with carpal tunnel syndrome. *Clinical Neurophysiology*. 2000; 111: 2057-2063.

16. Caccia MR, Galimberti V, Valla PL, Salvaggio A, Dezuanni E, Mangoni A. Peripheral autonomic involvement in the carpal tunnel syndrome. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1993; 88: 47-50.

17. Kiyioglu N, Akyol A, Guney E, Bicerol B, Ozkul A, Erturk A. Sympathetic skin response in idiopathic and diabetic carpal tunnel syndrome. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2005; 108: 1-7.

18. Martyn CN, Reid W. Sympathetic skin response (letter). *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1985; 48: 490.

19. Lin TK, Chee EC, Chen HJ, Cheng MH. Abnormal sympathetic skin response in patients with palmar hyperhidrosis. *Muscle and Nerve*. 1995; 18: 917-919.

Сведение об авторах

Зайцева Наталья Игоревна, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; адрес: Российская Федерация, 119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, г. 27, корп. 1; e-mail: tata-zaitseva@mail.ru.

Белова Наталья Вячеславовна, Научный центр неврологии; адрес: Российская Федерация, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80; e-mail: belovanv22@yandex.ru.

Лагода Дмитрий Юрьевич, Научный центр неврологии; адрес: Российская Федерация, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80; e-mail: dmitrylagoda.doc@gmail.com.

Юсупова Джамиля Гереевна, Научный центр неврологии; адрес: Российская Федерация, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80; e-mail: dzhamilya-d@mail.ru.

Корекина Ольга Станиславовна, Научный центр неврологии; адрес: Российская Федерация, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80; e-mail: oskorekina@yandex.ru.

Супонева Наталья Александровна, Научный центр неврологии; адрес: Российская Федерация, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80; e-mail: nasu2709@mail.ru.

Гнедовская Елена Владимировна, Научный центр неврологии; адрес: Российская Федерация, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80; e-mail: gnedovskaya@mail.ru.

Пирагов Михаил Александрович, Научный центр неврологии; адрес: Российская Федерация, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80; e-mail: mpi711@gmail.com.

Information about the authors

Zaitseva Natalia Igorevna, the Moscow State University named after M.V. Lomonosov; Address: 27-1, Lomonosovsky prospect, Moscow, Russian Federation 119192; Phone: +7 9856876817; e-mail: tata-zaitseva@mail.ru

Belova Natalia Vyacheslavovna, Research Center of Neurology; Address: 80, Volokolamskoe sh., Moscow, Russian Federation 125367; Phone: +79037154410; e-mail: belovanv22@yandex.ru

Lagoda Dmitry Yuryevich, Research Center of Neurology; Address: 80, Volokolamskoe sh., Moscow, Russian Federation 125367; Phone: +79651750330; e-mail: dmitrylagoda.doc@gmail.com

Yusupova Dzhamilya Gereevna, Research Center of Neurology; Address: 80, Volokolamskoe sh., Moscow, Russian Federation 125367; Phone: +79057775786; e-mail: dzhamilya-d@mail.ru

Korekina Olga Stanislavovna, Research Center of Neurology. Address: 80, Volokolamskoe sh., Moscow, Russian Federation 125367; Phone: +74954902419; e-mail: oskorekina@yandex.ru

Suponeva Natalia Alexandrovna, Research Center of Neurology; Address: 80, Volokolamskoe sh., Moscow, Russian Federation 125367; Phone: +79161894988; e-mail: nasu2709@mail.ru

Gnedovskaya Elena Vladimirovna, Research Center of Neurology; Address: 80, Volokolamskoe sh., Moscow, Russian Federation 125367; Phone: +74954902208; e-mail: gnedovskaya@mail.ru

Piradov Mikhail Alexandrovich, Research Center of Neurology; Address: 80, Volokolamskoe sh., Moscow, Russian Federation 125367; Phone: +74954902109; e-mail: mpi711@gmail.com

Поступила 30.11.2016 г.
Принята к печати 11.08.2017 г.

Практическая медицина

© БЕНИМЕЦКАЯ К. С., АТЮКОВ П. А., АСТРАКОВ С. В., РАГИНО Ю. И.

УДК 616.1

DOI: 10.20333/2500136-2017-4-65-81

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

К. С. Бенимецкая^{1,2}, П. А. Атюков¹, С. В. Астраков², Ю. И. Рагино¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины,

Новосибирск 630089, Российская Федерация

²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,

Новосибирск 630090, Российская Федерация

Резюме. В статье приведены основные данные по эпидемиологии дислипидемий и патофизиологии атеросклероза, некоторые аспекты Рекомендаций по ведению пациентов с дислипидемиями ECS/EAS 2016 (The Task Force for the Management of Dyslipidaemias), выпущенные совместно экспертами Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology (ESC)) и Европейского общества по изучению атеросклероза (European Atherosclerosis Society (EAS)), и Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний Европейского кардиологического общества (2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice), включая новые подходы к оценке сердечно-сосудистого риска, анализу липидов в рамках оценки сердечно-сосудистого риска, оценке доклинического атеросклероза, целевые уровни снижения липидов крови, рекомендации по лечению дислипидемий, включая применение новой группы препаратов - ингибиторов PCSK9, и доказательную базу их применения, раздел по лечению гипертриглицеридемий, а также подходы к лечению дислипидемий отдельных групп пациентов: пожилых, пациентов с сахарным диабетом, с ОКС, подвергшихся ЧКВ и с хронической болезнью почек.

Ключевые слова: дислипидемии, холестерин, липопротеины низкой плотности, триглицериды, сердечно-сосудистый риск, лечение.

Для цитирования: Бениметская КС, Атюков ПА, Астраков СВ, Рагино ЮИ. Новые возможности гиполлипидемической терапии. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(4): 65-81. DOI: 10.20333/2500136-2017-4-65-81

NEW POSSIBILITIES OF HYPOLIPIDEMIC THERAPY

K. S. Benimetskaya^{1,2}, P. A. Atyukov¹, S. V. Astrakov², Y. I. Ragino¹

¹Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk 630089, Russian Federation

²Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk 630090, Russian Federation

Abstract. The article contains the main data on epidemiology of dyslipidemia and pathophysiology of atherosclerosis, some aspects of Recommendations for treating patients with dyslipidaemia ECS/EAS 2016 (The Task Force for the Management of Dyslipidaemias), issued jointly by the experts of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice), including new approaches to assessing cardiovascular risk, analysis of lipids in the evaluation of cardiovascular risk, evaluation of preclinical atherosclerosis, target levels of blood lipid lowering, recommendations for the treatment of dyslipidemia, including the use of a new group of drugs - inhibitors of PCSK9 and the evidence base for their use, chapter on the treatment of hypertriglyceridemia, as well as approaches to the treatment of dyslipidemia of some groups of patients: elderly, patients with diabetes mellitus, with ACS, undergoing PCI and with chronic kidney disease.

Key words: dyslipidemia, cholesterol, low-density lipoproteins, triglycerides, cardiovascular risk, treatment.

Citation: Benimetskaya KS, Atyukov PA, Astrakov SV, Ragino YI. New possibilities of hypolipidemic therapy. Siberian Medical Review. 2017;(4): 65-81. DOI: 10.20333/2500136-2017-4-65-81

Эпидемиология

По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности в мире [1]. Российская Федерация не является исключением и относится к странам очень высокого сердечно-сосудистого риска. В 2014 г. от ССЗ в нашей стране умерло 940489 человек, что составляет 50 % от всех смертей за указанный период, на ИБС из них приходится 52,3 % [2].

В крупных эпидемиологических исследованиях было показано, что уровень смертности от ССЗ выше в странах, у жителей которых регистрируются более высокие уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) [3]. По данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), в рамках которого была изучена распространенность ССЗ и факторов риска их развития в популяциях взрослого населения 13 регионов России, гиперхолестеринемия и повышенный уровень ХС-ЛНП чрезвычайно распространены среди россиян и имеют наибольшую распространенность среди относительно молодых мужчин (35-44 года), достигая в среднем 70 %, и среди женщин старшего возраста (55-64 года), достигая в среднем 78 % [4]. Среди всего взрослого населения в возрасте 25-64 лет повышенный уровень общего холестерина составляет 57,6 % [5].

Патофизиология

Среди основных факторов риска (ФР) ССЗ гиперхолестеринемия и в особенности повышенный уровень ХС-ЛНП играют ведущую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза и его осложнений, чему имеется большое количество доказательств к настоящему времени [3]. Более того, повышение концентрации ХС-ЛНП является обязательным условием для развития атеросклероза и ССЗ атеросклеротического генеза. Описаны механизмы, лежащие в основе атерогенного эффекта липопротеинов низкой плотности

(ЛНП). ЛНП попадают в стенку артерии и задерживаются в ней, где проходят ряд изменений, а затем захватываются макрофагами. После поглощения макрофагами частиц ЛНП, они становятся пенстыми макрофагами, т.е. насыщенными липидами. В месте скопления пенстых макрофагов возникает липидная полоска, появление которой запускает пролиферацию гладкомышечных клеток с образованием фиброзной бляшки. При продолжающейся инфильтрации частицами ЛНП происходит обогащение поверхностной части фиброзной бляшки, что может нарушить целостность поверхности покрышки бляшки и привести к её разрыву. Разрыв обуславливает выход содержимого бляшки в просвет артерии, что вызывает тромбоз, который клинически может проявиться инфарктом миокарда (ИМ), острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) [6].

Заболевание, отражающее прямую связь уровня ХС-ЛНП с развитием сердечно-сосудистых исходов - семейная гиперхолестеринемия (СГХС). СГХС (номер по каталогу Мак-Кьюсика - OMIM 143890) - аутосомно-доминантное заболевание, вызванное снижением скорости удаления липопротеинов низкой плотности (ЛНП) из кровотока [7]. У пациентов с СГХС наблюдается повышенный уровень ХС-ЛНП с раннего детства. Как правило, атеросклеротические сосудистые заболевания развиваются у них в детском возрасте с последующей клинической манифестацией ИБС к двадцати годам (гомозиготная СГХС) или до среднего возраста (гетерозиготная СГХС) [7].

В противоположность этому наличие протективных мутаций, снижающих уровень ХС-ЛНП, связано с благоприятным прогнозом.

Результаты исследования с менделевской рандомизацией с вовлечением 102773 пациентов из 14 проспективных когорт и исследований случай-контроль (14368 сердечно-сосудистых осложнений (ССО)): смерть от ишемической болезни сердца

(ИБС), нефатальный ИМ, ОНМК, коронарная реваскуляризация; 32 года наблюдения) показали, что сочетание полиморфизмов генов, ассоциирующихся со снижением ХС-ЛНП на 1 ммоль/л (18 мг/дл) и систолического артериального давления на 10 мм. рт. ст., было связано с 86 % снижением риска основных сердечно-сосудистых событий, а также сокращением смертности от ИБС на 84 % [8].

«Липидная теория» атеросклероза была подтверждена несколькими исследованиями в последнее десятилетие. Связь снижения ХС-ЛНП и риска СС событий была продемонстрирована в крупных мета-анализах Cholesterol Treatment Trialists (CTT), где было показано, что на каждый 1 ммоль/л снижения уровня ХС-ЛНП с помощью статинов приходится 22 % снижения относительного риска осложнений ССЗ [9, 10, 11]. Нашла своё подтверждение «липидная теория» и в двойном слепом рандомизированном исследовании IMPROVE-IT. В этом исследовании эзетимиб (10 мг) добавлялся к симвастатину (40 мг) и сравнивался с симвастатином (40 мг) в сочетании с плацебо у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС). В общей сложности в исследование были рандомизированы 18144 пациента, 5314 пациентов достигли конечных точек в течение 7 лет. Средний ХС-ЛНП был 1,8 ммоль/л в группе симвастатина и 1,4 ммоль/л в группе эзетимиб + симвастатин ($p < 0,001$). Что касается сердечно-сосудистых исходов, то было зарегистрировано снижение частоты ишемического инсульта на 21 % и инфаркта миокарда на 13 % в группе эзетимиб/симвастатин. Первичная конечная точка была зарегистрирована в 32,7 % в группе эзетимиб/статинов и 34,7 % в группе симвастатина в монотерапии (ОР 0,936, 95 % ДИ 0,89-0,99, $p = 0,016$) [12], то есть была показана линейная зависимость между снижением ХС-ЛНП и улучшением сердечно-сосудистых исходов. Преимущества меньшего уровня ХС-ЛНП были отражены также в исследовании Boekholdt и соавторов. Было показано, что лица, достигшие на терапии статинами снижения уровня ХС-ЛНП $< 1,28$ ммоль/л (50 мг/дл) имели более низкий риск сердечно-сосудистой смерти (ССС), чем те, кто не достиг целевого уровня, а также чем те, кто достиг уровней ХС-ЛНП 75-100 мг/дл и 50-75 мг/дл [13]. Таким образом было доказано, что меньший уровень ХС-ЛНП связан с лучшим прогнозом.

Диагностика и лечение дислипидемий: основные новости 2016 г.

В августе 2016 г. свет увидели новые Рекомендации по ведению пациентов с дислипидемиями (The Task Force for the Management of Dyslipidaemias), выпущенные совместно экспертами Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology (ESC)) и Европейского общества по изучению атеросклероза (European Atherosclerosis Society (EAS)) [14], а немногим ранее - Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний Европейского кардиологического общества (2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice) [15], документы имеют преемственность между собой.

Оценка сердечно-сосудистого риска

Первым важным моментом, отражённым в обоих регули-

рующих документах, является то, что авторы рекомендуют клиницистам адаптировать интенсивность профилактических и лечебных мероприятий в соответствии с общим сердечно-сосудистым риском у пациента, т.е. прежде всего, рекомендуют определять общий сердечно-сосудистый риск [14, 15].

В Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний обозначены разные категории пациентов и принципы подхода к оценке СС риска в этих группах: системная оценка рекомендована при повышенном риске (семейный анамнез ранних ССЗ, СГХС, классические ФР - курение, АГ, СД, гиперхолестеринемия) или заболеваниях, его повышающих (класс рекомендаций I, уровень доказательности C); повторная оценка рекомендована каждые 5 лет или чаще, если риск близок к пороговому, требующему лечения (класс рекомендаций I, уровень доказательности C); систематическая оценка может быть применена у мужчин старше 40 лет и женщин старше 50 лет или в постменопаузе без известных ФР (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C); не рекомендуется систематическая оценка риска у мужчин младше 40 лет и женщин младше 50 лет без известных факторов риска (класс рекомендаций III, уровень доказательности C); рекомендуется оценка семейного анамнеза ранних ССЗ (класс рекомендаций I, уровень доказательности C); ДНК-тестирование и определение биомаркёров крови и мочи для оценки сердечно-сосудистого риска не рекомендуются (класс рекомендаций III, уровень доказательности B) [15].

В обоих руководящих принципах 2016 г. сохранены четыре категории общего сердечно-сосудистого риска [14, 15]. Первая категория является категорией «очень высокого риска», которая в Рекомендациях по ведению пациентов с дислипидемиями ESC/EAS 2016 определяется гораздо более точно, чем когда-либо прежде. В эту категорию входят пациенты с установленным диагнозом сердечно-сосудистых заболеваний (включая предшествующий ИМ, ОКС, коронарную и периферическую реваскуляризацию, инсульт, транзиторную ишемическую атаку (ТИА), аневризму аорты, атеросклероз периферических артерий) или с однозначным поражением по данным визуализирующих методик (ЭхоКГ или ангиография; оценка толщины интимо-медиадного комплекса (ТИМК) не используется). Также в эту категорию включаются пациенты, страдающие сахарным диабетом (СД) с поражением органов-мишеней (например, протеинурия) или с большими ФР (курение, выраженная гиперхолестеринемия или гипертензия). Кроме того, в данную категорию включаются пациенты с тяжёлой хронической болезнью почек (ХБП) (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1.73 м²) и расчетной оценкой системного коронарного риска SCORE³ 10 %, то есть оценка общего риска по признаку пола, возраста, курения, артериального давления и уровня холестерина. Когда балл SCORE составляет 10 % или выше, это означает, что у обследуемого лица риск умереть в ближайшие 10 лет от ССЗ - 10 % [14]. Группа «высокого риска» включает пациентов со значимо выраженным одним ФР, в особенности общим холестерином (ОХС) > 8 ммоль/л или тяжёлой артериальной гипертензией с уровнем АД³ 180/110 мм рт. ст., остальных пациентов с СД (без поражений органов-мишеней, за исключением молодых людей с СД 1 типа и без больших ФР), умеренной ХБП (СКФ

30-59 мл/мин/1.73 м²), SCORE 5 % и <10 %. Пациенты с баллом SCORE от 1 % до 5 % относятся в группу «умеренного риска». По-видимому, в эту группу входит значительное большинство бессимптомных, кажущихся здоровыми лиц. В категорию «низкого риска» входят лица с баллом SCORE <1 %. Определение принадлежности пациента к той или иной группе риска крайне важно, так как цели лечения широко варьируются между группами [14].

Анализ липидов в оценке сердечно-сосудистого риска

В Рекомендациях по ведению пациентов с дислипидемиями ESC/EAS 2016 особое внимание уделено анализу липидов в оценке сердечно-сосудистого риска [14]: ОХС должен использоваться для оценки общего СС риска с помощью системы SCORE (класс рекомендаций I, уровень доказательности C); ХС-ЛНП следует использовать при первичном анализе липидов для скрининга, оценки риска, диагностики и лечения, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) является сильным независимым ФР и рекомендован к применению в рамках системы SCORE (класс рекомендаций I, уровень доказательности C); триглицериды (ТГ) добавляют информацию о риске и указываются для оценки риска (класс рекомендаций I, уровень доказательности C); холестерин липопротеинов низкой плотности (не-ХС-ЛВП) является сильным независимым ФР и его следует рассматривать как маркер риска, особенно у пациентов с высокими ТГ (класс рекомендаций I, уровень доказательности C); аполипопротеин В (АпоВ) следует рассматривать как альтернативный маркер риска, когда это возможно, особенно у пациентов с высокими ТГ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C); липопротеин(а) (Лп(а)) следует рассматривать в определённых случаях у пациентов высокого риска, отягощённым семейным анамнезом по ССЗ и для повторной оценки у лиц с пограничным риском (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C); отношение АпоВ/АпоА1 (аполипопротеин В/аполипопротеин А1) может быть рассмотрен как альтернативное исследование для оценки риска (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C); отношение не-ХС-ЛВП/ХС-ЛВП может быть рассмотрено как альтернативный показатель, но ХС-ЛВП, используемый в алгоритме SCORE, даёт более точную оценку риска (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C) [14].

Упомянутый ранее Лп(а) является дополнительным независимым маркером риска, по данным нескольких исследований. В генетических исследованиях было показано, что он играет причинную роль в патофизиологии атеросклеротического поражения клапанов и аортального стеноза [16]. Лп(а) имеет общие свойства с ЛНП, но содержит уникальный белок, аполипопротеин(а) (Апо(а)), который структурно гомологичен плазминогену. Уровень в плазме Лп(а) является в основной степени генетически детерминированным. Стоит отметить, что Лп(а) не рекомендован для скрининга в общей популяции. Выше отмечены группы пациентов, которым рекомендовано определение Лп(а). Риск рассматривается как значительный, когда концентрация Лп(а) выше 80-й перцентили (50 мг/дл) [16]. Снижение уровня Лп(а) было продемонстрировано несколькими новыми гиполипидемическими препаратами. Ингибиторы PCSK9 снижают уровень Лп(а) приблизительно на 30 % [17, 18]. Однако, нет данных о влиянии на СС события

путём воздействия на Лп(а). Разумным выбором для пациентов с высоким Лп(а) является интенсивное лечение модифицируемых ФР, включая ХС-ЛНП [14].

Оценка липидов крови не натошак

Традиционно кровь для оценки липидов забиралась натощак, но недавно было показано, что результаты анализов, взятых натощак и не натощак, не отличаются при определении ОХС, ХС-ЛНП и ХС-ЛВП. Уровень ТГ повышается после приёма пищи примерно на 0,3 ммоль/л (27 мг/дл), что в большой степени зависит от времени, прошедшего со времени последнего приёма пищи. Для оценки риска липиды, определённые в анализе не натощак, имеют такую же предсказательную силу, как и натощак, поэтому липиды, определяемые в анализе не натощак, могут быть использованы при скрининге и в оценке общего риска. Стоит подчеркнуть, что риск может быть недооценён у пациентов, страдающих СД, так как в одном из исследований было показано, что эти пациенты имели более низкий уровень ХС-ЛНП до 0,6 ммоль/л в образцах крови, взятых не натощак. Но все-таки для ведения тяжёлых дислипидемий и пациентов с гипертриглицеридемией рекомендовано определение липидов натощак [14].

Экспертами подчёркивается, что имеют место значимые отклонения липидов у одного и того же человека: разница в 5-10 % для ОХС и более 20 % для ТГ, особенно у пациентов с гипертриглицеридемией [14]. Это может объясняться как погрешностями определения, так и экологическими факторами, такими как диета и физическая активность, а также сезонные колебания, а более высокими уровнями ОХС и ХС-ЛВП в течение зимы [14].

Определение доклинического атеросклероза

В Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ 2016 г. отражены новые подходы к определению доклинического атеросклероза [15]: определение индекса коронарного кальция, атеросклеротических бляшек сонных артерий с помощью дуплексного сканирования может быть рассмотрено в качестве модификатора риска для оценки СС риска (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В); скрининг на утолщение ТИМК общих сонных артерий с помощью УЗ для оценки СС риска не рекомендуется (класс рекомендаций III, уровень доказательности А) [15].

Целевые уровни снижения липидов

В рекомендациях подробным образом отражены цели лечения, то есть показатели, которые намеревается достичь врач при ведении пациента. Уровень ХС-ЛНП по-прежнему является основной мишенью и в обсуждаемых руководящих принципах 2016 г. [14, 15]. Цели снижения ХС-ЛНП немного отличаются от тех, что были опубликованы в предыдущих рекомендациях 5 лет назад.

Авторы Рекомендаций по ведению пациентов с дислипидемиями ESC/EAS 2016 считают, что использование лишь результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) снижает потенциал, доступный для профилактики ССЗ. Поэтому в рекомендациях имеет место согласование выводов множества различных подходов (фундаментальной науки, клинических наблюдений, генетики, эпидемиологии, РКИ и т.д.), которое способствует пониманию причин ССЗ и потенциалу профилактики. Авторы признают ограничения

некоторых источников доказательств, как и то, что РКИ не исследовали различные цели ХС-ЛНП [14].

Особое внимание в Рекомендациях по ведению пациентов с дислипидемиями ESC/EAS 2016 было уделено результатам систематических обзоров, подтверждающих «дозозависимое» снижение ССЗ в зависимости снижения ХС-ЛНП: чем больше снижение ХС-ЛНП, тем больше снижение СС риска [10, 11]. Авторы подчёркивают, что преимущества, связанные со снижением ХС-ЛНП не являются специфическими для терапии статинами [12]. Также отмечается, что не был определён уровень ХС-ЛНП, ниже которого прекращается польза или отмечаются негативные последствия [14].

Представлены рекомендации по целевым уровням снижения ХС-ЛНП при терапии дислипидемий: у пациентов с очень высоким риском, целевым уровнем является ХС-ЛНП $<1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) или уменьшение, по меньшей мере, на 50 %, если базовый уровень ХС-ЛНП 1,8–3,5 ммоль/л (70–135 мг/дл) (класс рекомендаций I, уровень доказательности B). Это немного отличается от предыдущих рекомендаций. В настоящих рекомендациях цели выражаются как в абсолютных величинах (например, пытаться достичь уровня $<1,8$ ммоль/л), так и в процентном отношении по сравнению с исходным уровнем (например, пытаться достичь, по крайней мере, 50 % снижения). У пациентов с высоким риском цели менее строгие: $<2,6$ ммоль/л (<100 мг/дл) или снижение, по меньшей мере, на 50 %, если базовый уровень ХС-ЛНП пациента 2,6–5,2 ммоль/л (100–200 мг/дл) (уровень рекомендаций I, класс доказательности B). При низкой или средней степени риска, т.е. во всей остальной популяции, следует достигать ХС-ЛНП <3 ммоль/л (<115 мг/дл) (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C) [14].

Эксперты Рекомендаций по ведению пациентов с дислипидемиями ESC/EAS 2016 отмечают, что возможно и использование вторичных целей: не-ХС-ЛВП $<2,6$ ммоль/л (100 мг/дл) для пациентов очень высокого риска и $<3,4$ ммоль/л (130 мг/дл) у пациентов высокого риска (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) и АпоВ <80 мг/дл для пациентов очень высокого риска и <100 мг/дл у пациентов высокого риска (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [14].

Целевые уровни липидов являются частью стратегии комплексного снижения сердечно-сосудистого риска [14].

Рекомендации по лечению гиперхолестеринемии

Для ответа на вопрос «как достичь этих целей?» в Рекомендациях по ведению пациентов с дислипидемиями ESC/EAS 2016 предусмотрено несколько глав. Существует глава об изменении образа жизни для снижения риска, связанного с дислипидемией, особая роль уделяется изменению привычек питания [14]. Если цель не достигнута применением диеты, рекомендовано применение статинов в качестве первого шага. Рекомендовано назначать статины в высокой или максимально переносимой дозе для достижения целевого уровня ХС-ЛНП (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). В тех немногих случаях, когда имеет место истинная непереносимость статинов, то второй шаг должен включать использование эзетимиба или желчных кислот (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C). Если при применении статина в самой высокой переносимой дозе цель снижения ХС-ЛНП не

достигнута, то необходимо рассмотреть возможность комбинированной терапии: статин + эзетимиб (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B), статин + секвестранты желчных кислот (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C) [14]. Это несколько отличается от предыдущих руководящих принципов. В настоящее время известно, что путем комбинирования эзетимиба и статина можно добиться лучшего результата с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Ограничения терапии статинами

Статины являются основными препаратами в лечении дислипидемий [14, 15]. Но применение статинов как в монотерапии, так и в комбинации не всегда приводит к достижению целевых уровней липидов крови.

По данным кросс-секционного, эпидемиологического исследования DYSIS, оценивающего распространенность стойкой дислипидемии у пациентов (1586 амбулаторных пациентов с различной степенью кардиоваскулярного риска), получающих статины, и анализирующего прогностические факторы достижения целевых уровней липидного профиля, было показано, что степень достижения целевых уровней ХС-ЛНП у пациентов очень высокого риска составила 12,2 % (целевой уровень ХС-ЛНП $<1,8$ ммоль/л), у пациентов высокого риска 30,3 % (целевой уровень ХС-ЛНП $<2,5$ ммоль/л), у пациентов умеренного риска - 53,4 % (целевой уровень ХС-ЛНП $<3,0$ ммоль/л). Были сделаны выводы о том, что более половины пациентов не удается достичь целевого уровня ХС-ЛНП, наименьшая степень достижения целевого уровня характерна для пациентов очень высокого и высокого риска, степень достижения целевого уровня ХС-ЛНП была выше у пациентов с умеренным риском и на фоне приема более высоких доз статинов [19].

Данные по достижению целевых уровней ХС-ЛНП в Европе и Канаде несколько лучше: перекрестное исследование с участием пациентов высокого риска, принимающих статины ($n = 22063$) показало, что, несмотря на терапию статинами, только 46,8 % пациентов высокого риска имеют ХС-ЛНП менее 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) [20]. По другим данным, более чем 60 % пациентов высокого риска в Европе не в состоянии достичь целевого уровня ХС-ЛНП, не смотря на терапию статинами или применение другой липид корригирующей терапии, а среди пациентов высокого риска этот процент достигает 80 [21].

Кроме того, исследование с участием пациентов с высоким риском ИБС ($n = 9950$) показало, что более половины пациентов не достигли уровня ХС-ЛНП $<1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) как на монотерапии статинами, так и фоне терапии сочетанием статина с другими липидснижающими препаратами [22]. Подобным образом около половины пациентов с ИБС не достигли уровня ХС-ЛНП $<2,5$ ммоль/л в общеевропейском исследовании EUROASPIRE III с участием лиц с ССЗ [23]. Данные исследования EUROASPIRE IV подтвердили результаты EUROASPIRE III: только 58 % и 21 % пациентов достигли уровня ХС-ЛНП $<2,5$ ммоль/л или $<1,8$ ммоль/л, соответственно [24].

Нельзя не отметить факт широкой распространённости неудовлетворительной приверженности к терапии статинами: большинство пациентов прекращают принимать статины в течение первого года терапии, что, без сомнения, является

одной из основных причин вариабельности терапевтического ответа [25].

Еще более низкий процент достижения целевых уровней ХС-ЛНП крови отмечается у пациентов с СГХС, что является сложной задачей, даже когда заболевание диагностировано, и пациенты получают лечение [26]. Как известно, все пациенты с СГХС должны получать статины, но 79 % пациентов с гетерозиготной СГХС в Нидерландах не достигают целевого уровня ХС-ЛНП ($<2,5$ ммоль/л (100 мг/дл)), несмотря на то, что 96 % из них получают статины [27]. Исследование S. Béliard et al. во Франции показало, что 81 % пациентов с СГХС не достигли уровня ХС-ЛНП $<2,6$ ммоль/л (100 мг/дл), несмотря на лечение статинами в максимально переносимых дозах в сочетании со вторым липидснижающим препаратом [26].

В дополнение к тому, что далеко не все пациенты достигают целей липидмодифицирующей терапии, статины снижают риск ССЗ лишь на 50 %, в результате чего бремя сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности остается высоким даже после лечения статинами [28].

Несмотря на то, что в целом статины переносятся хорошо, существуют побочные эффекты, которые должны приниматься во внимание при назначении. Мышечные симптомы являются самым частым побочным эффектом статинотерапии. Частота рабдомиолиза крайне низка, гораздо чаще встречается миалгия, частота которой варьируется между исследованиями, в наблюдательных исследованиях частота встречаемости миалгии колеблется в промежутке между 10 и 15 % [29]. По данным исследования, спланированного специально для оценки эффекта статинов на мышечные симптомы, частота жалоб, связанных с мышцами составила лишь 5 % [30]. Одним из самых серьезных побочных эффектов применения статинов является увеличение частоты развития СД. Мета-анализ, включающий 91140 лиц, показал, что относительный риск развития СД 2 типа повышается на 9 % по сравнению с плацебо, абсолютный - на 0,2 % [30].

Ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9)

Согласно Рекомендациям по ведению пациентов с дислипидемиями ESC/EAS 2016, у пациентов с очень высоким риском и с сохраняющимся высоким уровнем ХС-ЛНП, несмотря на лечение статином в максимальной переносимой дозе, в сочетании с эзетимибом, или у пациентов с непереносимостью статинов могут быть рассмотрены представители нового семейства препаратов, ингибиторы PCSK9 (пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа) (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C) [17, 18]. Следует учесть, что на момент выхода рекомендаций не были известны результаты исследований ингибиторов PCSK9 с твердыми конечными точками, о которых будет сказано ниже. Поэтому, вероятно, класс рекомендаций в следующем издании будет выше, учитывая первые данные влияния ингибиторов PCSK9 на прогноз.

Белок пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 типа (proprotein convertase subtilisin/kexin-type 9, PCSK9) был открыт в 2003 г. как новый член семейства пропротеин конвертаз, предполагалось, что он играет определенную роль в регенерации печени и дифференциации корковых нейронов. Основная функция PCSK9 направлена на деградацию рецепто-

ров ЛНП, поэтому PCSK9 играет важнейшую роль в регуляции уровня атерогенных частиц ЛНП в крови [31].

Механизм действия ингибиторов PCSK9 можно представить следующим образом. Рецепторы ЛНП на поверхности гепатоцитов связывают циркулирующие в крови липопротеины. Каждый рецептор ЛНП связывает одну частицу ЛНП. После того, как частица ЛНП связывается с внеклеточным доменом рецептора ЛНП, комплекс ЛНП рецептор-лиганд интернализируется и доставляется в эндосомы, где он распадается, а частица ЛНП переходит к лизосоме, где сложные эфиры ХС гидролизуются с образованием ХС и свободных жирных кислот, аполипопротеин В-100 (АпоВ-100) разлагается до свободных аминокислот, которые используются для различных клеточных нужд. В то же время, после того, как частицы ЛНП отделились от своих рецепторов в эндосомах, свободные рецепторы ЛНП рециркулируют обратно к поверхности клетки для повторного использования - связывания частиц ЛНП из крови. Каждый рецептор ЛНП может использоваться около 150 раз. В каждом цикле только очень маленький процент рецепторов ЛНП деградирует. В результате чего незначительное снижение активности рецепторов ЛНП может привести к серьезному увеличению уровня ХС-ЛНП в крови. Высокая активность PCSK9 снижает плотность рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцитов путём связывания с ними, что блокирует повторное использование рецепторов ЛНП, их рециркуляцию на поверхность клетки. В результате снижения количества рецепторов ЛНП повышается количество циркулирующих в кровотоке частиц ЛНП [32], а снижение концентрации циркулирующего PCSK9, напротив, может привести к уменьшению деградации рецепторов ЛНП, увеличению их плотности на поверхности гепатоцита, снижению количества циркулирующих частиц ЛНП и, как итог, уменьшению риска ССЗ и их осложнений.

Известно, что циркулирующий PCSK9 ограничивает эффективность статинов.

Статины снижают уровень ХС-ЛНП за счет снижения синтеза ХС в печени, в результате чего повышается SREBP-2 (Sterol Response Element Binding Protein 2, белок, связывающий стерол-регулирующий элемент-2) и активность рецепторов ЛНП, следовательно, увеличивается поглощение ХС-ЛНП печенью. SREBP-2 также активирует и синтез PCSK9. В результате при применении статинов одновременно с повышением экспрессии рецепторов ЛНП происходит усиление синтеза и PCSK9, что приводит к разрушению рецепторов ЛНП и снижению удаления ЛНП из крови [33]. Несколько исследований показали, что статины повышают уровень PCSK9 крови на 14-47 % в зависимости от типа и дозы используемого статина, а также продолжительности лечения [34].

Вышеперечисленные наблюдения эффектов PCSK9 на метаболизм ХС вызвали значительный интерес среди исследователей в перспективе фармакологического ингибирования PCSK9 в качестве терапевтической стратегии для управления дислипидемией и сердечно-сосудистым риском. Одним из самых перспективных подходов к ингибированию PCSK9 в настоящее время являются моноклональные антитела к PCSK9.

Значительный прогресс в изучении моноклональных антител к PCSK9 был достигнут крупными фармацевтическими

компаниями: Sanofi-Regeneron Pharmaceuticals (REGN727 или алирокумаб) [35], Amgen (AMG145 или эволокумаб) [36], Pfizer (RN 316 или бокоцизумаб) [37] и Лилли (LY3015014) [38]. Эти препараты, которые вводятся пациенту каждые 15 или 30 дней, связываются с PCSK9 в крови, уменьшая его концентрацию и повышая внутрипеченочную рециркуляцию рецепторов ЛНП и, тем самым, снижая уровень ХС-ЛНП в крови. Моноклональные антитела к PCSK9 снижают уровень ХС-ЛНП до 60 % независимо от фоновой липидкорректирующей терапии [32].

Алирокумаб и эволокумаб достигли наибольшего успеха в клинических испытаниях к настоящему моменту. Исследования фазы III этих препаратов включали различные популяции пациентов, ниже будут рассмотрены некоторые из них.

Доступны результаты исследований фазы III по изучению алирокумаба из серии ODYSSEY [17, 39, 40, 41].

В исследовании ODYSSEY OPTIONS I и II изучались пациенты высокого или очень высокого риска развития атеросклероз-ассоциированных ССЗ, не достигших уровня ХС-ЛНП <70 или <100 мг/дл на фоне терапии статинами. Было показано, что назначение алирокумаба в качестве дополнения к аторвастатину 20 или 40 мг или розувастатину 10 мг привело к снижению уровня ХС-ЛНП на 50 %. Кроме того, 60 % пациентов, получающих алирокумаб 75 мг, достигали уровня ХС-ЛНП <70 мг/дл к 24 неделе. Безопасность и переносимость были сопоставимы между группами [40].

ODYSSEY LONG-TERM - исследование с участием пациентов высокого риска, принимающих максимальные дозы статинов, в дополнение к которым назначался алирокумаб или плацебо (1500 лиц были включены в группу алирокумаба, и 750 лиц - в группу плацебо). Применение алирокумаба привело к значительно большему снижению уровня ХС-ЛНП (60 %) по сравнению с плацебо на 24 неделе. 79 % пациентов в группе алирокумаба достигли уровня ХС-ЛНП <70 мг/дл, в среднем достигая уровня ХС-ЛНП 53 мг/дл к 1 году применения терапии. 562 пациентов достигли низкого уровня ХС-ЛНП <25 мг/дл. Суммарная частота развития тяжелых ССО (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные и фатальные инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия, требующая госпитализации) была достоверно ниже на 48 % ($p = 0,02$) в группе алирокумаба. Побочные эффекты, связанные с лечением, были сопоставимы в группах алирокумаба и плацебо [17].

В исследовании ODYSSEY ALTERNATIVE у пациентов с очень высоким уровнем ХС-ЛНП (>190 мг/дл) и разной степенью непереносимости статинов применение алирокумаба в дополнение к максимально переносимой дозе статина снизило уровень ХС-ЛНП в среднем до уровня 92 мг/дл в конце 1 года терапии (с разницей в снижении ХС-ЛНП 30,4 % от группы статин + эзетимиб ($p < 0,001$)) [39].

Клинические исследования семейства ODYSSEY FH I, FH II и HIGH FH включали пациентов с гетерозиготной СГХС. FH I, FH II, HIGH FH - три рандомизированных двойных слепых исследования (ODYSSEY FH I $n = 486$; FH II $n = 249$, HIGH FH $n = 107$ (с уровнем ХС-ЛНП >160 мг/дл)). Было показано, что у пациентов с гетерозиготной СГХС, не достигающих целевых уровней ХС-ЛНП, несмотря на использование максимально переносимых доз статинов с или без дополнительной липид-снижающей терапии, в группе алирокумаба 75-150 мг раз в две

недели через 24 недели было достигнуто снижение уровней ХС-ЛНП на 57,9 % (FH I) и на 51,4 % (FH II) по сравнению с плацебо, на 48 % (HIGH FH) по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). Переносимость была хорошей, а частота побочных эффектов сопоставима с группой плацебо [41].

В исследовании ODYSSEY-MONO сравнивались эффекты ранее не используемой дозы 75 мг алирокумаба 1 раз в 2 недели ($n = 50$) и эзетимиба 10 мг/сут ($n = 50$). Доза алирокумаба повышалась с 75 до 150 мг при не достижении целевого уровня ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л пациентами. В результате в группе эзетимиба снижение уровня ХС-ЛНП достигало 17 %, а в группе алирокумаба — 54 % ($p < 0,0001$). Была отмечена хорошая переносимость [42].

Был опубликован клинический случай регресса ксантелазм на фоне применения ингибитора PCSK9. Мужчина с гетерозиготной СГХС и уровнем ХС-ЛНП 164 мг/дл на фоне статинов и эзетимиба начал применять алирокумаб 75 мг каждые 2 недели подкожно. На фоне терапии алирокумабом уровень ХС-ЛНП снизился с 164 до 47 мг/дл, за 26 месяцев была достигнута полная регрессия ксантелазм [43].

В двойном слепом исследовании ODYSSEY ESCAPE с участием 62 пациентов с гетерозиготной СГХС пациенты получали ЛНП-аферез (1-2 раза в неделю) и алирокумаб ($n = 41$) или плацебо ($n = 31$) в течение 18 недель. В результате было получено снижение частоты процедур ЛНП-афереза на 75 %, что может свидетельствовать о том, что в перспективе ингибиторы PCSK9 смогут заменить процедуры ЛНП афереза [44].

Ожидаются результаты исследования ODYSSEY Outcomes - международного, многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования с участием около 18 000 пациентов с недавним ОКС. В качестве исследуемой популяции были выбраны пациенты, недавно перенесшие острый коронарный синдром (4-6 недель до рандомизации). Подбор пациентов начался в 2012 г. и был завершен в 2016 г. Ожидаемая средняя продолжительность лечения составит примерно 3 года. Основной задачей является оценить, насколько терапия алирокумабом (инъекции 75 или 150 мг подкожно каждые 2 недели), начатая от 1 до 12 месяцев после острого сердечно-сосудистого события, снижает частоту смертей от ИБС, не смертельных коронарных событий (ИМ или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) или ишемического инсульта в сравнении с плацебо в дополнение к фоновой гиполипидемической терапии. Исследование должно завершиться в феврале 2018 г. [45].

Не менее широкое семейство исследований III фазы проведено для оценки эффективности и безопасности эволокумаба.

В 2014 г. были опубликованы результаты исследования фазы III DESCARTES - рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования для определения эффективности и безопасности эволокумаба в комбинации только с диетой, низкими (10 мг) или высокими (80 мг) дозами аторвастатина с или без эзетимиба (10 мг) в 52-недельном наблюдении. В результате терапия эволокумабом в дозе 420 мг подкожно раз в месяц привела к снижению уровня ХС-ЛНП на 57 % [46].

В исследовании GAUSS-2 рандомизированном, плацебо-контролируемом испытании III фазы, исследовалась безопас-

ность и эффективность монотерапии эволокумабом у пациентов с непереносимостью статинов по сравнению с пациентами, использующими эзетимиб. Критерием включения являлась непереносимость по меньшей мере двух статинов. Через 3 месяца терапии уровни ХС-ЛНП были снижены на 53-56 % в группе эволокумаба, в группе эзетимиба снижение ХС-ЛНП было в диапазоне 37-39 % [47].

MENDEL-2 - рандомизированное, контролируемое испытание фазы III по сравнению монотерапии эволокумабом (140 мг каждые 2 недели или 420 мг 1 раз в месяц) с эзетимибом или плацебо у пациентов с гиперхолестеринемией (ХС-ЛНП >100 мг/дл и <190 мг/дл). Уровень ХС-ЛНП снизился на 57 % от исходного по сравнению с плацебо, подобно снижению, наблюдаемому в других клинических испытаниях, и на 40 % по сравнению с эзетимибом с хорошей переносимостью. Также было установлено, что эволокумаб значительно снижает другие атерогенные липиды и белки в крови, в том числе АпоВ (в среднем на 49 %), Лп(а) (в среднем на 19,2 %), и не-ХС-ЛВП (в среднем на 52 %). Наблюдалось также значительное увеличение уровня ХС-ЛВП [48].

В ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования TESLA Часть В, в котором принимали участие 17 центров в десяти странах, 50 пациентов с гомозиготной СГ на фоне стабильной гиполипидемической терапии, не получающие аферез, были распределены в группу эволокумаба 420 мг каждые 4 недели или плацебо в течение 12 недель. Имело место снижение уровня ХС-ЛНП на 30,9 % по сравнению с плацебо [49].

Комбинированный анализ данных OSLER I и II показал, что эволокумаб 140 мг каждые 2 недели или 420 мг 1 раз в месяц на протяжении 52 недель привели к снижению уровня ХС-ЛНП в среднем на 61 %, при этом риск развития СС осложнений снизился на 53 % ($p = 0,003$). Переносимость эволокумаба сопоставима с группой плацебо [18].

Рандомизированное двойное-слепое мультицентровое плацебо-контролируемое с параллельными группами исследование GLAGOV должно было оценить, будет ли снижение уровня ХС-ЛНП, достигнутое терапией эволокумабом, приводить к большему изменению в объеме атером в течение 78 недель, чем плацебо у пациентов с ИБС, принимающих липидснижающую терапию.

Было включено 900 пациентов с ИБС и показаниями к коронароангиографии (КАГ), внутрисосудистому УЗИ (ВСУЗИ) и уровнем ХС-ЛНП > 80 мг/дл. Атеромы измерялись методом ВСУЗИ. Было показано, что применение эволокумаба в течение 18 месяцев приводит к уменьшению атеросклеротической бляшки коронарной артерии, различия между группами плацебо и эволокумаба по снижению ХС-ЛНП также были статистически значимые (93 против 37 мг/дл 95 % ДИ -59,7 -53,4. $p < 0,001$). Было отмечено уменьшение процентного и общего объема атеромы (PAV-1 %) (TAV -5,8 куб.мм) на фоне терапии эволокумабом [50].

Мета-анализ исследований ингибиторов PCSK9 из 24 РКИ ($n = 10159$) показал статистически значимое снижение смертности от всех причин при применении антител к PCSK9 (ОШ 0,45 95 % ДИ 0,23-0,86) и аналогичное снижение частоты инфаркта миокарда и смертности от ССЗ [51].

Компания AMGEN 2 февраля 2017 г. анонсировала успешное завершение клинических исследований FOURIER и EBBINGHAUS, в которых изучалась эффективность и безопасность моноклонального антитела к PCSK9 эволокумаба: влияние на сердечно-сосудистые события и когнитивную функцию.

В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 3 фазы FOURIER было включено 27 500 пациентов, имеющих ИМ, ишемический инсульт или симптомное заболевание периферических артерий и уровень ХС-ЛНП >70 мг/дл или не-ХС-ЛВП >100 мг/дл на оптимальной терапии статинами. Под оптимальной терапией статинами подразумевалась терапия по крайней мере 20 мг аторвастатина или 40 мг аторвастатина в сутки. Пациенты были рандомизированы в группы: эволокумаб 140 мг каждые 2 недели или 420 мг раз в месяц подкожно или плацебо подкожно каждые 2 недели или раз в месяц. Исследование продолжалось пока по крайней мере 1630 пациентов не достигнут больших сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта, в зависимости от того, какое событие наступало первым [52]. Было показано, что добавление к базовой липидснижающей терапии эволокумаба приводит к снижению частоты развития сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, госпитализации вследствие нестабильной стенокардии и коронарной реваскуляризации. При этом был продемонстрирован хороший профиль безопасности эволокумаба. Таким образом, результаты однозначно показали связь между снижением холестерина с помощью эволокумаба и снижением сердечно-сосудистого риска, даже у людей, уже получавших предварительно оптимальную терапию [52].

В двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование EBBINGHAUS были включены 1990 пациентов, участвовавших в исследовании FOURIER. Было показано, что дополнительная терапия эволокумабом не приводит к ухудшению показателей когнитивной функции по сравнению с плацебо [52].

Детали обоих исследований будут доложены на 66-ой Ежегодной Сессии Американского Колледжа Кардиологов 17, 18 марта 2017 г [52].

Оценка долгосрочной безопасности применения эволокумаба у пациентов с гомозиготной СГ будет представлена в долгосрочном расширенном открытом исследовании TAUSIG (Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders, NCT01624142) [53].

Европейское агентство лекарственных средств (The European Medicines Agency (EMA)) и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US Food and Drug Administration (FDA)) в 2015 г. одобрило алирокумаб и эволокумаб для контроля уровня ХС-ЛНП в крови. В 2016-2017 гг. эти препараты были одобрены для применения и в России.

Учитывая механизм действия, эти препараты эффективны в снижении ХС-ЛНП у всех пациентов, у которых происходит синтез рецепторов ЛНП в печени. Таким образом использование моноклональных антител к PCSK9 эффективно у подавляющего большинства пациентов, включая случаи

гетерозиготной СГХС, а также гомозиготные формы с остаточной экспрессией рецепторов ЛНП. Пациенты с гомозиготной СГХС с недостаточностью рецепторов ЛНП слабо отвечают на терапию ингибиторами PCSK9 [14].

Хорошими кандидатами для использования ингибиторов PCSK9 являются пациенты очень высокого риска, пациенты с гетерозиготной СГХС (и некоторые с гомозиготной СГХС) на максимально переносимых дозах первой и второй линии терапии и/или на аферезе и те, кто не толерантен к приему статинов с сохраняющимися высокими уровнями ХС-ЛНП [14].

Ингибиторы PCSK9 вводятся подкожно в режиме раз в две недели или раз в месяц. Моноклональные антитела не взаимодействуют с препаратами, принимаемыми внутрь. Самым частым побочным эффектом являются зуд в месте инъекции и гриппоподобные симптомы [14].

Лечение гипертриглицеридемии

Рекомендации по ведению пациентов с дислипидемиями ESC/EAS 2016 уделяют внимание проблеме гипертриглицеридемии. Хотя роль гипертриглицеридемии как ФР ССЗ широко обсуждается, в последнее время данные свидетельствуют в пользу роли ТГ-богатых липопротеинов в качестве ФР для ССЗ [54]. Причем крупные проспективные исследования показали, что уровень ТГ не натошак предсказывает риск ИБС лучше, чем натошак [55]. Последние данные генетических исследований с использованием в дизайне менделевской рандомизации показали связь уровня ТГ не натошак и ремнантного ХС с повышенным риском СС событий и смертности от всех причин [56]. Ремнантный ХС является расчетным параметром в этих исследованиях и равен ОХС - (ЛВП-ХС + ЛНП-ХС). Данные этих исследований укрепили позицию ремнантного ХС как причинного фактора атеросклероза и СС событий.

О серьезности бремени гипертриглицеридемии как ФР ССЗ свидетельствует тот факт, что около одной трети взрослых имеют уровни ТГ >1.7 ммоль/л (150 мг / дл) [57]. Гипертриглицеридемия может иметь разные причины: генетические факторы, ожирение, СД 2 типа, употребление алкоголя, диета с высоким содержанием простых углеводов, болезнь почек, гипертиреозидизм, беременность (физиологически концентрация ТГ удваивается в течение третьего триместра), парапротеинемия и аутоиммунные расстройства, такие как системная красная волчанка, лекарственные средства: кортикостероиды, эстрогены, особенно оральные, тамоксифен, антигипертензивные - адренергические бета-блокаторы (в разной степени), тиазиды, изотретиноин, секвестранты желчных кислот, циклоспорин, антиретровирусные схемы (ингибиторы протеазы), психотропные препараты: фенотиазины, нейролептики второго поколения.

Согласно консенсусу EAS, гипертриглицеридемия от легкой до умеренной определяется как ТГ > 1.7 ммоль/л (150 мг/дл) и < 10 ммоль/л (880 мг/дл); тяжелая гипертриглицеридемия определяется как >10 ммоль/л [58]. Возраст, пол, раса, этническая принадлежность и образ жизни являются модулирующими факторами на популяционном уровне популяции для уровня ТГ. Тяжелая гипертриглицеридемия встречается редко и, как правило, ассоциируется с моногенными мутациями. Тяжелая гипертриглицеридемия связана с повышенным риском панкреатита [14].

По мнению авторов Рекомендаций по ведению пациентов с дислипидемиями, ESC/EAS 2016 уровень натошак ТГ ≤ 1.7 ммоль/л (150 мг/дл) является желательным [14].

Первый шаг при повышенном уровне ТГ - рассмотреть возможные причины гипертриглицеридемии и оценить общий СС риск. Основная цель состоит в том, чтобы достичь уровня ЛНП-ХС, рекомендованного исходя из общего СС риска. По сравнению с убедительными доказательствами преимуществ снижения ХС-ЛНП данные о пользе снижения повышенных уровней ТГ остаются скромными. Однако последние данные, свидетельствующие о том, что гипертриглицеридемия является причинным фактором риска ССЗ, может способствовать внедрению снижения ТГ в будущем [14].

Авторы отмечают, что медикаментозное лечение должно рассматриваться у пациентов высокого риска с ТГ $> 2,3$ ммоль/л (200 мг/дл) (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B). Лечение статинами можно рассматривать в качестве первого лекарственного средства выбора для снижения риска ССЗ лиц высокого риска с гипертриглицеридемией (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B). У пациентов высокого риска с ТГ $> 2,3$ ммоль/л (200 мг/дл) несмотря на терапию статинами, фенофибрат может быть рассмотрен в комбинации со статином (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C).

Несмотря на то, что риск сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается, если уровень триглицеридов натошак >1.7 ммоль / л (150 мг / дл) [54], применение препаратов для снижения ТГ может рассматриваться только у пациентов с высокой степенью риска, когда ТГ >2.3 ммоль/л (200 мг/дл) и не могут быть снижены с помощью мер образа жизни. Имеющиеся фармакологические мероприятия включают статины, фибраты, ингибиторы PCSK9 и ω -3 ПНЖК (омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты) [54].

Отдельные группы пациентов

Пожилые

Эксперты Рекомендаций по ведению пациентов с дислипидемиями ESC/EAS 2016 отмечают, что доказательная база терапии дислипидемии у пожилых пациентов, особенно у лиц старше 80-85 лет, ограничена. Тем не менее экспертами сформулированы основные положения, касающиеся лечения дислипидемии у пожилых: лечение статинами рекомендовано пожилым с установленными ССЗ так же, как и молодым (класс рекомендаций I, уровень доказательности A); из-за наличия коморбидных состояний и измененной фармакокинетики у пожилых терапию следует начинать с низких доз липидснижающих препаратов и затем титровать до такой же цели, как и у молодых пациентов (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C); статины следует назначить пожилым пациентам, не страдающим ССЗ (первичная профилактика), особенно при наличии гипертонии, курения, диабета и дислипидемии (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [14].

Пациенты, страдающие сахарным диабетом

Несмотря на значительные достижения в коррекции СС ФР, ССЗ остаются ведущей причиной смертности у пациентов с СД 2 типа. Диабет сам по себе является независимым фактором риска ССЗ и ассоциирован с более высоким риском ССЗ, особенно у женщин [14].

Авторами Рекомендаций по ведению пациентов с дислипидемиями ESC/EAS 2016 приводятся рекомендации по ведению дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом: статины являются препаратами первой линии для снижения ХС-ЛНП (по крайней мере на 50 %) у всех пациентов с СД 1 типа при наличии микроальбуминурии и/или ХБП (класс рекомендаций I, уровень доказательности C); у пациентов с СД 2 типа с ССЗ или ХБП и без ССЗ, но старше 40 лет с одним или более другим фактором риска ССЗ или маркером повреждения органов-мишеней, рекомендована цель ХС-ЛНП $<1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) и вторичная цель не-ХС-ЛВП $<2,6$ ммоль/л (100 мг/дл) и АпоВ <80 мг/дл (класс рекомендаций I, уровень доказательности B); у всех пациентов с СД 2 типа без дополнительных факторов риска и/или свидетельств повреждения органов-мишеней рекомендована цель ХС-ЛНП $<2,6$ ммоль/л (100 мг/дл), вторичные цели - не-ХС-ЛВП $<3,4$ ммоль/л (130 мг/дл) и АпоВ <100 мг/дл (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) [14].

В Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2016 г. также представлены основные рекомендации по ведению дислипидемии у пациентов с СД [15]: липидснижающая терапия (в первую очередь статины) рекомендованы для снижения СС риска у всех пациентов с СД 2 типа и СД 1 типа старше 40 лет (класс рекомендаций I, уровень доказательности A); липидснижающая терапия (в первую очередь статины) может быть назначена лицам до 40 лет с микрососудистыми осложнениями или множественными факторами СС риска (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности A); у пациентов с СД очень высокого риска рекомендован целевой уровень ХС-ЛНП $<1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) или снижение, по крайней мере, на 50 % при начальном уровне ХС-ЛНП 1,8-3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл). У пациентов с СД высокого риска рекомендован целевой уровень ХС-ЛНП $<2,6$ ммоль/л (100 мг/дл) или снижение по крайней мере на 50 % при начальном уровне ХС-ЛНП 2,6-5,1 ммоль/л (100-200 мг/дл). (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) [15].

Пациенты с ОКС и подвергшиеся ЧКВ

Особое внимание в Рекомендациях по ведению пациентов с дислипидемиями ESC/EAS 2016 отведено пациентам с острым коронарным синдромом и подвергшимся ЧКВ [14]: рекомендовано инициировать терапию статинами или продолжать статины в высокой дозе в ранние сроки после госпитализации у всех пациентов с ОКС без противопоказаний или непереносимости в анамнезе независимо от начальных значений ХС-ЛНП (класс рекомендаций I, уровень доказательности A); если целевой уровень ХС-ЛНП не достигнут на максимально переносимой дозе статина следует перейти на комбинацию статин/эзетимиб у пациентов после ОКС (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B); если целевой уровень ХС-ЛНП не достигнут на максимально переносимой дозе статина и/или эзетимиба, может быть назначен ингибитор PCSK9 на «вершине» гиполипидемической терапии, в монотерапии или в комбинации с эзетимибом при непереносимости статинов или противопоказаниях к ним (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C); анализ липидов следует повторить через 4-6 недель после ОКС, чтобы оценить снижение ХС-ЛНП и достижение цели ХС-ЛНП

$<1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) или снижение по крайней мере на 50 % при базовом уровне ХС-ЛНП 1,8 - 3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл), а также переносимость, следует скорректировать дозу в соответствии с результатами (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C); рутинную терапию статинами перед ЧКВ или нагрузочную дозу (при базовой постоянной терапии) следует рассмотреть при elective ЧКВ и при ОКСбпСТ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A) [14].

Хроническая болезнь почек

В отношении пациентов с хронической болезнью почек авторы Рекомендаций по ведению пациентов с дислипидемиями ESC/EAS 2016 взяли за основу рекомендации по ведению дислипидемии у пациентов с ХБП - Документ организации Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [59], акцентируя внимание на пациентах с высоким и очень высоким риском развития ССЗ.

Рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов с ХБП: пациенты со стадиями ХБП 3-5 являются пациентами высокого или очень высокого СС риска (класс рекомендаций I, уровень доказательности A); использование статина или комбинации статин/эзетимиб рекомендовано пациентам с ХБП, не требующих проведения гемодиализа (класс рекомендаций I, уровень доказательности A); пациентам с ХБП, требующим проведения гемодиализа и не страдающим атеросклеротическими ССЗ, статины не должны назначаться (класс рекомендаций III, уровень доказательности A); у пациентов, уже получающих статины, эзетимиб или комбинацию статин/эзетимиб во время начала гемодиализа, препараты должны быть продолжены, в особенности если пациент имеет ССЗ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C); лечение статинами может проводиться у взрослых реципиентов почечного трансплантата (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C) [14].

Профилактика

В конце Рекомендаций по ведению пациентов с дислипидемиями ESC/EAS 2016 экспертами собраны дополнительные главы, содержащие советы по помощи в «адаптации к здоровому образу жизни» и тому, как помочь пациенту придерживаться лекарственной терапии, в том числе, и множественной, так как известно, что приверженность к терапии статинами низка: через 1 год после начала терапии статинами, около 50 % пациентов прекращают лечение [60]. Авторы отмечают, что если пациент не принимает препарат, то он не может иметь какие-либо преимущества от его использования. Особое внимание уделяется взаимодействию врача и пациента, членов его семьи, в том числе усилиям врача в повышении осведомленности пациента, улучшения его отношения к лечению, мотивации, грамотности в вопросах здоровья [14].

Заключение

В заключении можно отметить, что Рекомендации по ведению пациентов с дислипидемиями (The Task Force for the Management of Dyslipidaemias), выпущенные совместно экспертами Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology (ESC)) и Европейского общества по изучению атеросклероза (European Atherosclerosis Society (EAS)) [14] и Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний Европейского кардиологи-

ческого общества (2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice) [15] имеют широкую доказательную базу, изложены ёмко и доступно, охватывают большое количество отдельных клинических ситуаций, рассмотренных подробнейшим образом, а также содержат уточнения, которые не давались прежде. Один из основных посылов рекомендаций - воздействие на классические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и факторы риска атеросклероза. Подробно описаны основные группы препаратов для лечения дислипидемий, включая новые группы. Для применения в России доступны статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK9, а также фибраты в определённых ситуациях при гипертриглицеридемии.

Литература

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) fact sheet. [Internet]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (cited 2016 September 1).
2. Демографический ежегодник России. 2015. Москва: Стат. сб. Росстат; 2015:263.
3. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Seven Countries Study. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Preventive medicine*. 1984;13(2):141-154.
4. Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ, Ощепкова ЕВ, Шальнова СА, Яровая ЕБ, Конради АО, Бойцов СА, Кавешников ВС, Серебрякова ВН, Трубачева ИА. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;10:4-12.
5. Муромцева ГА, Концевая АВ, Константинов ВВ, Артамонова ГВ, Гатагонова ТМ, Дупляков ДВ, Ефанов АЮ, Жернакова ЮВ, Ильин ВА, Конради АО, Либис РА, Минаков ЭВ, Недогода СВ, Ощепкова ЕВ, Романчук СВ, Ротарь ОП, Трубачева ИА, Деев АД, Шальнова СА, Чазова ИЕ, Шляхто ЕВ, Бойцов СА. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012- 2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
6. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *European Heart Journal*. 2013;34(10):719-28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs411.
7. Austin MA., Hutter CM., Zimmern RL., Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolaemia. A HuGE prevalence review. *American journal of epidemiology*. 2004;160:407-20.
8. Ference B. A naturally randomized trial comparing the effect of long-term exposure to lower LDL-C, lower SBP, or both on the risk of cardiovascular disease. Abstract 3163. *European Society of Cardiology 2016 Congress*. August 27-31, 2016; Rome, Italy.
9. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
10. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomized trials. *Lancet*. 2012;380:581-90.
11. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Fulcher J., O'Connell R., Voysey M. 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;385:1397-1405.
12. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2015;372:2387-2397. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
13. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64:485-494.
14. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. Authors/Task Force Members. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;253:281-344. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018.
15. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;37(29):2315-2381. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
16. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Bore'n J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencu P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European heart journal*. 2010;31:2844-2853.
17. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren

MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2015;372:1489-1499.

18. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2015;727:1500-9.

19. Оганов РГ, Кухарчук ВВ, Арутюнов ГП, Галявич АС, Гуревич ВС, Дупляков ДВ, Карпов ЮА, Кобалава ЖД, Константинов ВО, Марцевич СЮ, Панов АВ, Сергиенко ИВ, Скибицкий ВВ, Смоленская ОГ, Сусеков АВ, Тюрин ВП, Шалаев СВ, Манешина ОА, Бригада ОВ. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;4:70-78.

20. Gitt AK, Drexel H, Feely J, Ferrières J, Gonzalez-Juanatey JR, Thomsen KK, Leiter LA, Lundman P, da Silva PM, Pedersen T, Wood D, Jünger C, Dellea PS, Sazonov V, Chazelle F, Kastelein JJ, DYSIS Investigators. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2012;19:221-30. DOI: 10.1177/1741826711400545.

21. Halcox JP, Tubach F, Lopez-Garcia E, De Backer G, Borghi C, Dallongeville J, Guallar E, Medina J, Perk J, Sazova O, Sweet S, Roy C, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. Low Rates of Both Lipid-Lowering Therapy Use and Achievement of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Targets in Individuals at High-Risk for Cardiovascular Disease across Europe. *PLoS One*. 2015;10(2):e0115270. DOI: 10.1371/journal.pone.0115270.

22. Karalis DG, Victor B, Ahedor L, Liu L. Use of lipid-lowering medications and the likelihood of achieving optimal LDL cholesterol goals in coronary artery disease patients. *Cholesterol*. 2012;2012:861924. DOI: 10.1155/2012/861924. Epub 2012 Jul 25.

23. Reiner Ž, De Bacquer D, Kotseva K, Prugger C, De Backer G, Wood D; EUROASPIRE III Study Group. EUROASPIRE III Study Group. Treatment potential for dyslipidaemia management in patients with coronary heart disease across Europe: findings from the EUROASPIRE III survey. *Atherosclerosis*. 2013;231(300):7. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.020.

24. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cífková R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Miličić D, Moore D, Nicolaidis E, Oganov R, Pajak A, Pogossova N, Reiner Z, Stagmo M, Störk S, Tokgözoğlu L, Vulic D; EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2015;6:636-48. DOI: 10.1177/2047487315569401.

25. Mann DM, Glazer NL, Winter M, Paasche-Orlow MK, Muntner P, Shimbo D, Adams WG, Kressin NR, Zhang Y, Choi

H, Cabral H. A pilot study identifying statin nonadherence with visit-to-visit variability of low-density lipoprotein cholesterol. *American Journal of Cardiology*. 2013;111:1437-42. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.01.297.

26. Béliard S, Carreau V, Carrié A, Giral P, Duchêne E, Farnier M, Ferrières J, Fredenrich A, Krempf M, Luc G, Moulin P, Bruckert E. Improvement in LDL-cholesterol levels of patients with familial hypercholesterolemia: can we do better? Analysis of results obtained during the past two decades in 1669 French subjects. *Atherosclerosis*. 2014;234:136-41.

27. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, Liem AH, Kastelein JJ, Abbink EJ, Stalenhoef AF, Visseren FL. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*. 2010;209:189-94.

28. Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Current Atherosclerosis Reports*. 2012;14:1-10.

29. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *The American journal of cardiology*. 2006;97(8A):32C-43C.

30. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375:735-42.

31. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, Basak A, Prat A, Chretien M. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100:928-33.

32. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2014;54:273-293.

33. Awan Z, Seidah NG, MacFadyen JG, Benjannet S, Chasman DI, Ridker PM, Genest J. Rosuvastatin, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 concentrations, and LDL cholesterol response: the JUPITER trial. *Clinical chemistry*. 2012;58(1):183-89.

34. Welder G, Zineh I, Pacanowski MA, Troutt JS, Cao G, Konrad RJ. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol. *Journal of lipid research*. 2010;51(9):2714-21.

35. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Smith WB, Gutierrez M, Webb C, Wu R, Du Y, Kranz T, Gasparino E, Swergold GD. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(12):1108-18.

36. Dias CS, Shaywitz AJ, Wasserman SM, Smith BP, Gao B, Stolman DS, Crispino CP, Smirnakis KV, Emery MG, Colbert A, Gibbs JP, Retter MW, Cooke BP, Uy ST, Matson M, Stein EA. Effects of AMG145 on low-density lipoprotein cholesterol levels: results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose phase 1 studies in healthy volunteers and

hypercholesterolemic subjects on statins. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(19):1888-98.

37. ClinicalTrials.gov. The Evaluation of Bococizumab (PF-04950615; RN316) in Reducing the Occurrence of Major Cardiovascular Events in High Risk Subjects (SPIRE-2) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01975389> (cited 2013 October 21).

38. Mason I. PharmaTimes on line. Antibody lipid treatments enter final furlong [Internet]. Available from: www.pharmatimes.com/article/13-09_02/Antibody_lipid_treatments_enter_final_furlong.aspx. (cited 2013 September 2).

39. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dine MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA, for the ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. ODYSSEY ALTERNATIVE: Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody, alirocumab, versus ezetimibe, in patients with statin intolerance as defined by a placebo run-in and statin rechallenge arm. *Journal of clinical lipidology*. 2015;9:758-69.

40. Bays H, Farnier M, Gaudet D, Weiss R, Lima J, Watts GF, Gouni-Berthold I, Robinson JG, Jones PH, Severance R, Aversa M, Steinhaden-Thiessen E, Colhoun HM, Zhao J, Du Y, Hanotin C., Donahue S. Efficacy and safety of combining alirocumab with atorvastatin or rosuvastatin versus statin intensification or adding ezetimibe in high cardiovascular risk patients: ODYSSEY OPTIONS I and II. *Latebreaking trial presentation at the American Heart Association. Scientific Sessions*. November 17, 2014.

41. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Langslet G, Lorenzato C, Gipe DA, Baccara-Dinet MT. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia not Adequately Controlled with Current Lipid-Lowering Therapy: Design and Rationale of the ODYSSEY FH Studies. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2014;28:281-289. DOI: 10.1007/s10557-014-6523-z

42. Farnier M. An evaluation of alirocumab for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2015;13(12):1307-23.

43. Civeira F, Perez-Calahorra S, Mateo-Gallego R. Rapid resolution of xanthelasmas after treatment with alirocumab. *Journal of clinical lipidology*. 2016;10(5):1259-61. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.07.007.

44. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, Duell PB, Hohenstein B, Leebmann J, Ramlow W, Schettler V, Simha V, Steinhagen-Thiessen E, Thompson PD, Vogt A, von Stritzky B, Du Y, Manvelian G. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *European Heart Journal*. 2016;37:3588-95. DOI:10.1093/eurheartj/ehw388

45. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Roe MT, Rorick T, Sasiela WJ, Shirodaria C, Szarek M, Tamby JF, Tricoci P, White H, Zeiher A, Steg PG. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: Rationale and design of the ODYSSEY Outcomes trial. *American Heart Journal*. 2014;168(5):682-89.

46. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillstol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirtsonis K, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Stein EA, for the DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. Phase III clinical trial with 52-weeks of follow-up showing that evolocumab with diet alone or background atorvastatin and ezetimibe therapy significantly reduced LDL-C levels and was relatively well tolerated. *The New England journal of medicine*. 2014;370(19):1809-19.

47. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M, GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2541-8.

48. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Somaratne R, Nelson P, Liu T, Scott R, Wasserman SM, Sabatine MS, OSLER Investigators. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the open-label study of long-term evaluation against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation*. 2014;129(2):234-43.

49. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA for the TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial Hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:341-50.

50. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, Koenig W, Somaratne R, Kassahun H, Yang J, Wasserman SM, Scott R, Ungi I, Podolec J, Ophuis AO, Cornel JH, Borgman M, Brennan DM, Nissen SE. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2016;316(22):2373-84. DOI: 10.1001/jama.2016.16951.

51. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, Brockmeyer M, Kandzari DE, Kubica JM, D'Agostino RB Sr, Kubica J, Volpe M, Agewall S, Kereiakes DJ, Kelm M. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2015;163(1):40-51. DOI: 10.7326/M14-2957.

52. Amgen. Amgen announces Repatha (evolocumab) significantly reduced the risk of cardiovascular events in FOURIER outcomes study [Internet]. Available from: <https://www.amgen.com/media/news-releases/2017/02/amgen-announces-repatha-evolocumab-significantly-reduced-the-risk-of-cardiovascular-events-in-fourier-outcomes-study/> (cited 2017 February 2).

53. ClinicalTrials.gov. Trial assessing long term use of PCSK9 inhibition in subjects with genetic LDL disorders (TAUSSIG) [Internet]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01624142> (cited 2012 June 5).

54. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride Coronary Disease Genetics, Consortium

and Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceridemediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010;375:1634-39.

55. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *Journal of the American Medical Association*. 2007;298:299-308.

56. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *The New England journal of medicine*. 2014;371:32-41.

57. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation: official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2009;16:121-37.

58. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Bore'n J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European heart journal*. 2011;32:1345-61.

59. Tonelli M, Wanner C, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine*. 2014;160:182.

60. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *Journal of the American Medical Association*. 2002;288:455-461.

References

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) fact sheet. [Internet]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (cited 2016 September 1).

2. Russian Demographic Yearbook. 2015. Moscow: Stat. sb. Rosstat; 2015:263. (In Russian).

3. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Seven Countries Study. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Preventive medicine*. 1984;13(2):141-154.

4. Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, Shalnova SA, Yarovaya EB, Konradi AO, Boytsov SA, Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Trubacheva IA. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2014;10:4-12. (In Russian).

5. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, Efanov AYU, Zhernakova YuV, Il'in VA, Konradi AO, Libis RA, Minakov EV, Nedogoda SV, Oschepkova EV, Romanchuk SV, Rotar OP, Trubacheva IA, Deev AD, Shalnova SA, Chazova IE, Shlyakhto EV, Boytsov SA. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012-2013. Results of

the study ESSAY-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russian).

6. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *European Heart Journal*. 2013;34(10):719-28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs411.

7. Austin MA., Hutter CM., Zimern RL., Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolaemia. A HuGE prevalence review. *American journal of epidemiology*. 2004;160:407-20.

8. Ference B. A naturally randomized trial comparing the effect of long-term exposure to lower LDL-C, lower SBP, or both on the risk of cardiovascular disease. Abstract 3163. *European Society of Cardiology 2016 Congress*. August 27-31, 2016; Rome, Italy.

9. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.

10. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomized trials. *Lancet*. 2012;380:581-90.

11. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Fulcher J., O'Connell R., Voysey M. 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;385:1397-1405.

12. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2015;372:2387-2397. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489

13. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64:485-494.

14. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. Authors/Task Force Members. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;253:281-344. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018.

15. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi

- M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;37(29):2315-2381. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
16. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Bore'n J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European heart journal*. 2010;31:2844-2853.
17. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ. Efficacy and safety of aliocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2015;372:1489-1499.
18. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2015;727:1500-9.
19. Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, Galyavich AS, Gurevich VS, Duplyakov DV, Karpov YuA, Kobalava ZhD, Konstantinov VO, Martsevich SYu, Panov AV, Sergienko IV, Skibitskiy VV, Smolenskaya OG, Susekov AV, Tyurin VP, Shalaev SV, Maneshina OA, Brigida OV. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Kardiovaskul-jarnaja terapija i profilaktika*. 2012;4:70-78. (In Russian).
20. Gitt AK, Drexel H, Feely J, Ferrières J, Gonzalez-Juanatey JR, Thomsen KK, Leiter LA, Lundman P, da Silva PM, Pedersen T, Wood D, Jünger C, Dellea PS, Sazonov V, Chazelle F, Kastelein JJ; DYSIS Investigators. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2012;19:221-30. DOI: [10.1177/1741826711400545](https://doi.org/10.1177/1741826711400545).
21. Halcox JP, Tubach F, Lopez-Garcia E, De Backer G, Borghi C, Dallongeville J, Guallar E, Medina J, Perk J, Sazova O, Sweet S, Roy C, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. Low Rates of Both Lipid-Lowering Therapy Use and Achievement of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Targets in Individuals at High-Risk for Cardiovascular Disease across Europe. *PLoS One*. 2015;10(2):e0115270. DOI: [10.1371/journal.pone.0115270](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115270).
22. Karalis DG, Victor B, Ahedor L, Liu L. Use of lipid-lowering medications and the likelihood of achieving optimal LDL cholesterol goals in coronary artery disease patients. *Cholesterol*. 2012;2012:861924. DOI: [10.1155/2012/861924](https://doi.org/10.1155/2012/861924). Epub 2012 Jul 25.
23. Reiner Ž, De Bacquer D, Kotseva K, Prugger C, De Backer G, Wood D; EUROASPIRE III Study Group. EUROASPIRE III Study Group. Treatment potential for dyslipidaemia management in patients with coronary heart disease across Europe: findings from the EUROASPIRE III survey. *Atherosclerosis*. 2013;231(300):7. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.020](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.020).
24. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cífková R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Miličić D, Moore D, Nicolaides E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagmo M, Störk S, Tokgözoğlu L, Vulic D; EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2015;6:636-48. DOI: [10.1177/2047487315569401](https://doi.org/10.1177/2047487315569401).
25. Mann DM, Glazer NL, Winter M, Paasche-Orlow MK, Muntner P, Shimbo D, Adams WG, Kressin NR, Zhang Y, Choi H, Cabral H. A pilot study identifying statin nonadherence with visit-to-visit variability of low-density lipoprotein cholesterol. *American Journal of Cardiology*. 2013;111:1437-42. DOI: [10.1016/j.amjcard.2013.01.297](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.01.297).
26. Béliard S, Carreau V, Carrié A, Giral P, Duchêne E, Farnier M, Ferrières J, Fredenrich A, Krempf M, Luc G, Moulin P, Bruckert E. Improvement in LDL-cholesterol levels of patients with familial hypercholesterolemia: can we do better? Analysis of results obtained during the past two decades in 1669 French subjects. *Atherosclerosis*. 2014;234:136-41.
27. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, Liem AH, Kastelein JJ, Abbink EJ, Stalenhoef AF, Visseren FL. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*. 2010;209:189-94.
28. Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Current Atherosclerosis Reports*. 2012;14:1-10.
29. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *The American journal of cardiology*. 2006;97(8A):32C-43C.
30. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375:735-42.
31. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, Basak A, Prat A, Chretien M. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100:928-33.
32. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2014;54:273-293.
33. Awan Z, Seidah NG, MacFadyen JG, Benjannet S, Chasman DI, Ridker PM, Genest J. Rosuvastatin, proprotein convertase

subtilisin/kexin type 9 concentrations, and LDL cholesterol response: the JUPITER trial. *Clinical chemistry*. 2012;58(1):183-89.

34. Welder G, Zineh I, Pacanowski MA, Troutt JS, Cao G, Konrad RJ. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol. *Journal of lipid research*. 2010;51(9):2714-21.

35. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Smith WB, Gutierrez M, Webb C, Wu R, Du Y, Kranz T, Gasparino E, Swergold GD. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(12):1108-18.

36. Dias CS, Shaywitz AJ, Wasserman SM, Smith BP, Gao B, Stolman DS, Crispino CP, Smirnakis KV, Emery MG, Colbert A, Gibbs JP, Retter MW, Cooke BP, Uy ST, Matson M, Stein EA. Effects of AMG145 on low-density lipoprotein cholesterol levels: results from 2 randomized, double-blind, placebo- controlled, ascending-dose phase 1 studies in healthy volunteers and hypercholesterolemic subjects on statins. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(19):1888-98.

37. ClinicalTrials.gov. The Evaluation of Bococizumab (PF-04950615; RN316) in Reducing the Occurrence of Major Cardiovascular Events in High Risk Subjects (SPIRE-2) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01975389> (cited 2013 October 21).

38. Mason I. PharmaTimes on line. Antibody lipid treatments enter final furlong [Internet]. Available from: www.pharmatimes.com/article/13-09_02/Antibody_lipid_treatments_enter_final_furlong.aspx. (cited 2013 September 2).

39. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dine MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA, for the ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. ODYSSEY ALTERNATIVE: Efficacy and safety of the proprotein convertasesubtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody, alirocumab, versus ezetimibe, in patients with statin intolerance as defined by a placebo run-in and statin rechallenge arm. *Journal of clinical lipidology*. 2015;9:758-69.

40. Bays H, Farnier M, Gaudet D, Weiss R, Lima J, Watts GF, Gouni-Berthold I, Robinson JG, Jones PH, Severance R, Aversa M, Steinhagen-Thiessen E, Colhoun HM, Zhao J, Du Y, Hanotin C., Donahue S. Efficacy and safety of combining alirocumab with atorvastatin or rosuvastatin versus statin intensification or adding ezetimibe in high cardiovascular risk patients: ODYSSEY OPTIONS I and II. *Latebreaking trial presentation at the American Heart Association. Scientific Sessions*. November 17, 2014.

41. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Langslet G, Lorenzato C, Gipe DA, Baccara-Dinet MT. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia not Adequately Controlled with Current Lipid-Lowering Therapy: Design and Rationale of the ODYSSEY FH Studies. Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy. 2014;28:281-289. DOI: 10.1007/s10557-014-6523-z

42. Farnier M. An evaluation of alirocumab for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2015;13(12):1307-23.

43. Civeira F, Perez-Calaborra S, Mateo-Gallego R. Rapid

resolution of xanthelasma after treatment with alirocumab. *Journal of clinical lipidology*. 2016;10(5):1259-61. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.07.007.

44. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, Duell PB, Hohenstein B, Leebmann J, Ramlow W, Schettler V, Simha V, Steinhagen-Thiessen E, Thompson PD, Vogt A, von Stritzky B, Du Y, Manvelian G. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *European Heart Journal*. 2016;37:3588-95. DOI:10.1093/eurheartj/ehw388

45. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Roe MT, Rorick T, Sasiela WJ, Shirodaria C, Szarek M, Tamby JF, Tricoci P, White H, Zeiher A, Steg PG. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: Rationale and design of the ODYSSEY Outcomes trial. *American Heart Journal*. 2014;168(5):682-89.

46. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirtsonis K, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Stein EA, for the DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. Phase III clinical trial with 52-weeks of follow-up showing that evolocumab with diet alone or background atorvastatin and ezetimibe therapy significantly reduced LDL-C levels and was relatively well tolerated. *The New England journal of medicine*. 2014;370(19):1809-19.

47. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M, GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebocontrolled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23): 2541-8.

48. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Somaratne R, Nelson P, Liu T, Scott R, Wasserman SM, Sabatine MS, OSLER Investigators. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the open-label study of long-term evaluation against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation*. 2014;129(2):234-43.

49. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA for the TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:341-50.

50. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, Koenig W, Somaratne R, Kassahun H, Yang J, Wasserman SM, Scott R, Ungi I, Podolec J, Ophuis AO, Cornel JH, Borgman M, Brennan DM, Nissen SE. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2016;316(22):2373-84. DOI: 10.1001/jama.2016.16951.

51. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, Brockmeyer M, Kandzari DE, Kubica JM, D'Agostino RB Sr, Kubica J, Volpe M, Agewall S, Kereiakes DJ, Kelm M. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin

Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2015;163(1):40-51. DOI: 10.7326/M14-2957.

52. Amgen. Amgen announces Repatha (evolocumab) significantly reduced the risk of cardiovascular events in FOURIER outcomes study [Internet]. Available from: <https://www.amgen.com/media/news-releases/2017/02/amgen-announces-repatha-evolocumab-significantly-reduced-the-risk-of-cardiovascular-events-in-fourier-outcomes-study/> (cited 2017 February 2).

53. ClinicalTrials.gov. Trial assessing long term use of PCSK9 inhibition in subjects with genetic LDL disorders (TAUSSIG) [Internet]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01624142> (cited 2012 June 5).

54. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride Coronary Disease Genetics, Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceridemediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010;375:1634-39.

55. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *Journal of the American Medical Association*. 2007;298:299-308.

56. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *The New England journal of medicine*. 2014;371:32-41.

57. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation: official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2009;16:121-37.

58. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Bore'n J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease:

evidence and guidance for management. *European heart journal*. 2011;32:1345-61.

59. Tonelli M, Wanner C, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine*. 2014;160:182.

60. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *Journal of the American Medical Association*. 2002;288:455-461.

Сведения об авторах

Бениметская Ксения Сергеевна, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины; адрес: Российская Федерация, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, г. 175/1; тел.: +7(383)3730981; Новосибирский национальный исследовательский государственный Университет; адрес: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, г. 2; тел.: +7(383) 3634000; e-mail: benimetskaya@gmail.com

Атюков Павел Анатольевич, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины; адрес: Российская Федерация, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, г. 175/1; тел.: +7(383)3730981; e-mail: paulgonsalez@ngs.ru

Астраков Сергей Викторович, Новосибирский национальный исследовательский государственный Университет; адрес: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, г. 2; тел.: +7(383) 3634000; e-mail: astr_sv@mail.ru

Рагино Юлия Игоревна, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины; адрес: Российская Федерация, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, г. 175/1; тел.: +7(383)3730981; e-mail: ragino@mail.ru

Information about the authors

Benimetskaya Kseniya Sergeevna, Institution of Internal and Preventive Medicine; Address: 175/1, B. Bogatkov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630089;

Novosibirsk National Research State University; Address: 2, Pirogov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630090; Phone: +7(383)373-09-81, +7(383) 3634000; e-mail: benimetskaya@gmail.com

Atyukov Pavel Anatolevich, Institution of Internal and Preventive Medicine; Address: 175/1, B. Bogatkov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630089; Phone: +7(383)373-09-81; e-mail: paulgonsalez@ngs.ru

Astrakov Sergey Viktorovich, Novosibirsk National Research State University; Address: 2, Pirogov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630090; Phone: +7(383)3634000; e-mail: astr_sv@mail.ru

Ragino Yulia Igorevna, Institution of Internal and Preventive Medicine; Address: 175/1, B. Bogatkov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630089; Phone: +7(383)3730981; e-mail: ragino@mail.ru

Поступила 15.03.2017 г.

Принята к печати 11.08.2017 г.

© ШТЕГМАН О. А., ПЕТРОВА М. М., МАРКОВ В. А.

УДК 616-005

DOI: 10.20333/2500136-2017-4-81-85

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСУЖДЕНИЯ ПРОБЛЕМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАРКЕРОВ НЕКРОЗА МИОКАРДА В РАМКАХ РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА КАРДИОЛОГОВ (20-23 СЕНТЯБРЯ 2016 ГОДА)

О. А. Штегман¹, М. М. Петрова¹, В. А. Марков²

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск 634012, Российская Федерация