

Решение сложных вопросов липидологии: 2+3!

И. С. Буянова

Журнал «Лечащий Врач», Москва, Россия, irinabuyanova@osp.ru

Резюме

Введение. С 26 по 28 сентября в Санкт-Петербурге прошел очередной Российский национальный конгресс кардиологов – 2024 – одно из ключевых ежегодных мероприятий для кардиологов и врачей смежных специальностей. Цель конгресса – содействие модернизации системы здравоохранения, повышению качества оказания специализированной помощи населению и снижению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Проблеме современной терапии дислипидемии, одного из ключевых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, был посвящен сателлитный симпозиум «Решение сложных вопросов липидологии: 2+3!», который состоялся под председательством д.м.н. Г. П. Арутюнова и М. В. Ежова.

Цель работы. Представить обзор докладов, прозвучавших на симпозиуме, для повышения информированности врачей о новых разработках в области гиполипидемической терапии и положений зарубежных и новых отечественных клинических рекомендаций по ведению пациентов с нарушениями липидного обмена. Особое внимание в обзоре уделяется вопросам и доказательной базе в отношении эффективности, переносимости и безопасности терапии статинами у различных групп пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, кардиология, конгресс, статины, шкала SCORE, гиполипидемическая терапия, дислипидемия, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, холестерин, неалкогольная жировая болезнь печени

Для цитирования: Буянова И. С. Решение сложных вопросов липидологии: 2+3! *Лечащий Врач.* 2024; 11 (27): 103-113. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.016>

Конфликт интересов. Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Solving complex issues in lipidology: 2+3!

Irina S. Buyanova

The Lechaschy Vrach journal, Moscow, Russia, irinabuyanova@osp.ru

Abstract

Introduction. From September 26 to 28, 2024, the Russian National Congress of Cardiologists, one of the key annual events for cardiologists and specialists from related fields, took place in St. Petersburg. The goal of the Congress is to promote the modernization of the healthcare system, improve the quality of specialized care, and reduce morbidity and mortality from cardiovascular diseases. A satellite symposium, "Solving Complex Issues in Lipidology: 2+3!", chaired by Doctors of Medical Sciences G. P. Arutyunov and M. V. Ezhov, was dedicated to the challenges of modern treatments of dyslipidemia, one of the key risk factors for cardiovascular diseases.

Objective. The aim of this work is to review the presentations given at the symposium, to inform medical specialists about the latest developments in lipid-lowering therapy and the positions of international and new Russian clinical guidelines on the management of patients with lipid metabolism disorders. The review focuses on the issues and evidence regarding the efficacy, tolerability, and safety of statin therapy across various patient groups.

Keywords: coronary heart disease, cardiology, congress, statins, score scale, hypolipidaemic therapy, dyslipidaemia, atherosclerosis, cardiovascular disease, cholesterol, non-alcoholic fatty liver disease

For citation: Buyanova I. S. Solving complex issues in lipidology: 2+3! *Lechaschi Vrach.* 2024; 11 (27): 103-113. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.016>

Conflict of interests. Not declared.

С импозиум открыл доктор медицинских наук В. С. Гуревич, заведующий отделом атеросклероза Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» медицинского факультета СПбГУ, профессор кафедры госпитальной терапии СЗГМУ им. И. И. Мечникова, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена СЗОНКЦ им. Л. Г. Соколова, вице-президент Национального общества по изучению атеросклероза

(НОА). В своем докладе «Дислипидемия 2024: где мы?» эксперт привел статистические данные о структуре и динамике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в РФ за последние 10 лет, а также осветил основные проблемы гиполипидемической терапии.

Трудности стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) в докладе «Сложные пациенты: кто они?» проанализировала кандидат медицинских наук А. С. Алиева, кардиолог,

заведующая НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена, НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова».

О возможностях современной гипополипидемической терапии рассказал в своем докладе **«Регрессия атеросклероза возможна!»** кандидат медицинских наук Н. М. Ахмеджанов, ведущий научный сотрудник отдела профилактики метаболических нарушений «НМИЦ терапии и профилактической медицины», член президиума НОА и Американской коллегии кардиологов.

Доктор медицинских наук Г. П. Арутюнов, профессор, член-корреспондент РАН, главный внештатный специалист-терапевт Департамента здравоохранения Москвы, президент Евразийской ассоциации терапевтов, член правления Общества специалистов по сердечной недостаточности, вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней РНИМУ им. Н. И. Пирогова, заслуженный врач России, в докладе **«Печень защитим!»** представил доказательную базу относительно эффективности и безопасности статинов у пациентов с заболеваниями печени.

Завершил симпозиум доклад доктора медицинских наук М. В. Ежова, президента Национального общества атеросклероза (НОА), руководителя лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России **«ДРУЖБА побеждает!»**. Эксперт представил результаты нового исследования ДРУЖБА о влиянии фиксированной комбинации статина с эзетимибом на различные параметры сосудистого риска у пациентов с гиперлипидемией.

ДИСЛИПИДЕМИЯ 2024: ГДЕ МЫ?

Тесная связь высокого уровня холестерина (ХС) и ССЗ, в частности ишемической болезни сердца (ИБС), – хорошо изученный и доказанный факт: при повышении уровня ХС на один ммоль/л риск смерти от ИБС или нефатального инфаркта миокарда (ИМ) увеличивается на 45% [1]. В 2018 г. в России смертность от болезней системы кровообращения (БСК) составила 47% в структуре общей смертности (рис. 1).

Одной из приоритетных целей системы здравоохранения стало снижение показателей смертности от БСК на 100 тыс. населения в год. Что в реальности? С 2014 г. по 2018 г. в РФ снижение смертности от БСК составило в среднем 16 тыс. случаев в год. В период пандемии COVID-19 смертность выросла с 573,7 тыс. в 2019 г. до 640,3 тыс. в 2021-м. Это значит, что для достижения целевых значений с 2021 г. требовалось ежегодное сокращение числа умерших от БСК на 71 тыс. случаев (рис. 2) [3].

Хотя в последние годы в РФ был достигнут значительный прогресс в снижении показателей смертности от БСК в целом и ИБС в частности, число людей, ежегодно погибающих в стране от ИБС, сопоставимо с населением небольшого города [4]! Эта неутешительная статистика подчеркивает актуальность разработки мер по улучшению эффективности терапевтических стратегий, приверженности лечению и коррекции факторов риска развития БСК, ключевыми из которых являются нарушения липидного обмена.

Фундаментальная концепция связи липидов с атеросклеротическими ССЗ (АССЗ) и профилактики опирается на восемь принципов [5].

1. Атеросклероз возникает в результате накопления апоВ-содержащих липопротеидов, в основном липопротеидов низ-



Рис. 1. Показатели смертности в России в 2018 г. и место БСК в структуре общей смертности [2] / Mortality rates in Russia in 2018 and the place of CVD in the overall mortality structure [2]

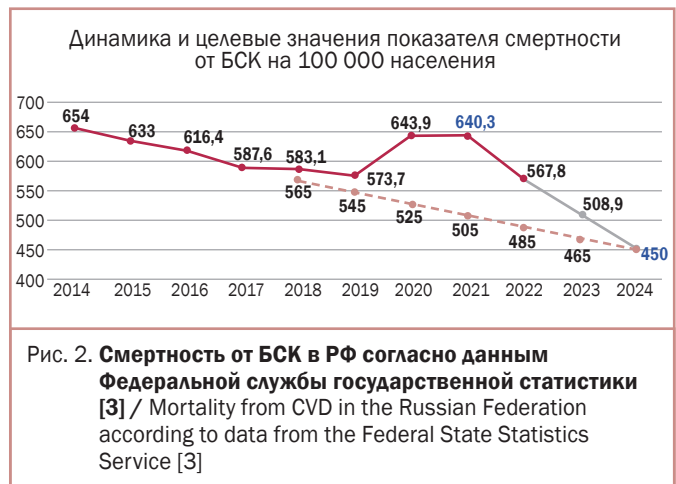


Рис. 2. Смертность от БСК в РФ согласно данным Федеральной службы государственной статистики [3] / Mortality from CVD in the Russian Federation according to data from the Federal State Statistics Service [3]

кой плотности (ЛПНП) в сосудистой стенке. Холестерин ЛПНП (ХС ЛПНП) – не только причинный, но и кумулятивный фактор риска АССЗ на протяжении всей жизни.

2. Степень уязвимости к воздействию ХС ЛПНП различается. Следовательно, уровень ХС ЛПНП и апоВ не следует рассматривать изолированно, без учета других факторов.

3. Большинство сердечно-сосудистых событий (ССС) происходит у пациентов без экстремального повышения уровня ХС ЛПНП, следовательно, следует учитывать глобальный риск.

4. Экстремальное повышение уровня ХС ЛПНП с рождения на моногенной основе (семейная гиперхолестеринемия, СГХ) встречается чаще, чем считалось ранее, и распространено во всех регионах мира. Его последствия в значительной степени можно предотвратить с помощью раннего скрининга и лечения.

5. Риск ССЗ может быть снижен за счет уменьшения уровня ХС ЛПНП различными путями, при этом польза про-

порциональна как абсолютному снижению, так и его продолжительности, следовательно, лечение можно менять или комбинировать по мере необходимости.

6. Поскольку большая часть общего содержания атерогенного холестерина (ХС, не связанный с липопротеинами высокой плотности, — ХС не-ЛПВП) состоит из ХС ЛПНП, а большинство апоВ-содержащих липопротеидов являются ЛПНП, снижение ХС ЛПНП обеспечит в значительной степени предсказуемое пропорциональное снижение ХС не-ЛПВП и апоВ.

7. Растущая распространенность кардиометаболических заболеваний, таких как ожирение и сахарный диабет (СД), привела к увеличению других липидных нарушений, которые повышают риск ССЗ. Они характеризуются повышенным содержанием атерогенных липопротеидов, богатых триглицеридами (ТГ). Следовательно, переход к оценке количества атерогенных частиц в форме измерения апоВ с помощью одного показателя или, если это невозможно, общего содержания ХС не-ЛПВП может улучшить оценку риска.

8. Повышение уровня липопротеида встречается часто (но плохо выявляется), являясь независимым причинным фактором ССР.

Согласно данной концепции, дислипидемия — комплексное патологическое состояние, которое развивается на фоне как генетических, так и физиологических и поведенческих факторов. При отсутствии адекватной терапии дислипидемия прогрессирует с развитием атеросклероза и АССЗ, и каждый этап этого континуума требует чувствительного и специфичного алгоритма лечения.

В настоящее время существуют две концепции атерогенеза: накопленное бремя ХС ЛПНП, которое определяется уровнем ХС ЛПНП × годы воздействия, и достижение порога ИБС, т. е. период, в течение которого накопленное бремя ХС ЛПНП переходит в ИБС [6]. Последняя концепция исходит из того, что даже если дислипидемия протекает бессимптомно, сложно предсказать, когда она перерастет в более серьезные ССС. Клинические признаки АССЗ манифестируют в момент, когда совокупное бремя ХС ЛПНП в год достигает порога. Если дислипидемия является вторичной, критически важно выявить причину [6].

Причину связи высоких показателей дислипидемии и АССЗ в России объясняют результаты исследования ЭССЕ РФ. Полученные на популяционном уровне данные показали, что значительная доля пациентов с ССЗ и факторами ССР не получают гиполипидемическую терапию. Кроме того, была выявлена низкая частота применения статинотерапии больными высокого и очень высокого ССР [7]. Вместе с тем среди получающих гиполипидемическую терапию до 50% пациентов не достигают целевых значений ХС ЛПНП и 40% не достигают целевого уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л, рекомендуемого для пациентов с высоким ССР. В некоторых случаях такие показатели связаны с интолерантностью к высоким дозам статинов (например, статин-индуцированная миопатия у пожилых и азиатов, а также при почечной недостаточности) [8–10]. Однако гораздо чаще причиной служит низкая приверженность лечению. Другое исследование показало, что ССЗ имелись у 70% пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС), при этом только треть больных с установленным ССЗ при поступлении получала статины, и лишь у 9% уровень ХС ЛПНП был < 1,8 ммоль/л [11]. Таким образом, низкая частота использования статинотерапии пациентами с ССЗ и высоким ССР

рассматривается как один из ключевых факторов, обуславливающих связь дислипидемии и АССЗ.

В 2023 г. были представлены обновленные Клинические рекомендации (КР) «Нарушения липидного обмена — 2023» (код по МКБ-10: E78.0/E78.1/E78.2/E78.3/E78.4), согласно которым пациентам, не достигшим целевого уровня ХС ЛПНП на фоне максимально переносимых доз статина, рекомендуется назначение комбинированной терапии статином с эзетимибом, предпочтительно в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин + эзетимиб и аторвастатин + эзетимиб) [12]. При значительном повышении уровня ХС ЛПНП у пациентов очень высокого риска (> 4,0 ммоль/л) следует рассмотреть возможность инициального назначения статина и эзетимиба, предпочтительно в одной таблетке.

СЛОЖНЫЕ ПАЦИЕНТЫ: КТО ОНИ?

При вторичной профилактике выбор терапии дислипидемии и атеросклероза начинается с диагностики и определения группы риска пациента. Первая трудность, с которой сталкивается врач на этом этапе, — определение группы ССР. Особенно актуальна эта проблема в зоне первичной профилактики при нарушениях липидного обмена. Это связано как с несовершенством шкал для оценки ССР, так и с трудностями учета ряда параметров, формирующих уровень риска и подходы к его коррекции в реальной клинической практике. Вторая трудность — коморбидность. У пациентов с коморбидной патологией гораздо выше риск развития побочных эффектов лечения, а использование многокомпонентной терапии ассоциировано с риском перекрестных взаимодействий лекарственных препаратов (ЛП).

Стратификация ССР — ключевой этап ведения пациента с дислипидемией. В КР «Нарушения липидного обмена — 2023» для оценки ССР предлагается использовать шкалу SCORE2, которая, в отличие от SCORE, учитывает уровень ХС не-ЛПВП. Для его определения необходимо знать уровни общего холестерина (ОХС) и ХС ЛПВП, т. е. ХС не-ЛПВП = ОХС — ХС ЛПВП. Однако большинство современных шкал для оценки ССР основываются на анализе показателей уровня артериального давления (АД) и холестерина в текущий момент, не учитывая кумулятивное время атеросклероза. Именно оно будет определять степень и траекторию развития ССР и ССЗ у пациентов с одинаковыми уровнями холестерина за счет длительности повышения ХС ЛПНП [13]. Например, люди с генетической предрасположенностью к повышенному уровню ХС ЛПНП с рождения имеют более высокий ССР. При этом кумулятивное воздействие ХС ЛПНП выражается в мг-годах (холестерин-годы = риск), а уровень ХС ЛПНП в одной точке кумулятивного графика будет соответствовать 10-летнему риску по SCORE2.

Наличие субклинического атеросклероза позволяет отнести пациента к группе высокого или очень высокого риска независимо от локализации атеросклеротической бляшки (АСБ). Кроме того, для установления высокого риска достаточно наличия одного фактора риска — значимого повышения уровня ОХС или ХС ЛПНП. Особое внимание этому показателю следует уделять у молодых пациентов при исключении вторичных причин со стойким повышением уровня ХС ЛПНП > 4,9 ммоль/л. Еще одна сложность стратификации ССР заключается в определении уровня липопротеида (а). Известно, что ССР повышается пропорционально уровню липопротеида (а), а именно у верхней трети популяции с очень высоким уровнем липопротеида (а) риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности повышается на 20% [14].

Липиды	Фенотип липидов	Клинический синдром	Патогенные варианты
<ul style="list-style-type: none"> Гиперхолестеринемия Гипертриглицеридемия Комбинированная гиперлипидемия 	<ul style="list-style-type: none"> ХС ЛПНП ХС ЛОНП Хиломикроны ХС ЛПНП/ХС ЛОНП Хиломикроны/ХС ЛОНП Ремнанты 	<ul style="list-style-type: none"> СГХ Семейная комбинированная гиперлипидемия Семейная гипертриглицеридемия Семейная хиломикронемия Семейная дисбеталипротеинемия Метаболический синдром 	LDL, APOB, PCSK-9, LDLR, LPA, APOA5, LPL, APOA5, LMF-1, GPIIIBP-1, APOC-2, APOE

Рис. 3. **Варианты классификации дислипидемий [15] / Dyslipidemia classifications [15]**

Для определения СГХ рассчитывается балл Dutch Lipid Clinic Network Score по Шкале оценки голландских липидных клиник. Ключевыми критериями при этом являются стойкое повышение ХС ЛПНП и семейный анамнез (ауто-сомно-доминантный тип наследования). Диагноз СГХ устанавливается при оценке от 6 баллов. Такие пациенты требуют особого внимания даже в зоне первичной профилактики. Для более точной классификации дислипидемий рекомендуется определять тип липидов, их фенотип, наличие клинических синдромов и патогенных вариантов (рис. 3). Однако сегодня в подавляющем большинстве случаев (часто в силу недоступности соответствующих диагностических инструментов и отсутствия унифицированной классификации, которая опиралась бы и на особенности фенотипа, и на особенности генетической диагностики) устанавливается дислипидемия 2А с изолированным повышением ХС ЛПНП или дислипидемия 2В при сочетанном повышении ХС ЛПНП и ТГ. Для диагностики всего пула атерогенных липопротеидов уже разработаны специальные вспомогательные диагностические алгоритмы, такие как ApoВ.арр, которые позволяют на основе данных лабораторных показателей оценить первичные и вторичные возможные причины дислипидемии.

Современные КР при появлении побочных эффектов, включая развернутый цитолитический синдром, мышечные симптомы и повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК), от одного типа статинов предлагают назначать другую молекулу. При наличии развернутого цитолитического синдрома, в частности, превышении аланинаминотрансферазой (АЛТ) верхней границы нормы (ВГН) в 3 раза и более, необходимы отмена или снижение дозировки препарата и контроль АЛТ через 4–6 недель. После нормализации показателей (т. е. после периода «вымывания») терапия возобновляется (возможно рассмотрение другой молекулы), а при сохранении повышенных показателей требуется исключение других причин цитолиза.

При повышении АЛТ < 3 ВГН показаны продолжение терапии в прежней дозе или с уменьшением дозировки и контроль АЛТ через 4–6 недель [16]. Контроль АЛТ у пациентов, получающих статины, необходим до инициации терапии, однократно после назначения или увеличения дозы статинов. При получении нормальных значений рутинный контроль АЛТ не предусмотрен. Рутинный контроль АЛТ рекомендован на фоне терапии фибратами. В группах высокого риска развития СД и при высокодозной терапии статинами показан регулярный контроль гликемии/гликированного гемоглобина.

Важно помнить, что даже в зоне первичной профилактики значения ОХС > 8,0 ммоль/л и (или) ХС ЛПНП > 4,9 ммоль/л требуют автоматического отнесения пациента к категории высокого ССР с необходимостью инициации гиполипидемической терапии. Кроме того, требуется исключение СГХ по критериям голландских липидных клиник. Наконец, возраст не является инструментом для принятия решения о дозе гиполипидемической терапии: старт с уменьшенной дозы показан у пациентов старше 65 лет в сочетании с выраженным нарушением функции почек.

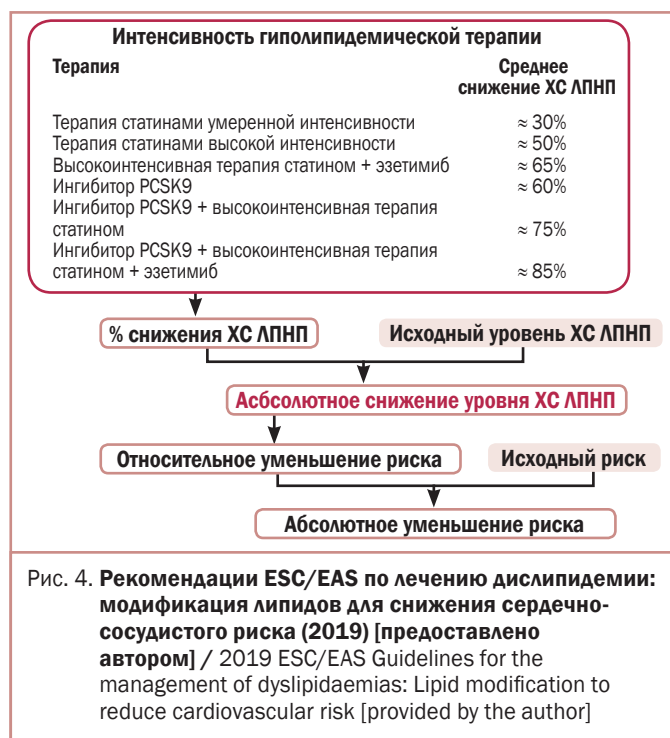
При развитии побочных эффектов на фоне статинотерапии (рабдомиолиза, мышечных симптомов и повышения уровня КФК) ее целью становится достижение целевого уровня ХС ЛПНП с помощью максимально переносимой дозы статина. Большинство пациентов, которые жалуются на мышечные симптомы, имеют нормальный или легкий/умеренно повышенный уровень КФК (< 4 ВГН). При повышении КФК на фоне терапии статинами в первую очередь следует убедиться, что мышечные симптомы позволяют продолжить или возобновить прием статинов. При наличии симптомов и повышении КФК < 4 ВГН следует отменить статины на 2–4 недели. При сохранении симптоматики терапию статинами можно возобновить, исключив другие причины появления мышечных симптомов. Если симптомы удалось устранить, то можно назначать другой статин в обычной или начальной дозе. При повторном возникновении мышечных симптомов необходимо назначить:

- 1) третий эффективный (мощный) статин в низкой дозе или
- 2) эффективный статин через день или 1–2 раза в неделю.

Данного алгоритма стоит придерживаться и в случае, когда уровень КФК более чем в 4 раза превышает ВГН.

У пациентов с низким ССР следует переоценить потребность в статинах, а преимущества терапевтических изменений образа жизни (отказ от курения, контроль артериального давления — АД и переход на средиземноморскую диету) должны быть сбалансированы с риском продолжения лечения. Для пациентов с высоким ССР, включая больных с ССЗ или СД, наоборот, преимущества продолжающейся терапии статинами необходимо сопоставить с бременем мышечных симптомов. Прекращение лечения статинами с последующим повторным проведением одного или нескольких тестов (после отмыывания) часто может помочь в определении причинно-следственной связи. Дополнительные подходы включают использование альтернативного статина, статина в самой низкой дозе, прерывистое (то есть не ежедневное) дозирование высокоэффективного статина или использование других гиполипидемических препаратов.

У пациентов с высоким риском ССЗ с мышечными симптомами и КФК > 4 ВГН (но < 10 ВГН) терапию статинами можно продолжить с одновременным мониторингом КФК, но прекратить (по крайней мере временно), если уровни превышают 10 ВГН. В этом случае не следует возобновлять этот конкретный режим приема статинов. Если уровни КФК уменьшаются после прекращения приема статинов, следует попытаться возобновить его с более низкой дозой с мониторингом КФК. Если повышение уровня КФК сохраняется, возможно, имеется основная миопатия (например, гипотиреоз или нарушение обмена веществ в мышцах) и следует рассмотреть вопрос о направлении к нейромышечному специалисту. У пациентов с КФК > 10 ВГН, у которых не может быть обнаружено вторичной причины (например, влияния физических упражнений), терапию статинами следует прекратить из-за потенциального риска рабдомиолиза.



Особую группу составляют пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Даже статин-наивные пациенты данной группы имеют двойное превышение уровня АЛТ/АСТ (аспартатаминотрансферазы) по сравнению с ВГН, что вызывает закономерный вопрос о возможности и необходимости инициации статинотерапии. Однако тот факт, что эти пациенты имеют более высокий ССР, указывает на необходимость назначения статинов (с более взвешенным подходом к выбору дозировки) [17]. Аналогичная проблема возникает в кардиоонкологии. Всплеск интереса к этому очевиден уже в связи с тем, что за последние четыре года вышла серия консенсусных документов и КР по ведению таких пациентов. В частности, на фоне успехов в лечении онкологических заболеваний пациенты часто умирают от сердечно-сосудистых осложнений (ССО), поэтому больным с потенциально высоким риском ССО также рекомендуется гиполипидемическая терапия [18, 19].

Сегодня возможности коррекции ХС ЛПНП не ограничиваются монотерапией. И хотя монотерапия все еще не утратила своей актуальности, у трудных пациентов высокого риска (даже в зоне первичной профилактики), коморбидных больных и т. п., возможность применения комбинации с использованием статина в меньшей дозировке дает потенцирование положительных и минимизацию побочных эффектов (рис. 4). В частности, при повышении ХС ЛПНП > 4 ммоль/л, т. е. в зоне очень высокого риска, целесообразно не только усилить терапию, но и начать лечение с фиксированной комбинации.

Комбинированная терапия также имеет преимущество у пациентов с непереносимостью лактозы. Доля таких больных в РФ составляет 61% взрослого населения (старше 10 лет) [20]. И хотя ряд фиксированных комбинаций противопоказан для пациентов с непереносимостью лактозы, в стране доступны ЛП, которые разрешены к применению у таких больных, например, комбинация розувастатина и эзетимиба (10 мг) в составе препарата Розулип® Плюс [21, 22].

РЕГРЕССИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА ВОЗМОЖНА!

Приверженность лечению — ключевой компонент, определяющий эффективность статинотерапии. В исследовании PESA было показано, что у людей среднего возраста с доклиническим атеросклерозом при уровне ХС в пределах 1,3–1,6 ммоль/л не выявляется АСБ ни в одном из бассейнов. Если же уровень ХС ЛПНП выходит за эти пределы, то увеличиваются количество и распространенность бляшек [23]. В другом исследовании было выявлено, что более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП на фоне более интенсивной терапии (правастатин, 40 мг, vs аторвастатин, 80 мг) ведет к большей вероятности регресса АСБ [24]. Сравнение эффективности двух подходов к изменению объема АСБ — максимальная доза аторвастатина vs максимальная доза розувастатина — показало, что при снижении уровня ХС ЛПНП приблизительно до 1,6–1,8 ммоль/л два подхода оказываются равнозначными с точки зрения их влияния на объем и регресс АСБ [25]. Накопленная база исследований в этой области доказывает: чем ниже уровень ХС ЛПНП, тем выше вероятность и выраженность регресса АСБ [26].

Влияние комбинированной терапии аторвастатина с эзетимибом на размер бляшки было изучено в многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании PRECISE-IVUS [27], в котором приняли участие 202 пациента после коронарографии или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по поводу ОКС или стабильной стенокардии (средний возраст — 63,8 года). По данным внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВС УЗИ), добавление эзетимиба к статину приводило к большему регрессу бляшки по сравнению с монотерапией статинами. В частности, комбинация аторвастатина с эзетимибом (12 мес терапии) способствовала статистически значимому уменьшению абсолютного объема бляшки — на 1,4% (достигнутый уровень ХС ЛПНП — 1,6 ммоль/л) по сравнению с 0,3% при монотерапии аторвастатином (ХС ЛПНП 1,8 ммоль/л). Число пациентов с уменьшением бляшки в группе комбинированной терапии было на 20% выше, чем в группе монотерапии.

Аналогично, за 12 мес терапии низкими дозами статина в комбинации с эзетимибом наблюдалась статистически значимая стабилизация АСБ (утолщение фиброзной капсулы) на 123% по сравнению с 91% при интенсивной монотерапии статинами [27, 28]. Эзетимиб/розувастатин также продемонстрировал способность уменьшать объем АСБ по сравнению с розувастатином у пациентов со стабильной ИБС по данным ВС УЗИ [29]. У пациентов со стабильной ИБС, которым требовалось ЧКВ, терапия розувастатином с эзетимибом (5 мг + 10 мг, 6 мес) способствовала выраженному уменьшению объема АСБ, а именно сокращению площади бляшки и увеличению площади ее просвета по сравнению с монотерапией розувастатином, 5 мг (рис. 5). Вместе с этим на фоне комбинированной терапии удавалось достичь более выраженного снижения уровня ХС ЛПНП (–55,8% vs –6,8% при комбинированной терапии и монотерапии соответственно) [29]. Это еще раз доказывает, что регресс АСБ возможен как на высоких дозах статинов, так и на умеренных дозах статинов в комбинации с эзетимибом.

Исследования клинических эффектов монотерапии статинами в максимальных дозах и комбинированной терапии статин + эзетимиб говорят в пользу последней как в отношении прогноза, так и переносимости, атерогенного эффекта и достижения целевых уровней [30]. Особенно выражена эта закономерность у пациентов старшего возраста с коморбидными заболеваниями. В этой связи встает закономерный вопрос:

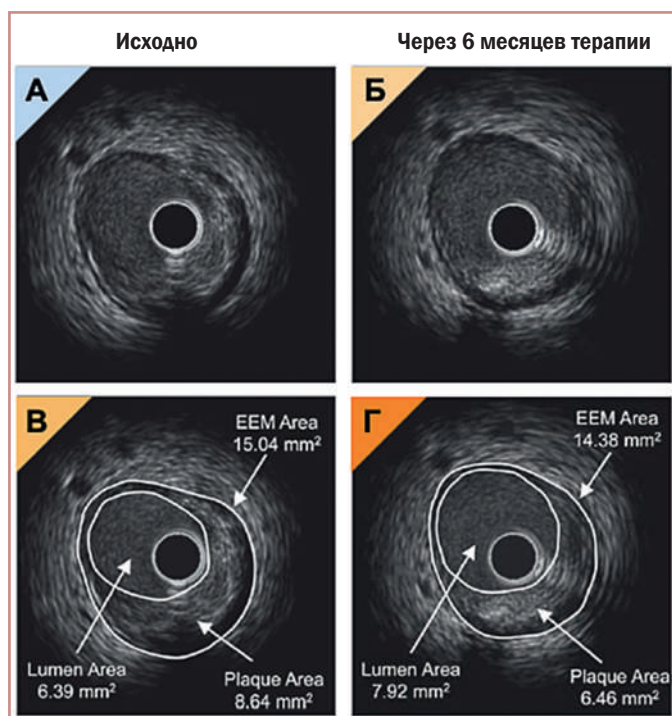


Рис. 5. Изменение параметров АСБ через 6 мес комбинированной терапии розувастатином с эзетимибом (5 мг + 10 мг) по данным ВС УЗИ. А. Изображение поперечного сечения ВС УЗИ на исходном уровне. Б. То же поперечное сечение при последующем наблюдении. В, Г. То же поперечное сечение с наложенными измерениями [29] / Changes in atherosclerotic plaque parameters after 6 months of combination therapy with rosuvastatin and ezetimibe (5 mg + 10 mg) as determined by intravascular ultrasound (IVUS). A. IVUS cross-sectional image at baseline. B. Same cross-section at follow-up. C, D. Same cross-section with measurements denoted. [29]

что лучше — фиксированная или свободная комбинация статина и эзетимиба? Согласно данным на 2022 г. из шести стран, использование статина и эзетимиба в отдельных таблетках позволило предотвратить 342 тыс. случаев ССО, в то время как использование фиксированной комбинации позволило предотвратить 406 тыс. случаев, что эквивалентно относительному снижению риска на 3,6% и 11% соответственно [31].

Наконец, в отечественном исследовании АРГО-3 были проанализированы частота назначений различных препаратов гиполлипидемической терапии 1117 врачами поликлиник из 75 субъектов РФ и их эффективность в амбулаторной клинической практике [32]. Выяснилось, что монотерапия статинами назначалась в 55,2% случаев. В 23,2% и 17,2% случаев врачи выбирали фиксированную и свободную комбинацию розувастатина и эзетимиба соответственно. Комбинация с алирокумабом или эволокумабом (ингибиторы PCSK9) использовалась в 4,1% случаев. При назначении фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба (Розулип® Плюс) целевые уровни ХС ЛПНП достигались чаще (в 67,8%), чем при свободной комбинации (в 61,7%) и монотерапии (в 43% случаев) [32]. Фиксированная комбинация розувастатина и эзетимиба с минимальной статиновой нагрузкой рекомендована пациентам старше 75 лет с риском лекарственных взаимодействий [12]. Помимо комбинаций розувастатин + эзетимиб (10 мг +

10 мг и 20 мг + 10 мг), в РФ доступна уникальная комбинация 5 мг + 10 мг, которая не имеет аналогов [22].

Говоря о выборе между розувастатином и аторвастатином, значимых различий в преимуществах двух препаратов показано не было. Учитывая сопоставимую эффективность аторвастатина и розувастатина, выбор препарата зависит от клинической ситуации. Например, при наличии хронической болезни почек (ХБП) рекомендуется выбирать аторвастатин, в то время как при нарушениях со стороны печени средством выбора становится розувастатин. В РФ фиксированная комбинация аторвастатина и эзетимиба выпускается в дозировках 10 мг + 10 мг, 20 мг + 10 мг и 40 мг + 10 мг (Торвазин® Плюс). Использование фиксированных комбинаций — важный шаг к повышению приверженности лечению.

Всемирная организация здравоохранения подчеркивает значимость мероприятий по улучшению приверженности лечению хронических заболеваний: «Увеличение эффективности мероприятий по улучшению приверженности может иметь гораздо большее влияние на здоровье популяции, чем любое улучшение тех или иных лечебных подходов. Повышение приверженности было бы наилучшей инвестицией в улучшение качества лечения хронических заболеваний» [33].

ПЕЧЕНЬ ЗАЩИТИМ!

У пациентов с абдоминальным ожирением в большинстве случаев можно ожидать наличие отложений жира не только вокруг внутренних органов, но и внутри гепатоцитов, поэтому любая форма ожирения ассоциирована с изменением морфологии и функций клеток печени. Со временем измененные гепатоциты переходят в воспаленное состояние, что сопровождается признаками цитолиза и прогрессированием стеатита в стеатогепатит. Существует возможность и обратного развития НАЖБП на фоне снижения веса.

Каждый пятый (22%) пациент с НАЖБП не имеет избыточного веса и СД, а 64% — не соответствуют минимальным критериям метаболического синдрома (МС) [34]. Однако в целом признаки МС широко распространены у пациентов с НАЖБП. В свою очередь, компоненты МС также повышают риск развития НАЖБП. Так, распространенность НАЖБП у пациентов с дислипидемией, посещающих липидные клиники, оценивается в 50%. И хотя для НАЖБП на стадиях стеатоза, стеатогепатита и фиброза характерно бессимптомное течение, у пациентов данной группы наблюдаются клинические признаки атерогенного сывороточного липидного профиля, а именно развивающиеся независимо от стадии и степени выраженности заболевания повышенные уровни ТГ, ХС ЛПНП и транспортного белка апополипротеина В100 и низкий уровень ХС ЛПВП. Вместе эти изменения влияют как на состояние печени, так и на ССР, поэтому НАЖБП рассматривается как независимый фактор риска развития и прогрессирования заболеваний печени и сердечно-сосудистой системы.

24 июня 2023 г. в журнале *Hepatology* был опубликован консенсусный документ по новой номенклатуре НАЖБП. Был введен общий термин «стеатозная болезнь печени» (СБП), включающий различные этиологии стеатоза. Стеатоз определяется при накоплении жира в печени без признаков гепатоцеллюлярного повреждения в виде баллонной дистрофии гепатоцитов. СБП включает два основных понятия:

1. НАЖП предлагается называть связанной с метаболической дисфункцией стеатозной болезнью печени [35].

2. Для определения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) был введен термин «связанный с метаболической дисфункцией стеатогепатит».

НАСГ характеризуется наличием воспалительной инфильтрации на фоне стеатоза с фиброзом или без него. У 30-40% больных НАСГ прогрессирует с развитием фиброза и у 10% – цирроза печени (ЦП). На стадии ЦП выявляются морфологические признаки цирроза в сочетании с жировой инфильтрацией. На поздних стадиях НАЖБП (НАСГ-ЦП) гистологические признаки стеатоза могут исчезать. МС, ожирение и изменение структуры печени предлагается рассматривать как параллельные и взаимосвязанные процессы.

Как нормализовать липидный профиль у пациентов с НАЖБП и дислипидемией? Оптимальное решение – статинотерапия. И хотя действие статинов при НАЖБП мало изучено, а положительное или негативное их влияние на патологические процессы в печени не установлено, известно, что их использование при НАЖБП безопасно, не повышает риск гепатотоксичности и может значительно снижать уровень аминотрансфераз. Статины можно с уверенностью рекомендовать с целью снижения уровня ХС ЛПНП и ССР. Дополнительно можно назначать полиненасыщенные жирные кислоты из-за их способности снижать уровень липидов в плазме крови и гепатоцитах, однако нет доказательств, позволяющих рекомендовать их применение с целью лечения НАЖБП [36-39].

Первое исследование, которое пролило свет на эту проблему, было проведено в 2010 г. в Греции [40]. В нем был проведен апостериорный анализ безопасности и эффективности длительного лечения статинами при ССС у больных (< 75 лет, ХС ЛПНП > 2,6 ммоль/л, ТГ < 4,5 ммоль/л) с ИБС и аномальными печеночными тестами (повышение уровня АСТ как маркера цитолиза в $\approx 2,93$ раза vs контрольная группа).

Из 437 пациентов с уровнем АСТ и АЛТ ≤ 3 ВГН на исходном уровне (что, возможно, было связано с НАЖБП) у 227 принимавших аторвастатин (24 мг в день) наблюдалось значительное улучшение печеночных тестов; у 210 не принимавших статин наблюдалось дальнейшее повышение концентрации ферментов печени. ССС произошли у 10% пациентов с повышенным уровнем АЛТ и АСТ, получавших статины, и у 30% больных с повышенным уровнем АЛТ и АСТ, которые статины не получали. Таким образом, наблюдалось снижение относительного риска на 68%. Это исследование вызвало большую дискуссию во врачебном сообществе. Однако оно доказало, что статины не оказывают негативного влияния на печеночные трансаминазы, поэтому не назначать статины пациентам с НАЖБП – ошибка, которая может привести к серьезным последствиям для больного.

Во второй волне исследований этой проблемы ученые сфокусировались на сравнении различных доз статинов. Влияние интенсивного снижения уровня липидов с помощью аторвастатина на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ИБС с легким или умеренным исходным повышением уровня АЛТ было проанализировано в исследовании IDEAL [41]. Сравнялось влияние аторвастатина в дозе 80 мг/день и симвастатина в дозе 20-40 мг/день на риск конечных точек исследования у пациентов с нормальным исходным уровнем АЛТ по сравнению с повышенным исходным уровнем АЛТ. У пациентов с повышенным исходным уровнем АЛТ частота основных ССС составила 11,5% для симвастатина и 6,5% для аторвастатина, что указывает на значительное снижение риска при интенсивной терапии статинами при отсутствии значимых нарушений со стороны печени.

Наконец, в другом исследовании был проанализирован риск гепатотоксичности у пациентов с повышенным уровнем

печеночных ферментов на фоне терапии статинами в течение шестимесячного периода [42]. Исследование включало пациентов с гиперлипидемией с повышенным исходным уровнем АСТ или АЛТ, которым были назначены статины (группа 1), пациентов с гиперлипидемией и нормальными трансаминазами, которым были назначены статины (группа 2), и пациентов с повышенными уровнями печеночных ферментов, которым не назначались статины (группа 3, контрольная).

Частота легкого, умеренного и тяжелого повышения АСТ или АЛТ в группе 1 составила 4,7% и 0,6% соответственно. У пациентов с исходно повышенным уровнем трансаминаз, не получающих статины, уровень печеночных ферментов продолжал нарастать. У пациентов с повышенными уровнями трансаминаз, получающих статины, наблюдалось уменьшение системного воспаления и частоты ССС на фоне отсутствия значимого ухудшения маркеров цитолиза, что может быть связано с плейотропным эффектом статинов. По сравнению с группой 1 в группе 2 наблюдалась меньшая частота повышения уровня легкой и средней степени тяжести (1,9%), но не тяжелых повышений трансаминаз (0,2%). Также не было выявлено различий в частоте легкого и умеренного (4,7% vs 6,4% соответственно) или тяжелого повышения (0,6% vs 0,4% соответственно) между когортами 1 и 3. Частота отмены статинов в течение периода наблюдения была одинаковой в группах 1 и 2 (11,1% vs 10,7% соответственно). Эти данные свидетельствуют о том, что люди с повышенным исходным уровнем ферментов печени не имеют более высокого риска гепатотоксичности на фоне терапии статинами.

Таким образом, доказано, что статины не обладают повышенной гепатотоксичностью у пациентов с хроническими заболеваниями печени. В целом повышение уровня аминотрансфераз не является редкостью у пациентов, получающих статины, а серьезные повреждения печени на фоне такой терапии встречаются довольно редко. На основе этих исследований можно прийти к следующим выводам [42, 43]:

- У пациентов с абдоминальным ожирением в большинстве случаев можно ожидать изменения структуры печени, в т. ч. избыточное накопление жира и нарушение метаболизма гепатоцитов.
- Пациенты с НАЖБП подвержены высокому риску сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.
- Агрессивную модификацию факторов риска ССЗ следует рассматривать у всех пациентов с НАЖБП.
- Пациенты с НАЖБП или НАСГ не подвергаются более высокому риску серьезного повреждения печени на фоне терапии статинами.

• Статины могут быть использованы для лечения дислипидемии у пациентов с НАЖБП и НАСГ.

• Хотя статины можно применять у пациентов с НАСГ-ЦП, их следует избегать у пациентов с декомпенсированным ЦП.

Согласно позиции Американской кардиологической ассоциации по безопасности терапии статинами и нежелательным явлениям, сопровождающим ее, у пациентов, которым текущими руководствами рекомендована терапия статинами, польза заведомо перевешивает риски [44]. Так, повышение риска миопатии по сравнению с плацебо в крупных долгосрочных РКИ составляет < 0,1%, а риск рабдомиолиза – $\approx 0,01\%$ (потенциально он предотвратим при быстрой отмене статинов). Статины вызывают бессимптомное дозозависимое повышение уровня трансаминаз > 3 ВГН только у $\approx 1\%$ пациентов, причем само по себе это не говорит о повреждении печени. Наконец, мониторинг трансаминаз не имеет смысла

Таблица. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» 2023 г.: сводные данные по эффектам гиполипидемических препаратов [12] / Clinical practice guidelines "Lipid metabolism disorders" 2023: Summary of data on the effects of lipid-lowering drugs [12]

Код АТХ	Препараты и суточные дозы	Липидные эффекты	Побочные эффекты	Примечание
S10AA Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	<ul style="list-style-type: none"> Симвастатин (20-40 мг) Аторвастатин (10-80 мг) Розувастатин (5-40 мг) Питавастатин (1-4 мг) 	ХС ЛПНП ↓ 20-60% ХС ЛПВП ↑ 5-15% ТГ ↓ 7-30% ХС не-ЛПВП ↓ 15-50%	Миалгия Миозит Увеличение сывороточных трансаминаз	Редкие осложнения: рабдомиолиз, снижение когнитивных способностей, развитие СД
S10AX Другие гиполипидемические средства	Эзетимиб 10 мг	ХС ЛПНП ↓ 15-22% ХС ЛПВП ↑ 1-2% ТГ ↓ 5-10% ХС не-ЛПВП ↓ 14-19%	Головная боль Боль в мышцах	Эффективен в сочетании со статинами
S10AX Другие гиполипидемические средства	<ul style="list-style-type: none"> Эволокумаб (140 мг (1 мл), подкожно, раз в 2 нед/420 мг (3×1 мл), подкожно, раз в мес) Алирокумаб (75 мг, подкожно, раз в 2 нед; 150 мг (1 мл) раз в 2 нед/300 мг (2×1 мл или 2 мл) раз в мес) Инклисиран (284 мг, подкожно, 1-й год – 3 инъекции, далее 2 инъекции в год) 	ХС ЛПНП ↓ 50-70% ХС ЛПВП ↑ 4-7% ТГ ↓ 6-19% ХС не-ЛПВП ↓ 20-50%	Реакция в месте инъекции (5%)	Не влияет на уровень трансаминаз Требуются подкожная инъекция
S10AB Фибраты	Фенофибрат, 145 мг в сут	ХС ЛПНП ↓ 10-15% ХС ЛПВП ↑ 10-20% ТГ ↓ 20-50% ХС не-ЛПВП ↓ 5-19%	Диспепсия Миопатия Возможно ↑ креатинина и желчных кислот	Возможно совместное применение в комбинации со статинами и эзетимибом
S10AX Другие гиполипидемические средства	Омега-3 кислоты этиловых эфиров 2-4 мг в сут	ХС ЛПНП ↓ 6 – ↑ 25% ХС ЛПВП ↑ 5 – ↑ 7% ТГ ↓ 20-45% ХС не-ЛПВП ↓ 5-14%	Рыбный запах Экзема	Комбинация со статинами улучшает постпрандиальный уровень ТГ

для профилактики клинически значимой гепатотоксичности статинов, которая сама по себе чрезвычайно редка и развивается лишь у ≈0,001% пациентов. Таким образом, нет необходимости отменять или избегать назначения статинов у пациентов со стабильными хроническими заболеваниями печени при нормальном или умеренно повышенном уровне трансаминаз (до 3 ВГН).

Говоря о других возможных побочных эффектах, риск развития ранее отсутствовавшего СД в связи с терапией статинами составляет ≈0,2% на год терапии. По всей видимости, этот риск ограничен пациентами, у которых в любом случае повышен риск развития СД и по мере увеличения дозы статинов отмечается тенденция к его росту.

Статины также не вызывают протеинурию и не способствуют увеличению ее тяжести, не вызывают острых повреждений почек в отсутствие рабдомиолиза, а также не нарушают их функцию. Терапия статинами безопасна при ХБП 2-4 стадии, а также у находящихся на диализе. Накопленные данные говорят об отсутствии повышения риска мозгового кровотечения на терапии статинами в популяциях, получающих первичную профилактику инсульта. И хотя повышение риска в популяциях, где проводится вторичная профилактика инсульта, возможно, абсолютный риск остается крайне низким, при этом польза в связи со снижением общей частоты инсульта и других ССО в целом перевешивает риск (таблица). Аналогично отсутствуют убедительные доказательные данные в пользу причинно-следственной связи между терапией статинами и развитием злокачественных новообразований, катаракты, когнитивной дисфункции, периферической нейропатии, эректильной дисфункции и тендинита [44].

При рассмотрении вероятного, хотя и крайне низкого риска развития побочных эффектов статинов встает закономерный вопрос – можно ли отменять статины только на основе изменений в ультразвуковой картине печени? Французское

когортное исследование с участием более 120 тыс. пациентов 75 лет, которые принимали статины для первичной профилактики ССЗ (средний период наблюдения – 2,4 года), показало, что отмена статинотерапии сопровождается повышением риска госпитализации в связи с ССС на 33% [45].

При возникновении мышечных болей следует также взвесить риски, которые может повлечь отмена статинов, и выраженность мышечных симптомов статинотерапии. Миалгия, т. е. мышечные боли без повышения КФК, встречается у 5-7% пациентов. Миопатия, т. е. миалгия с повышением КФК > 10 ВГН, выраженными мышечными симптомами и слабостью, развивается у 1 из 10 000 пациентов, принимающих большие дозы статинов. Рабдомиолиз или мышечные синдромы (боль и слабость в мышцах, которые сопровождаются недомоганием или лихорадкой) при увеличении КФК более чем в 40 раз, повышении уровня сывороточного креатинина, потемнении мочи и появлении в ней миоглобина могут привести к развитию почечной недостаточности, однако частота этого состояния составляет 1 случай на 1 млн человек. Мышечные симптомы без миопатии не могут быть причиной отмены терапии!

Для оценки выраженности миалгии рекомендуется использовать шкалу статиновой миалгии Национальной липидной ассоциации (National Lipid Association) [46]. Согласно этой шкале, миалгия на терапии статинами устанавливается при результате от 9 до 11 баллов (вероятно – 7-8 баллов, маловероятно – < 7 баллов). Дополнительными предикторами миопатий могут служить возраст старше 80 лет, женский пол, недостаточная масса тела, азиатское происхождение, диета с низким содержанием белка, избыточное потребление сока грейпфрута или клюквы, обширная травма или хирургическая операция, острая инфекция, трансплантация органов, травмы, ВИЧ, СД, гипотиреоз, дефицит витамина D, избыточное потребление алкоголя, хронические заболевания

печени и почек, назначение статинов сразу в высокой дозе, полиморфизм изоферментов цитохрома P450 или белков-переносчиков лекарств, воспалительные или наследственные нервно-мышечные заболевания и указание на повышение КФК в анамнезе или необъяснимые боли в мышцах, а также миопатию при приеме другой липидснижающей терапии [47].

Во время ежегодного конгресса Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS) было сделано новое консенсусное заявление экспертной группы, в котором были представлены рекомендации для практикующих врачей по тактике в отношении пациентов с мышечными болями на фоне приема статинов. Одним из основных положений документа стала необходимость продолжать попытки назначения статинов у этой сложной с клинической точки зрения категории пациентов. Как заявил ведущий автор этого заявления, золотое правило звучит так: «Никогда не прекращайте прием статина».

Эксперт пояснил, что снижение уровня ХС ЛПНП на каждый ммоль/л с помощью статинов обеспечивает снижение риска основных ССС на 20%, однако при отмене препаратов этот риск возвращается к исходному. Он сослался на недавнюю статью, которая показала, что у пациентов с ИМ, которые прекратили прием статинов, в течение 4 лет наблюдения произошло увеличение риска смерти от ССЗ в 4-7 раз, и это далеко не единственная работа с подобным выводом. Таким образом, решение о прекращении приема статинов — это не просто важное, а критически важное решение. Поскольку обсуждаемый класс препаратов высокоэффективен в отношении снижения риска основных ССС, которые часто приводят к летальному исходу, если это решение принимается необоснованно, пациенту наносится вред. Поэтому, отменяя статин из-за мышечных симптомов, врач должен иметь абсолютную уверенность в том, что проблема со стороны мышц связана с этим препаратом.

Учитывая, что основная причина несоблюдения или прекращения приема статинов связана с началом (предполагаемых) побочных эффектов, из этого следует, что высокая распространенность статин-ассоциированных мышечных симптомов (САМС), о которой сообщалось в обсервационных исследованиях, вероятно, отрицательно повлияет на преимущества статинов для ССЗ. Стратегии предотвращения потери эффективной статиновой терапии из-за САМС все еще нет. В отсутствие определения золотого стандарта консенсусная группа EAS предлагает основывать вероятность того, что САМС вызывается статинами, на природе симптомов и их временной взаимосвязи с началом приема и отменой статинов, а также их повторным введением. Оптимальная терапия должна сочетать максимально переносимую или даже несуточную дозу статинов вместе с терапией, снижающей уровень липидов, не основанной на статинах, для достижения целевых показателей ХС ЛПНП.

Розувастатин ингибирует синтез ХС в печени и тем самым снижает повышенную концентрацию ХС ЛПНП, ОХС и ТГ. В стартовой дозировке 10 мг розувастатин способен снижать исходный уровень ХС ЛПНП на 48% — это самый высокий достижимый уровень (для сравнения: симвастатин снижает его лишь на 28%), а любое удвоение дозы добавляет к мощности 6%. Эзетимиб, в свою очередь, селективно ингибирует всасывание ХС и некоторых растительных стеролов в кишечнике. Эзетимиб в качестве монотерапии снижает уровень ХС ЛПНП на 15-20%. При необходимости назначения гиполипидемической терапии, не основанной на статинах, врачи должны рассматривать использование эзетимиба (Липобон®) в качестве первого выбора, за которым могут последовать секвестранты желчных кислот или фибраты в сочетании

с эзетимибом, если это необходимо для снижения уровня ХС ЛПНП в соответствии с рекомендациями. Подход, способный уменьшить бремя приема таблеток и содействовать соблюдению рекомендованной схемы лечения, может быть значимым компонентом приверженности терапии. Удобство приема — это преимущество [48].

ДРУЖБА ПОБЕЖДАЕТ!

Эффективность фиксированной комбинации розувастатина с эзетимибом в снижении уровня ХС ЛПНП и маркеров воспаления была доказана в исследовании ДРУЖБА М. В. Ежова с соавторами [49]. Исследователи оценили влияние комбинированной терапии фиксированными дозами розувастатина с эзетимибом на различные параметры ССР у пациентов с гиперлипидемией 2а типа (т. е. с первичной гиперхолестеринемией). В задачи исследования входила оценка влияния комбинированного препарата розувастатина с эзетимибом на следующие параметры:

- 1) липидный профиль, т. е. уровень ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ТГ после 12 недель терапии;
- 2) исходно высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) и некоторых других биомаркеров;
- 3) показатели артериальной жесткости.

В работе приняли участие 37 пациентов в возрасте от 40 до 65 лет: средний возраст — 57 ± 8 лет, 41% мужчин, артериальная гипертензия (АГ) — у 43%, СД — у 5%, атеросклероз сонных артерий — у 78%, не принимавших гиполипидемическую терапию в течение последних 12 недель, с уровнем ОХС — 5-8 ммоль/л без неконтролируемой АГ, СГХ, доказанного АССЗ, СД, воспалительных, системных и онкологических заболеваний, повышения почечных трансaminaз > 3 ВГН и КФК > 4 ВГН, ТГ $> 4,5$ ммоль/л, хронической сердечной недостаточности III-IV класса со сниженной фракцией выброса левого желудочка $< 40\%$, декомпенсации функции печени, почек и щитовидной железы, злоупотребления алкоголем и психических заболеваний.

Сбор анамнеза включал оценку факторов риска атеросклероза (АГ, курение, отягощенный семейный анамнез по атеросклерозу, СД). Инструментальная диагностика предполагала дуплексное сканирование сонных артерий для измерения параметров их локальной жесткости, аппланационную тонометрию для оценки артериальной жесткости на уровне от сонной до бедренной артерий (преимущественно жесткость аорты) и объемную сфигмографию для оценки артериальной жесткости на уровне от аорты до лодыжки по показателям сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (истинная артериальная жесткость) и сосудистого возраста.

После проведения первичного обследования пациентам была назначена комбинация розувастатина, 20 мг, и эзетимиба, 10 мг (Розулип® Плюс). Первичная и вторичная конечные точки включали процент снижения уровня ХС ЛПНП от исходного и изменение параметров артериальной жесткости от исходного к 12 неделям лечения. Базовая терапия пациентов была преимущественно антигипертензивной. Средние уровни ОХС и ХС ЛПНП без терапии составили $7,6 \pm 0,8$ ммоль/л и $5,2 \pm 0,8$ соответственно.

После трех месяцев терапии было выявлено статистически значимое снижение ОХС и ХС ЛПНП на 41% и 56% соответственно. Уровень ТГ снизился на 25%, уровень СРБ — на 38% и уровень глюкозы — на 6%. Уровни ХС ЛПВП, СОЭ и фибриногена значимо не изменились. Анализ динамики локальной жесткости сонных артерий выявил статистически значимое снижение систолического и диастолического АД.

Метод объемной сфигмографии также показал статистически значимые снижения частоты сердечных сокращений и сосудистого возраста на 1 год. Аппланационная тонометрия выявила статистически значимое снижение скорости пульсовой волны.

Таким образом, терапия фиксированными дозами розувастатина с эзетимибом (Розулип® Плюс 20/10) у пациентов с гиперлипидемией 2а типа привела к значимому снижению уровней ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, СРБ и глюкозы крови. В течение 12 недель терапии Розулип® Плюс 20/10 отмечено снижение таких показателей артериальной жесткости, как скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, а также сосудистого возраста. Терапия Розулип® Плюс 20/10 хорошо переносилась и не вызывала серьезных побочных эффектов. **ЛВ**

Литература/References

- Zhang X., Patel A., Horibe H., et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *International Journal of Epidemiology*. 2003; 32 (4): 563-572. DOI: 10.1093/ije/dyg106.
- Показатели смертности в России в 2018 г. Федеральная служба государственной статистики. Дата обращения: 13 октября, 2024. Доступно: <https://www.gks.ru/folder/12781>. Mortality rates in Russia in 2018. Federal State Statistics Service. Accessed: October 13, 2024. Available: <https://www.gks.ru/folder/12781>. (In Russ.)
- Смертность от болезней системы кровообращения в РФ. Федеральная служба государственной статистики. Дата обращения: 13 октября, 2024. Доступно: <https://rosstat.gov.ru>. (In Russ.) Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation. Federal State Statistics Service. Accessed: October 13, 2024. Available: <https://rosstat.gov.ru>. (In Russ.)
- Демографический ежегодник России — 2015. Федеральная служба государственной статистики. Дата обращения: 13 октября, 2024. Доступно: http://www.gks.ru/bgd/regl/B15_16/Main.htm. Demographic Yearbook of Russia — 2015: Deaths by chapters of causes Federal State Statistics Service. Accessed: October 13, 2024. Available: http://www.gks.ru/bgd/regl/B15_16/Main.htm. (In Russ.)
- Ray K. K., Ezhov M. V., Santos R. D., et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. *Global Heart*. 2022; 17 (1): 75. DOI: 10.5334/gh.1154.
- Braunwald E. The Cardiology in 2022. *European Heart Journal*. 2022; 43 (4): 249-250. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab532.
- Шальнова С. А., Деев А. Д., Метельская В. А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15 (4): 29-37. Shalnova S. A., Deev A. D., Metelskaya V. A., et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016; 15 (4): 29-37. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.
- Gitt A. K., Drexel H., Feely J., et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal attainment in clinical practice in Europe and Canada. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2012; 19 (2): 221-230. DOI: 10.1177/1741826711400545.
- Mach F., Baigent C., Catapano A. L., et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020; 41 (1): 111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- Boekholdt S. M., Hovingh G. K., Mora S., et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 64 (5): 485-494. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.615.
- Ежов М. В., Лазарева Н. В., Сагайдак О. В. и др. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным федерального регистра острого коронарного синдрома). *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2018; 1 (30): 47-57. Ezhov M. V., Lazareva N. V., Sagajdak O. V., et al. Prevalence of lipid disorders and statin use in acute coronary syndrome (data from the Federal Registry of Acute Coronary Syndrome). *Journal of Ateroskleroz i Dislipidemii*. 2018; 1 (30): 47-57. (In Russ.)
- Клинические рекомендации 752. Нарушения липидного обмена. Одобрены научно-практическим советом Минздрава РФ. Доступно: cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752_1. Clinical Guidelines 752. Lipid Metabolism Disorders. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available: cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752_1. (In Russ.)
- Pirillo A., Tokgözoğlu L., Catapano A. L. European Lipid Guidelines and Cardiovascular Risk Estimation: Current Status and Future Challenges. *Current Atherosclerosis Reports*. 2024; 26 (5): 133-137. DOI: 10.1007/s11883-024-01194-7.
- Kronenberg F., Mora S., Stroes E. S. G., et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *European Heart Journal*. 2022; 43 (39): 3925-3946. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac361.
- Soffer D. E., Marston N. A., Maki K. C., et al. Role of apolipoprotein B in the clinical management of cardiovascular risk in adults: An expert clinical consensus from the national lipid association. *Journal of clinical lipidology*. 2024; S1933-2874(24)00240-X. DOI: 10.1016/j.jacl.2024.08.013.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VII пересмотр, 2020. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision, 2020. (In Russ.)
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016; 64 (6): 1388-1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
- Чазова И. Е., Агеев Ф. Т., Аксенова А. В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). Евразийский Кардиологический Журнал. 2022; (1): 6-79. Chazova I. E., Ageev F. T., AksenoVA A. V., et al. Eurasian clinical guidelines for cardiovascular complications of cancer treatments: diagnosis, prevention and treatment (2022). *Evraziiskii Kardiologicheskii Zhurnal*. 2022; (1): 6-79. (In Russ.) DOI: 10.38109/2225-1685-2022-1-6-79.
- Lyon A. R., López-Fernández T., Couch L. S., et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal*. 2022; 43 (41): 4229-4361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244.
- Storhaug C. L., Fosse S. K., Fadnes L. T. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017; 2 (10): 738-746. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30154-1.
- Инструкция по применению лекарственного препарата Розулип® Плюс. Регистрационное удостоверение ЛП-№(000228)-(РГ-РУ). Instructions for the use of the medicinal product Rozulip® Plus. Registration certificate LP-№(000228)-(RG-RU). (In Russ.)
- Государственный реестр лекарственных средств. Доступно: <https://grls.rosminzdrav.ru>. State Register of Medicines. Available: <https://grls.rosminzdrav.ru>. (In Russ.)
- Ibanez B., Fernández-Ortiz A., Fernández-Friera L., et al. Progression of Early Subclinical Atherosclerosis (PESA) Study: JACC Focus Seminar 7/8. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021; 78 (2): 156-179. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.05.011.

24. Nissen S. E. Effect of intensive lipid lowering on progression of coronary atherosclerosis: evidence for an early benefit from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *American Journal of Cardiology*. 2005; 96 (5A): 61F-68F. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.07.013.
25. Nicholls S. J., Ballantyne C. M., Barter P. J., et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365 (22): 2078-2087. DOI: 10.1056/NEJMoa1110874.
26. Puri R., Nissen S. E., Ballantyne C. M., et al. Factors underlying regression of coronary atheroma with potent statin therapy. *European Heart Journal*. 2013; 34 (24): 1818-1825. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz084.
27. Tsujita K., Sugiyama S., Sumida H., et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015; 66 (5): 495-507. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.065.
28. Meng P. N., Yin D. L., Lu W. Q., et al. Intensive statin versus low-dose statin + ezetimibe treatment for fibrous cap thickness of coronary vulnerable plaques. *Chinese Medical Journal (Engl)*. 2020; 133 (20): 241-2421. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001067.
29. Masuda J., Tanigawa T., Yamada T., et al. Effect of combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin on regression of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *International Heart Journal*. 2015; 56 (3): 278-285. DOI: 10.1536/ihj.14-311.
30. Lee Y. J., Cho J. Y., You S. C., et al. Moderate-intensity statin with ezetimibe vs. high-intensity statin in patients with diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease in the RACING trial. *European Heart Journal*. 2023; 44 (11): 972-983. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac709.
31. Farnier M., Santos R. D., Cosin-Sales J., et al. Projected impact of treatment intensification with statin, ezetimibe, and statin plus ezetimibe fixed-dose combination on MACE across six countries. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022; 29 (17): 2264-2271. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac214.
32. Ezhov M. V., Akhmedzhanov N. M., Kolmakova T. E., et al. Outpatient Practice of Lipid-Lowering Therapy Prescription (According to the ARGO-3 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023; 19 (2): 143-150. DOI:10.20996/1819-6446-2023-04-04.
33. Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003. World Health Organization. Available: <https://iris.who.int/handle/10665/42682>.
34. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 1 (1): 4-52.
- Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021; 1 (1): 4-52. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
35. Kanwal F., Neuschwander-Tetri B. A., Loomba R., Rinella M. E. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Update and impact of new nomenclature on the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2024; 79 (5): 1212-1219. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000670.
36. Oni E. T., Agatston A. S., Blaha M. J., et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care?. *Atherosclerosis*. 2013; 230 (2): 258-267. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.052.
37. Targher G., Day C. P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363 (14): 1341-1350. DOI: 10.1056/NEJMra0912063.
38. Calori G., Lattuada G., Ragona F., et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology*. 2011; 54 (1): 145-152. DOI: 10.1002/hep.24356.
39. Dongiovanni P., Petta S., Mannisto V., et al. Statin use and nonalcoholic steatohepatitis in at-risk individuals. *Journal of Hepatology*. 2015; 63 (3): 705-712. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.006.
40. Athyros V. G., Tziomalos K., Gossios T. D., et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet*. 2010; 376 (9756): 1916-1922. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61272-X.
41. Tikkanen M. J., Fayyad R., Faergeman O., et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels. *International Journal of Cardiology*. 2013; 168 (4): 3846-3852. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.06.024.
42. Chalasani N., Aljadhey H., Kesterson J., et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 2004; 126 (5): 1287-1292. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.02.015.
43. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67 (1): 328-357. DOI: 10.1002/hep.29367.
44. Newman C. B., Preiss D., Tobert J. A., et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2019; 39 (2): e38-e81. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000073.
45. Giral P., Neumann A., Weill A., Coste J. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *European Heart Journal*. 2019; 40 (43): 3516-3525. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz458.
46. Rosenson R. S., Baker S. K., Jacobson T. A., et al. The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *Journal Of Clinical Lipidology*. 2014; 8 (3 Suppl): S58-71. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.03.004.
47. Stroes E. S., Thompson P. D., Corsini A., et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel, Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal*. 2015; 36 (17): 1012-1022. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043.
48. Schleyer T., Hui S., Wang J., et al. Quantifying Unmet Need in Statin-Treated Hyperlipidemia Patients and the Potential Benefit of Further LDL-C Reduction Through an EHR-Based Retrospective Cohort Study. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2019; 25 (5): 544. DOI: 10.18553/jmcp.2019.25.5.544.
49. Ежов М. В., Погорелова О. А., Тамаева Б. М. и др. Влияние фиксированных Доз РозУвастатина и эзетимиба на Жесткость артерий каротидного Бассейна (ДРУЖБА). Атеросклероз и Дислипидемии. 2024; 3 (56): 73-83.
- Ezhov M. V., Pogorelova O. A., Tamaeva B. M., et al. Effect of fixed doses of rosuvastatin and ezetimibe on arterial stiffness in the carotid basin (DRUZHBA). *Ateroskleroz i Dislipidemii*. 2024; 3 (56): 73-83. (In Russ.) DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0007.

Сведения об авторе:

Буянова Ирина Сергеевна, журнал «Лечащий Врач», Москва, Россия, irinabuyanova@osp.ru

Information about the author:

Irina S. Buyanova, the *Lechaschy Vrach journal*, Moscow, Russia, irinabuyanova@osp.ru

Поступила/Received 16.10.2024

Поступила после рецензирования/Revised 31.10.2024

Принята в печать/Accepted 03.11.2024