающие на серьезные нарушения и требующие активных терапевтических вмешательств (табл. 2).

Таблица 1. Рекомендации по анализу липидов и ЛП в сыворотке крови [9, 10]

Липиды и ЛП	Оценка ССР по SCORE	Характеристика ДЛП	Цели терапии	Выбор терапии
Первичное тестирование				
Общий ХС	да	нет	нет	нет
ХС ЛПНП	нет	да	да (первичная цель)	да
ТГ	нет ¹	да	нет	да
ХС ЛПВП	да ²	да	нет	нет
ХС не-ЛПВП	нет	нет	да ³ (вторичная цель)	нет
Дополнительные тесты				
АпоВ	нет	да ⁴	возможно ⁴ (вторичная цель)	нет
ЛП(а)	да ⁵	да	пока нет	пока нет

¹ТГ не входят в оценочную систему SCORE, но при их повышенной концентрации ССР пациента увеличивается.
²Определение ХС ЛПВП улучшает оценку ССР в электронной системе SCORE (HeartScore).
³У лиц с повышенными уровнями ТГ (2–10 ммоль/л), СД, ожирением, метаболическим синдромом или очень низким уровнем ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л).
⁴АпоВ может использоваться в качестве альтернативы ХС ЛПНП.
⁵Измерение по крайней мере один раз в жизни, особенно у пациентов с преждевременным развитием ССЗ (мужчины <55 лет, женщины <60 лет), семейной историей повышенного уровня ЛП(а), наследственной ГХС, повторными обострениями АССЗ и аортальным стенозом.

Таблица 2. Экстремальные отклонения в концентрациях липидов и ЛП, требующие терапевтического вмешательства [9–12]

Параметр	Отклонения от нормы	Интерпретация
ТГ	натошак ≥1,7 ммоль/л не натошак ≥2 ммоль/л	натошак: 1,7–2,3 ммоль/л – легкая ГТГ; 2,3–9,9 ммоль/л – умеренная ГТГ – повышен риск развития АССЗ, исключить генетическую этиологию (гиперлипидемия V типа по Фредриксону); >10 ммоль/л – выраженная ГТГ – высокий риск развития острого панкреатита, что требует немедленного лечения, исключить генетическую этиологию (гиперлипидемия I типа по Фредриксону)
ХС ЛПНП	≥3 ммоль/л	>13 ммоль/л – подозрение на гомозиготную семейную ГХС; >5 ммоль/л – подозрение на гетерозиготную семейную ГХС
ХС не-ЛПВП	натошак ≥3,8 ммоль/л не натошак ≥3,9 ммоль/л	
АпоВ	≥1 г/л (100 мг/дл)	<0,1 г/л (10 мг/дл) – генетическая абеталипопротеидемия
ХС ЛПВП	мужчины ≤1,0 ммоль/л женщины ≤1,2 ммоль/л	повышен риск развития АССЗ (данные популяционных исследований); есть факты увеличения риска смерти от всех причин при высокой концентрации (>2,3 ммоль/л)
АпоА1	мужчины ≤1,2 г/л (120 мг/дл) женщины ≤1,4 г/л (140 мг/дл)	<0,1 г/л (10 мг/дл) – генетическая гипоальфапопротеидемия
ЛП(а)	≥50 мг/дл (105 ммоль/л)	повышен риск развития АССЗ (ИМ, инсульта, ампутаций нижних конечностей из-за атеросклероза артерий); при >120 мг/дл – высокий пожизненный риск развития ИМ и стеноза аортального клапана [10]; при >180 мг/дл – очень высокий ССР – эквивалентен гетерозиготной семейной ГХС [9]

Стратификация пациентов по величине ССР

Величина ССР пациента складывается из суммы воздействия разных ФР и отражает риск развития фатальных АССЗ. Для оценки ССР используется система SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation), позволяющая идентифицировать лиц с высоким и очень высоким риском в первичной профилактике (т.е. при отсутствии доказанных АССЗ). Особенностью последних Европейских рекомендаций (2019 г.) явились расширение возрастных границ до 70 лет при определении ССР по системе SCORE и уточнение некоторых позиций по заболеваниям/состояниям в четырех представленных категориях риска [9].

Пациенты с очень высоким ССР:

- Доказанные АССЗ на основании клиники или инструментальной визуализации: острый коронарный синдром (ОКС) – ИМ, нестабильная стенокардия; стабильная стенокардия; коронарная реваскуляризация – чрескожные коронарные вмешательства, коронарное шунтирование и другие процедуры артериальной реваскуляризации; инсульт и транзиторная ишемическая атака; периферический атеросклероз. Доказанные АССЗ посредством инструментальных исследований: атеросклеротическая бляшка, подтвержденная коронароангиографией или компьютерной томографией (многососудистая ИБС с пора-

жением основных двух эпикардиальных коронарных артерий и стенозом >50%) или ультразвуковым исследованием сонных артерий.

- СД с поражением органов-мишеней – ПОМ (микроальбуминурия, ретинопатия или нейропатия) или с тремя «большими» ФР или раннее начало СД 1-го типа (СД 1) с длительностью >20 лет.
- Тяжелые хронические болезни почек (ХБП): скорость клубочковой фильтрации (СКФ)<30 мл/мин/1,73 м².
- 10-летний ССР по SCORE 10%.
- Семейная ГХС с АССЗ или другими «большими» ФР.

Пациенты с высоким ССР:

- Очень высокий уровень одного ФР, например, общий ХС>8 ммоль/л, ХС ЛПНП>4,9 ммоль/л или артериальное давление ≥180/110 мм рт. ст.
- Семейная ГХС без ФР.
- СД без ПОМ, СД длительностью ≥10 лет или с другими ФР.
- ХБП с умеренными нарушениями функции (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²).
- 10-летний ССР по SCORE 5% и <10%.

Пациенты с умеренным ССР:

- Молодые (СД 1 моложе 35 лет, СД 2-го типа – СД 2 моложе 50 лет) с длительностью СД <10 лет, без ПОМ и других ФР.
- 10-летний ССР по SCORE 1% и <5%.

ССР по SCORE	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС не-ЛПВП ² , ммоль/л	АпоВ, г/л (мг/дл)
Очень высокий	<1,4 и $\geq 50\%$ снижения от исходного ¹	<2,2	<0,65 (65)
Высокий	<1,8 и $\geq 50\%$ снижения от исходного ¹	<2,6	<0,80 (80)
Умеренный	<2,6	<3,3	<1,0 (100)
Низкий	<3,0	–	–

¹ Термин «исходный» относится к уровню ХС ЛПНП пациентов, не получавших какую-либо гиполипидемическую терапию.
² Цель ХС не-ЛПВП калькулируется как цель ХС ЛПНП+0,8 ммоль/л; если уровень ХС не-ЛПВП превышает оптимальное значение ХС ЛПНП>0,8 ммоль/л, то это указывает на повышенную концентрацию ХС ремнантных ЛП.

Интенсивность гиполипидемической терапии		
Умеренная (снижение ХС ЛПНП 30–50%)	Высокая (снижение ХС ЛПНП 50–60%)	Очень высокая (снижение ХС ЛПНП $\geq 60\%$)
Аторвастатин 10/20 мг	Аторвастатин 40/80 мг	Аторвастатин 40/80 мг + эзетимиб 10 мг ($\approx 65\%$)
Флувастатин XL 80 мг	Розувастатин 20/40 мг	Розувастатин 20/40 мг + эзетимиб 10 мг ($\approx 65\%$)
Питавастатин 2/4 мг		Ингибиторы PCSK9 ($\approx 60\%$)
Розувастатин 5/10 мг		Ингибиторы PCSK9 + аторвастатин 40/80 мг или розувастатин 20/40 мг ($\approx 75\%$)
Симвастатин 20/40 мг		Ингибиторы PCSK9 + аторвастатин 40/80 мг или розувастатин 20/40 мг + эзетимиб 10 мг ($\approx 85\%$)

Примечание. PCSK9 – эволокумаб, алирокумаб.

Пациенты с низким ССР:

- 10-летний ССР по SCORE <1%.

К факторам, повышающим определенную по системе SCORE величину ССР, относят: ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) и абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин), низкую физическую активность, стресс, семейную историю преждевременного развития ИБС (у мужчин <55 лет и женщин <60 лет), аутоиммунные воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, псориаз и др.), психиатрические нарушения, инъекционное лечение состояния иммунодефицита, фибрилляцию предсердий, гипертрофию левого желудочка, синдром обструктивного апноэ, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) [9].

Целевые уровни ЛП в клинической практике

Достижение целевых уровней ЛП и в первую очередь ХС ЛПНП – это неотъемлемая составляющая стратегии снижения величины ССР как в популяции, так и у конкретного пациента. Отличительной особенностью Европейских рекомендаций 2019 г. явилось [9]:

- разграничение первичной и вторичной профилактики;
- введение более интенсивного снижения ХС ЛПНП для отдельных категорий ССР;
- приоритетность снижения ХС ЛПНП как можно ниже, по крайней мере, у пациентов очень высокого ССР;
- обозначение отсутствия того предельного уровня ХС ЛПНП, после которого польза от его снижения исчезает (нет эффекта J-кривой) или появляется опасность;
- поддержание низкого ССР в течение жизни благодаря длительной экспозиции достигнутого низкого уровня ХС ЛПНП.

Достижение той или иной цели ХС ЛПНП и других ЛП на фоне гиполипидемической терапии неразрывно связано с исходной величиной ССР конкретного пациента по принципу «чем выше ССР, тем ниже цель ХС ЛПНП и других ЛП» (табл. 3).

Для пациентов с АССЗ, переживших два сосудистых события в течение 2 лет (не обязательно того же типа, что и первое событие) на приеме максимально

переносимой дозы статина, введено новое целевое значение ХС ЛПНП <1,0 ммоль/л [9].

Использование понятия «целевого уровня» ХС ЛПНП в клинической практике позволяет улучшить коммуникацию пациент–врач и повысит у пациента приверженность гиполипидемической терапии.

Общие принципы гиполипидемической терапии

Результаты выполненных метаанализов подтвердили прямолнейный и дозозависимый профилактический эффект в снижении риска АССЗ и их осложнений на фоне ХС-снижающих препаратов как в первичной, так и во вторичной профилактике [13, 14]. По данным метаанализа M. Silverman и соавт. на каждые 1 ммоль/л снижения ХС ЛПНП на статинах (25 исследований, n=177 088) был получен аналогичный результат в предотвращении относительного риска (ОР) развития ССО в первичной (на 30%; 95% доверительный интервал – ДИ 0,53–0,93) и вторичной профилактике (на 21%; 95% ДИ 0,73–0,86) [15]. Клиническая польза от снижения уровня ХС ЛПНП не зависела от класса применяемого гиполипидемического препарата (метаанализ 49 исследований, n=312 175): снижение уровня ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л сопровождалось снижением риска основных ССО при статинотерапии на 23% (95% ДИ 0,71–0,84; p<0,001) и нестатинных вмешательствах на 25% (95% ДИ 0,66–0,86; p=0,002).

Статины в настоящее время остаются препаратами первого выбора в лечении атерогенной ДЛП. Процент снижения концентрации ХС ЛПНП в крови зависит от дозы статина и варьирует между разными статинами. Для достижения целевого уровня ХС ЛПНП при умеренном ССР пациента, как правило, достаточно назначить терапию статинами умеренной интенсивности и при высоком ССР – высокой интенсивности, а у пациентов с очень высоким ССР требуется переход от монотерапии к комбинированной двойной (статин + эзетимиб, статин + ингибиторы пропротеин-конвертазы субтилин/кексин типа 9 – PCSK9) или тройной (статин + эзетимиб + ингибитор PCSK9) гиполипидемической терапии (табл. 4).

Таблица 5. Рекомендации по лечению атерогенной ДЛП		
Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Медикаментозная терапия при ГХС		
Статины в высоких или максимально переносимых дозах для достижения цели	I	A
Если на фоне максимально переносимых доз статинов цель ХС ЛПНП не достигнута, добавить эзетимиб	I	B
Для вторичной профилактики у пациентов очень высокого ССР при отсутствии достижения цели ХС ЛПНП на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба рекомендовать добавление ингибитора PCSK9	I	A
Для первичной профилактики у пациентов очень высокого ССР без семейной ГХС при отсутствии достижения целевого уровня ХС ЛПНП на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба рассмотреть добавление ингибитора PCSK9	IIb	C
У пациентов с семейной ГХС и очень высоким ССР (с АСС3 или большими ФР) при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба рекомендовать добавление ингибитора PCSK9	I	C
Медикаментозная терапия при ГТГ		
Терапия статинами рекомендуется в качестве стартовой при уровне ТГ >2,3 ммоль/л у пациентов высокого ССР	I	B
У больных высоким/очень высоким ССР при уровне ТГ 1,5–5,6 ммоль/л, несмотря на терапию статинами, добавить омега-3-ПНЖК (этиловые эфиры эйкозапентаеновой кислоты)	IIa	B
В первичной профилактике у пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП, но с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л, добавить фенофибрат	IIb	B
У больных высокого риска, достигших целевого уровня ХС ЛПНП, но с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л, добавить фенофибрат	IIb	C

Доказательства эффективности комбинированной терапии были получены в последние годы в крупных клинических исследованиях у пациентов очень высокого ССР. В исследовании IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) у пациентов, перенесших ОКС (n=18 144), была показана лучшая профилактическая эффективность комбинации – симвастатин 40 мг + эзетимиб 10 мг против монотерапии симвастатином 40 мг в снижении риска развития ИМ (-13%, $p=0,002$) и ишемического инсульта (-21%, $p=0,008$) на фоне дополнительного снижения ХС ЛПНП (на -24%, $p<0,001$) [16]. В исследовании FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) у пациентов (n=27 564) очень высокого ССР достижение низкого уровня ХС ЛПНП (0,78 ммоль/л) на комбинированной терапии (статин ± эзетимиб + ингибитор PCSK9 эволокумаб) против терапии статин ± эзетимиб (ХС ЛПНП – 2,4 ммоль/л) дало дополнительное снижение риска ССО (сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта, госпитализации из-за нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации) на 15% (95% ДИ 0,79–0,92; $p<0,001$) [17]. Исследование ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab) с участием 18 924 пациентов с ОКС в анамнезе (от 1 до 12 мес) продемонстрировало эффективность добавления другого ингибитора PCSK9 алирокумаба к терапии статинами в снижении риска серьезных ССО на 15% (95% ДИ 0,78–0,93; $p<0,001$) на фоне достижения более низкого уровня ХС ЛПНП (1,24 ммоль против 2,38 ммоль/л в группе контроля) [18].

Стартовая стратегия при лечении ГХС – это назначение максимально переносимой дозы статина, далее при отсутствии достижения цели ХС ЛПНП – переход от моно- к комбинированной гипополипидемической терапии [9]. Инициацию терапии с низких доз статинов и последующее титрование следует рассматривать при высоком риске развития побочных явлений на высокоинтенсивной терапии: у пациентов с диагностированными почечными или печеночными нарушениями, с высоким риском развития

миопатий (при непереносимости статинов), при потенциальном риске взаимодействия сопутствующих препаратов, а также у пожилых (старше 75 лет) из-за коморбидных состояний, изменений фармакокинетики и фармакодинамики лекарств. В табл. 5 представлены рекомендации по медикаментозной терапии при ГХС.

При непереносимости статинов в любой дозе препаратом 1-го выбора становится эзетимиб, ингибирующий всасывание в кишечнике ХС, поступающего с пищей и из желчи путем взаимодействия с белком NPC1L1 (класс IIa, уровень C) [9]. При недостаточном снижении ХС ЛПНП к эзетимибу добавить ингибитор PCSK9, белок, контролирующей экспрессию ЛПНП-рецепторов гепатоцитов (класс IIb, уровень C).

Согласно Европейским рекомендациям (2019 г.) и заключению Совета российских экспертов (2019 г.) у пациентов высокого ССР с гипертриглицеридемией (ГТГ) лекарственную терапию следует начинать при уровне ТГ >2,3 ммоль/л при условии невозможности их коррекции немедикаментозными методами [9, 19] (см. табл. 5). При уровне ТГ 1,7–2,3 ммоль/л надо проводить немедикаментозную терапию, а при уровне ТГ ≥5,6 ммоль/л первоочередной задачей будет предупреждение развития панкреатита посредством лекарств (фибраты – препараты первой линии) [19].

Лечение ГТГ начинают с назначения статинов, далее при достижении целевого уровня ХС ЛПНП согласно индивидуальному ССР пациента, но при сохранении повышенного уровня ТГ (>2,3 ммоль/л) необходимо перейти к комбинации статина либо с производными фиброевой кислоты (например, фенофибратом), либо с этиловыми эфирами омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты (ПНЖК) в дозе 2–4 г/сут. При выраженной ГТГ (>10 ммоль/л) рассмотреть вопрос о направлении пациента на экстракорпоральную терапию (плазмаферез).

Гиполипидемическая терапия в отдельных группах

Женщины. Полезность назначения статинов женщинам в первичной профилактике и аналогичность их профилактического эффекта (снижение смерти

от всех причин, ССО и частоты реваскуляризации) с мужчинами была продемонстрирована в Cochrane-анализе F. Taylor и соавт. в 2013 г. [20]. Сегодня статины назначают женщинам в первичной профилактике только при высоком/очень высоком ССР [9]. С целью вторичной профилактики статины назначают женщинам по тем же показаниям, что и мужчинам. Применение гиполипидемических препаратов противопоказано при планировании беременности, во время беременности и в период грудного вскармливания. Женщины с семейной ГХС, которым ХС-снижающая терапия рекомендуется по жизненным показаниям, должны получить консультацию по отмене гиполипидемических средств не позднее, чем за 4 нед до прекращения предохранения от беременности, они не должны принимать эти препараты до окончания грудного вскармливания (в этот период можно рассматривать прием секвестрантов желчных кислот или аферез). Женщинам репродуктивного возраста в период приема статинов следует использовать адекватные методы контрацепции.

Пожилые. Число пожилых людей (>65 лет) в популяции растет с каждым годом, и более 80% из них умирают от АССЗ. Также увеличилась численность пожилых, перенесших ИМ в возрасте старше 85 лет. Доказано, что повышенный уровень ХС связан с риском АССЗ в любом возрасте, хотя у пожилых людей эта связь ослабевает.

Приверженность терапии статинами с возрастом снижается, как и их назначение врачом. В рамках российской программы ЭФФОРТ, в которую вошли 959 пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), нами были проанализированы причины этого [21]. Среди основных причин низкой приверженности статинотерапии пожилых указали: страх перед развитием побочных явлений (46% пациентов), отсутствие мотивации к лечению (29,4%), полипрагмазию (27,6%), ухудшение памяти (26,5%) и низкую эффективность лечения (18,8%). При этом терапию статинами высокой интенсивности получали только 14,5% пожилых пациентов.

При назначении статинов пожилым вопросы безопасности и развития побочных явлений являются предметом пристального внимания. Пожилые пациенты имеют сопутствующие заболевания и получают много лекарственных препаратов, что увеличивает вероятность развития нежелательных эффектов, включая развитие миалгии. Поэтому у пожилых пациентов (при отсутствии противопоказаний) во избежание потенциальных лекарственных взаимодействий старт начинают с низких доз статинов, а далее их титруют до достижения целевого уровня ХС ЛПНП (класс I, уровень С).

Согласно Европейским рекомендациям статины рекомендуются пожилым с АССЗ во вторичной профилактике (класс I, уровень А). Метаанализ 28 исследований с включением 186 854 пациентов, среди которых 14 483 (8%) были пожилые (>75 лет), продемонстрировал пользу от назначения статинов: у пожилых на каждый 1 ммоль/л снижения ХС ЛПНП риск развития основных ССО уменьшался на 21% (95% ДИ 0,77–0,81) [22]. У пожилых с доказанными АССЗ статины оказались такими же эффективными, как и у молодых.

В первичной профилактике пожилым в возрасте 65–75 лет статины рекомендуют назначать в соответствии с величиной риска (класс I, уровень А), а в возрасте старше 75 лет назначение статинов может рассматриваться только при высоком и очень высо-

ком ССР (класс IIb, уровень В). Следует отметить ограниченное количество данных об эффективности статинов в возрасте 80–85 лет. Поэтому при подборе терапии пациентам старческого возраста следует руководствоваться клинической ситуацией.

ХБП. Пациенты с ХБП стадии 3 имеют высокий ССР и стадий 4–5 – очень высокий ССР.

Статины или их комбинацию с эзетимибом следует рекомендовать пациентам с ХБП стадий 3–5 (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) поражения почек при отсутствии гемодиализа (класс I, уровень А) [9]. Метаанализ CTT (Cholesterol Treatment Trialists) с включением 28 исследований и 183 419 пациентов продемонстрировал достоверное снижение риска основных ССО на терапии статинами в широком диапазоне поражения почечной функции [23]. Так, на каждый 1% снижения уровня ХС ЛПНП риск ССО снижался у пациентов со СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² на 22% (99% ДИ 0,75–0,82), у пациентов со СКФ 45–<60 мл/мин/1,73 м² – на 24% (99% ДИ 0,70–0,81) и у пациентов со СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² – на 15% (99% ДИ 0,75–0,96), тогда как у пациентов, находившихся на гемодиализе, достоверного снижения риска не было (ОР 0,94; 99% ДИ 0,79–1,11).

Согласно современным рекомендациям у пациентов, уже принимающих статины или комбинацию статин + эзетимиб, в период прохождения гемодиализа не рекомендуется прерывать лечение, особенно при наличии АССЗ (класс IIa, уровень С). У пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе и без АССЗ, начинать терапию статинами не рекомендуется (класс III, уровень А).

В рекомендациях делается акцент на целесообразность назначения статина до инвазивных процедур с целью снижения риска контрастиндуцированного повреждения почек, что важно учитывать в клинической практике [9].

К настоящему времени нет четких данных о неблагоприятном влиянии статинов на функцию почек. Частота протеинурии низкая, и она характерна для всех статинов. Установлены транзиторный характер протеинурии на терапии статинами и отсутствие ее связи с почечной дисфункцией.

СД. Атерогенная ДЛП, выявляемая при СД, – один из важных факторов развития АССЗ. При СД является кластер липидных нарушений, характеризующийся повышением уровней ТГ как натощак, так и после еды, количества малых плотных частиц ЛПНП, концентрации АпоВ на фоне снижения содержания ХС ЛПВП и его апобелка А1. У пациентов с СД необходимо рассчитывать показатель ХС не-ЛПВП, который является хорошим маркером количества ТГ-богатых ЛП и их ремнантов в кровотоке.

Снижение уровня ХС ЛПНП при СД рассматривается как первичная цель гиполипидемической терапии [9]. Поэтому назначение статинов – это первый шаг к коррекции атерогенной ДЛП при СД 1 и 2. Эта позиция четко обозначена и в вышедших в 2019 г. рекомендациях ESC совместно с Европейской ассоциацией по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) по СД, предиабету и ССЗ [24].

При СД 1 статины рекомендованы лицам с высоким/очень высоким риском (класс I, уровень А). Назначение статинов при СД 1 и 2 в возрасте ≤ 30 лет возможно при наличии ПОМ и/или уровне ХС ЛПНП > 2,5 ммоль/л (а у женщин и при отсутствии планируемой беременности, класс IIb, уровень С). Назначение статинов может рассматриваться также у асимптомных пациентов с СД 1 в возрасте старше 30 лет (класс IIb, уровень С) [24].

Интенсивность терапии статинами выбирается с учетом возможности достижения целевого уровня ХС ЛПНП и величины ССР пациента, если требуется, то назначают максимально переносимые дозы (класс Іа, уровень С) [24]. Если цель ХС ЛПНП не достигается, к статинам добавляется эзетимиб (класс І, уровень В).

У больных СД очень высокого риска (с ОКС/ИМ в анамнезе) показана клиническая польза от назначения ингибиторов PCSK9 (в исследованиях FOURIER и ODYSSEY) [25, 26]. Поэтому пациентам с очень высоким ССР при недостижении цели ХС ЛПНП на максимально переносимой дозе статина, или на комбинации статин + эзетимиб, или при непереносимости статинов в любой дозе рекомендуется назначение ингибитора PCSK9 (класс І, уровень А) [24].

При низком ХС ЛПВП и высоких ТГ пациентам с СД рекомендуют изменить стиль жизни и начать прием фибратов (класс Іа, уровень В), хотя эффект этих препаратов на исходы АССЗ у пациентов с ТГ > 2,3 ммоль/л до конца не определен [24]. Метаанализ исследований с фибратами, выполненный у 11 590 пациентов с СД 2, показал достоверное снижение риска развития нефатального ИМ (на 21%) без влияния на общую и коронарную смертность [27].

НАЖБП. В обновленных Европейских рекомендациях по управлению ДЛП в список факторов, увеличивающих ССР пациента, впервые введена патология печени – НАЖБП [9]. Ее распространенность составляет в среднем 20–33% среди взрослого населения, но в будущем прогнозируется рост заболеваемости в связи с увеличением числа больных с ожирением (ожидаемый рост до 75%) и СД (ожидаемый рост до 50%) [28]. НАЖБП включает широкий спектр поражений печени (на фоне отсутствия потребления алкоголя): от жировой дистрофии печени (стеатоза) к неалкогольному стеатогепатиту (жировой дистрофии с воспалением и повреждением гепатоцитов), способному в 64,2% случаях прогрессировать к фиброзу [29].

Есть основания полагать, что у пациентов с умеренным повышением аланинаминотрансферазы (АЛТ) из-за НАЖБП назначение статинов не ухудшает течение болезни [30]. Главный аргумент в пользу приема статинов при НАЖБП – это повышенный риск развития АССЗ при данной патологии. Кроме того, известно, что при НАЖБП значимо увеличивается содержание в гепатоцитах свободного ХС и ТГ-богатых ЛП, участвующих в процессах повреждения печени, а в крови у большинства пациентов выявляется атерогенная ДЛП [31]. Однако в клинической практике лечение атерогенных липидных нарушений у пациентов с НАЖБП неудовлетворительное, поскольку имеются указания на потенциальный риск гепатотоксичности статинов, фибратов и других гиполипидемических препаратов.

В то же время в исследовании Dallas Heart Study с участием 2264 пациентов не было получено данных о высоком риске развития стеатоза или повышения печеночных трансминаз печени у пациентов с диагностированной НАЖБП на терапии статинами [32]. На низкую частоту (1,1%) развития побочных явлений, связанных с гепатотоксичностью, указывалось в *post-hoc*-анализе 3-летнего крупного проспективного исследования GREACE (The Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation) [33]. По данным метаанализа R. Kim и соавт. с участием более 120 тыс. пациентов, страдающих хроническим заболеванием печени, прием статинов помимо липидснижающего эффекта вызывал сни-

жение уровня печеночных трансминаз, выраженности стеатоза и степени внутريدолькового (дольчатого) воспаления, риска развития фиброза печени, активности гепатокарциногенеза и общей смертности [34].

Несмотря на продолжающуюся дискуссию вокруг клинической пользы статинов при НАЖБП, этот класс препаратов следует использовать у больных с данной патологией для первичной и вторичной профилактики АССЗ. Очевидно, что у пациентов со стабильной хронической болезнью печени и нормальными или слегка повышенными уровнями трансминаз (до 2 раз от верхней границы нормы) назначение статинов нужно рассматривать при атерогенной ДЛП и высоком/очень высоком ССР [30, 31, 35].

При недостаточном эффекте монотерапии статинами (не достигнута цель ХС ЛПНП) у больных с НАЖБП целесообразно рассмотреть переход к комбинированной гиполипидемической терапии (статин + эзетимиб). *Post-hoc*-анализ исследования IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), выполненный в подгруппе больных с НАЖБП и высоким риском развития фиброза печени (по Шкале оценки стадии фиброза при НАЖБП – значение NAFLD fibrosis score > 0,67), продемонстрировал преимущественное снижение ОР развития ССО во вторичной профилактике на фоне комбинации симвастатина с эзетимибом против монотерапии симвастатином [36].

При непереносимости статинов у больных с НАЖБП можно начать прием эзетимиба. Несколько небольших исследований, оценивающих эффект приема эзетимиба у больных с НАЖБП/неалкогольным стеатогепатитом, показали его способность подавлять воспалительную активность цитокинов на фоне хорошего липидснижающего действия [37, 38].

Однако для получения достаточных доказательств клинической эффективности и благоприятного воздействия на гистологическую картину печени гиполипидемической терапии, и в первую очередь статинов, при хронических заболеваниях печени, включая НАЖБП, необходимо выполнить крупные проспективные клинические исследования.

Пути повышения безопасности гиполипидемических препаратов

Развитие нежелательных явлений на терапии любым препаратом снижает приверженность пациентов лечению. В связи с расширением показаний для статинотерапии, перехода к новой стратегии лечения высокоинтенсивными дозами, применения комбинированной гиполипидемической терапии и снижения ХС ЛПНП до более низких значений в течение длительного срока вопросы минимизации нежелательных эффектов от гиполипидемического вмешательства активно дискутируются. Известно, что заболеваемость вследствие гепатотоксичности статинов имеет дозозависимый эффект.

Согласно современным рекомендациям уровень АЛТ следует определять до начала терапии статинами, рутинный контроль в процессе лечения не рекомендуется, хотя может выполняться при повышении дозы препарата или переходе к комбинированной терапии. На терапии фибратами регулярное мониторирование уровня АЛТ сохраняется. У больных с повышенными уровнями печеночных трансминаз (> 3 раз от верхней границы нормы) или с НАЖБП показано регулярное определение АЛТ.

Сообщается, что от 30 до 50% пациентов с НАЖБП не получают терапию статинами из-за опасения развития гепатотоксического эффекта даже при наличии у них атерогенной ДЛП и высокого ССР [39–41]. Исследование в реальной клинической практике, проводимое в США, показало, что из 937 врачей общей практики только около 50% готовы выписывать статины пациенту с уровнем АЛТ > 1,5 раза от верхней границы нормы, а при выявлении заболевания печени статины сразу будут отменены у 40% пациентов [42]. Поэтому проблемы безопасности назначения статинов, особенно в категории пациентов с хроническими заболеваниями печени, постоянно требуют не только обсуждения, но и их решения.

Известно, что эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие, восстанавливают целостность клеточных мембран, а у больных с НАЖБП уменьшают выраженность стеатоза, тормозят фиброгенез и снижают уровень сывороточных трансаминаз [43]. Есть факты улучшения эхоструктуры и гистологической картины печени при НАЖБП на фоне 6-месячного приема ЭФЛ (1800 мг/сут, по 2 капсулы 3 раза в день) у пациентов с СД [44–47].

В.Т. Ивашкин и соавт. в исследовании GOLD (Global Observation of Liver Disease treatment with Eslidin®) продемонстрировали возможности комбинированного препарата Эслидин®, состоящего из ЭФЛ в дозе 300 мг и метионина в дозе 100 мг, в улучшении клинической картины болезни, снижении уровней сывороточных трансаминаз, маркеров холестаза, липидов и ЛПНП крови у пациентов с доказанным диагнозом НАЖБП [48].

Незаменимая аминокислота метионин, необходимая для синтеза липотропного вещества – холина и синтеза природного антиоксиданта – глутатиона, в составе препарата Эслидин® усиливает действие ЭФЛ в повышении устойчивости гепатоцитов к повреждающему воздействию свободных радикалов [49]. При дефиците метионина увеличиваются способность ЛПНП к окислению и активное формирование наиболее атерогенных окисленных форм ЛПНП, усиливается экспрессия PCSK9, вовлекаемой в деградацию печеночных и внепеченочных ЛПНП-рецепторов, а значит, нарастает концентрация ХС ЛПНП в крови (ГХС) [50].

Предпринимаются попытки оценки связи концентрации метионина с АССЗ. Например, в исследовании I. Dhag и соавт. (4156 пациентов со стабильной стенокардией на терапии статинами, 7,5 года наблюдения) дефицит метионина в плазме крови был связан с повышенным риском развития ИМ [51]. Сообщается о возможной позитивной связи уровня PCSK9 в крови с гистологическими маркерами НАЖБП (выраженностью стеатоза, воспаления и фиброза), но, с другой стороны, исследование M. Wargny и соавт. не показало подобных взаимоотношений [52, 53]. Очевидно, этот вопрос нуждается в дополнительном изучении в связи с введением в клиническую практику ингибиторов PCSK9, применяемых для коррекции атерогенной ДЛП и снижения ССР пациента.

Выполненное нами сравнительное рандомизированное клиническое исследование оценивало эффективность 12-недельной терапии комбинированным препаратом Эслидин® (по 2 капсулы 3 раза в день, суточная доза 1800 мг) в комплексе с терапией аторвастатином (20 мг/сут) против монотерапии аторвастатином (20 мг/сут) у больных (n=60) с СД 2 и ССЗ, в со-

четании с атерогенной ДЛП, абдоминальным ожирением и НАЖБП [54, 55]. Данный препарат рекомендован к назначению при НАЖБП (рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации) [43].

Добавление препарата Эслидин® к терапии аторвастатином против монотерапии аторвастатином привело к более выраженному снижению атерогенных липидов и ЛП сыворотки крови: ХС ЛПНП на 54,6% против 46,9% соответственно ($p < 0,05$) и ТГ на 47,2% против 36,2% соответственно ($p < 0,05$). При этом имелось улучшение профиля печеночных ферментов на комбинации Эслидин® + аторвастатин: активность АЛТ не изменялась, снижались уровни глутамилтранспептидазы (на 25,8%, $p < 0,05$), общего билирубина (на 29,3%, $p < 0,01$) и желчных кислот (на 22,4%, $p < 0,05$), тогда как на приеме одного аторвастатина, напротив, активность АЛТ повышалась (на 47%, $p < 0,05$) и другие перечисленные параметры не изменялись.

Среди других благоприятных сдвигов на комбинации препарата Эслидин® с аторвастатином отмечались достоверное снижение окислительной активности крови (на 30,1%, $p < 0,05$), уровня глюкозы крови (на 15,7%, $p < 0,001$), маркера воспаления – высокочувствительного С-реактивного белка (на 72,7%, $p < 0,05$) и повышение показателя активности эндотелиальной функции – концентрации конечных метаболитов оксида азота (на 49,2%, $p < 0,05$). У больных, получавших только аторвастатин, имелись снижение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (на 42,5%, $p < 0,05$) и повышение концентрации конечных метаболитов оксида азота (на 32,7%, $p < 0,05$), как видно, в меньшей степени.

Таким образом, прием комбинированного гепатопротектора – препарата Эслидин® – совместно со статинами (как и с другими гиполлипидемическими средствами) усиливает благоприятное липидснижающее и плейотропное (противовоспалительное, вазопротективное, антиоксидативное и метаболическое) действия и существенно повышает порог безопасности статинов, улучшая функциональное состояние печени через подавление активности синдрома цитолиза (активности АЛТ) и синдрома холестаза (активности глутамилтранспептидазы). Тактика назначения статинов на фоне комбинированного гепатопротектора позволяет рекомендовать этот класс препаратов более широко, в том числе пациентам с хроническими заболеваниями печени.

Конфликт интересов: при поддержке компании ООО «ШТАДА Маркетинг».

Литература/References

1. Piepoli MF, Abreu A, Albus C et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Preventive Cardiology* 2020; 27 (2): 181–205. DOI: 10.1177/2047487319893035
2. Timmis A, Townsend N, Gale CP et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J* 2020; 41: 12–85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz859
3. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015; 36: 2696–705.
4. World Health Organization. Noncommunicable diseases: Campaign for action – meeting the NCD targets. <https://www.who.int/beat-ncds/take-action/targets/en/>
5. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Рос.*

- кардиол. журн. 2018; 23 (6): 7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
- [Boitsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG. i dr. Kardiovaskuliarnaiia profi-laktika 2017. Rossiiskie natsional'nye rekomendatsii. Ros. kardiол. zborn. 2018; 23 (6): 7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 (in Russian)]
6. Fernandez-Friera L, Fuster V, Lopez-Melgar B et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70 (24): 2979–91. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.024
 7. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
 8. Bentzon JF, Binder CJ, Daemen MJ et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962
 9. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020; 41: 111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz/455
 10. Nordestgaard BG, Langlois MR, Langsted A et al, for the European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis* 2020; 294: 46–61. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.005
 11. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J*, 2020; 41: 99–109. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz785
 12. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 2017; 38: 2478–86. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx163
 13. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397–405.
 14. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Mibaylova B, Emberson J, Blackwell L et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–90.
 15. Silverman MG, Ference BA, Im K et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316 (12): 1289–97. DOI:10.1001/jama.2016.13985
 16. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372 (25): 2387–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
 17. Giugliano RP, Pedersen TR, Park J-G 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. *Lancet* 2017; 390: 1962–71. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)32290-0
 18. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379 (22): 2097–107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
 19. Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Воевода М.И. и др. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов Российского кардиологического общества, Евразийского научного медицинского общества терапевтов, Евразийской ассоциации терапевтов, Национального общества по изучению атеросклероза, Российской ассоциации эндокринологов и Национальной исследовательской лиги кардиологической генетики. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15 (2): 282–8. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-282-288 [Arutunov G.P., Boitsov SA, Voevoda M.I. et al. Korrektsiia gipertriglitseridemii s tsel'iu snizheniia ostatocnogo riska pri zabolevaniakh, vyzvannykh aterosklerozom. Zakliuchenie Soveta ekspertov Rossiiskogo kardiolozheskogo obshchestva, Rossiiskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov, Evraziiskoi assotsiatsii terapevtov, Natsional'nogo obshchestva po izucheniui ateroskleroz, Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov i Natsional'noi issledovatel'skoi ligi kardiolozheskoi genetikii. Ratsional'naiia farmakoterapiia v kardiologii. 2019; 15 (2): 282–8. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-282-288 (in Russian)]
 20. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD004816
 21. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Деев А.Д. Терапия статинами в реальной клинической практике у пожилых пациентов с гиперлипидемией и коронарной болезнью сердца. Российская программа ЭФФОРТ. Атеросклероз и дислипидемии. 2018; 4 (1): 6–16. [Bubnova M.G., Aronov D.M., Deev A.D. Terapiia statinami v real'noi klinicheskoi praktike u pozhiblykh patsientov s giperlipidemiei i koronarnoi bolezni'u serdtsa. Rossiiskaia programma EFFORT. Ateroskleroz i dislipidemii. 2018; 4 (1): 6–16 (in Russian)]
 22. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019; 393 (2): 407–15.
 23. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 829–39. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30156-5
 24. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323. DOI:10.1093/eurheartj/ehz486
 25. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 941–50.
 26. Ray KK, Colboun HM, Szarek M et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; pii: S2213-8587(19)30158-5. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30158-5
 27. Saba SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—a pooled meta-analysis of randomised placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2010; 141: 157–66.
 28. Youmossi Z, Anstee QM, Marietti M et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15 (1): 11–20.
 29. Singh S, Allen AM, Wang Z et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13 (4): 643–54.
 30. Nascimbenia F, Pellegrinia E, Lugari S et al. Statins and nonalcoholic fatty liver disease in the era of precision medicine: More friends than foes. *Atherosclerosis* 2019; 284: 66–74. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.028
 31. Pastori D, Polimeni L, Baratta F et al. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 4–11.
 32. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas heart study. *Hepatology* 2006; 44: 466–71.
 33. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD et al, for the GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-boc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916–22.
 34. Kim RG, Loomba R, Prokop LJ, Singh S. Statin use and risk of cirrhosis and related complications in patients with chronic liver diseases: a systematic

- tic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1521–30.
35. Motamed N et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41: 31–8.
 36. Simon TG, Corey KE, Cannon CP et al. The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score, cardiovascular risk stratification and a strategy for secondary prevention with ezetimibe. *Int J Cardiol* 2018; 270: 245–52.
 37. Bobula EA, Giugliano RP, Cannon CP. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation* 2015; 132: 1224–33.
 38. Takeshita Y, Takamura T, Honda M. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2014; 57: 878–90.
 39. Del Ben M, Baratta F, Polimeni L et al. Under-prescription of statins in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis* 2017; 27: 161–7.
 40. Blais P, Lin M, Kramer JR et al. Statins are underutilized in patients with nonalcoholic fatty liver disease and dyslipidemia. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1714–20.
 41. Labenz C, Huber Y, Kalliga E et al. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 1109–16.
 42. Rzouq FS, Volk ML, Hatoum HH et al. Hepatotoxicity fears contribute to under-utilization of statin medications by primary care physicians. *Am J Med Sci* 2010; 340: 89–93.
 43. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 2: 24–42. [Ivashkin V.T., Maevskaia M.V., Pavlov Ch.S. et al. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni Rossiiskogo obshchestva po izucheniiu pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii*. *Ros. zburn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016; 2: 24–42 (in Russian)]
 44. Gonciarz Z, Besser P, Lelek E et al. Randomised placebo-controlled double-blind trial on essential phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. *Med Chir Dig* 1988; 17 (1): 61–5.
 45. Sas E, Grinevich V, Efimov O et al. Beneficial influence of polyunsaturated Phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with Nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study. *J Hepatol* 2013; 58: S549.
 46. Un C, Zheng X, Tan Z et al. Clinical Observation on Polyene Phosphatidyl Choline and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Focus* 2008; 23 (17): 1272–3.
 47. Yin Kong. Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. *Med J Q Ilu* 2000; 15: 277–8.
 48. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Широкова Е.Н., Морозова М.А. Опыт применения препарата Эслидин® у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в практике врача амбулаторного звена (Global Observation of Liver Disease treatment with Eslidin®, «GOLD»). *РМЖ*. 2015; 21: 1272–7. [Ivashkin V.T., Maevskaia M.V., Shirokova E.N., Morozova M.A. *Opyt primeneniia preparata Eslidin® u patients s nealkogol'noi zhirovoi bolezni'u pecheni v praktike vracha ambulatornogo zvena (Global Observation of Liver Disease treatment with Eslidin®, "GOLD")*. *RMZh*. 2015; 21: 1272–7 (in Russian)]
 49. Fernandez A, Matias N, Martinez L et al. Specific contribution of methionine and choline in nutritional nonalcoholic steatohepatitis: impact on mitochondrial S-adenosyl-L-methionine and glutathione. *J Biol Chem* 2010; 285: 18528–36.
 50. Moundras C, Rémésy C, Levrat MA, Demigné C. Methionine deficiency in rats fed soy protein induces hypercholesterolemia and potentiates lipoprotein susceptibility to peroxidation. *Metabolism* 1995; 44: 1146–52.
 51. Dbar I, Lysne V, Seifert R et al. Plasma methionine and risk of acute myocardial infarction: Effect modification by established risk factors. *Atherosclerosis* 2018; 272: 175–81. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.038
 52. Ruscica M, Ferri N, Macchi C et al. Liver fat accumulation is associated with circulating PCSK9. *Ann Med* 2016; 48 (5): 384–91.
 53. Wargny M, Ducluzeau P-H, Petit J-M et al. Circulating PCSK9 levels are not associated with the severity of hepatic steatosis and NASH in a high-risk population. *Atherosclerosis* 2018; 278: 82–90. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.008
 54. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Евдаков В.А. Гиполипидемическая и гепатопротекторная эффективность фиксированной комбинации эссенциальных фосфолипидов с метионином на фоне терапии аторвастатином у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа, страдающих гиперлипидемией (исследование ОЛИМП, часть I). *CardioSomatika*. 2012; 3 (3): 82–93. [Bubnova M.G., Aronov D.M., Evdakov V.A. *The hypolipidemic and hepatoprotective efficacies of a fixed-dose combination of essential phospholipids with methionine during atorvastatin therapy in hyperlipidemic patients with cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus (OLYMP trial, Part I)*. *Cardiosomatics* 2012; 3 (3): 82–93 (in Russian)]
 55. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Евдаков В.А., Выгодина В.А. Влияние аторвастатина при монотерапии и в комбинации с эссенциальными фосфолипидами на показатели углеводного обмена, функцию эндотелия и маркеры воспаления у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гиперлипидемией (исследование ОЛИМП, часть II). *CardioSomatika*. 2012; 3 (4): 28–37. [Bubnova M.G., Aronov D.M., Evdakov V.A., Vygodina V.A. *The effect of atorvastatin alone and in combination with essential phospholipids on carbohydrate metabolic parameters, endothelial function, and inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus concurrent with hyperlipidemia (OLYMP trial, Part II)*. *Cardiosomatics*. 2012; 3 (4): 28–37 (in Russian)]

Информация об авторах / Information about the authors

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБОУ НМИЦ ТПМ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2250-5942>; eLibrary SPIN: 6733-1430

Парнес Лев Евгеньевич – врач отделения сердечно-сосудистой патологии ГБУЗ «ГКБ им. М.Е. Жадкевича»

Marina G. Bubnova – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2250-5942>; eLibrary SPIN: 6733-1430

Lev E. Parnes – doctor, Zhadkevich City Clinical Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.05.2020