

# Гиполипидемическая терапия: доказанная эффективность и новые перспективы

Е.В. Кудина<sup>✉</sup>, И.А. Самкова, В.Н. Ларина

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
✉e-kudina@mail.ru

## Аннотация

**Обоснование.** Гиперлипидемия является одним из важнейших факторов риска возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В настоящее время используется несколько классов гиполипидемических лекарственных препаратов, доказавших свою эффективность на протяжении последних десятилетий. Однако у ряда пациентов отмечается непереносимость данных препаратов или не удается достичь целевых уровней липидного спектра на фоне применения максимальных доз и комбинированной терапии. Это диктует необходимость создания новых липидснижающих препаратов.

**Цель.** Представить данные доказанной эффективности широко применяемых препаратов в лечении гиперлипидемии и перспективы терапии данной патологии.

**Материалы и методы.** Проанализированы литературные источники, включая российские и европейские рекомендации за последние 10 лет.

**Результаты.** В статье представлены результаты многоцентровых международных рандомизированных клинических исследований, изучавших эффективность и безопасность основных классов липидснижающих препаратов в виде как моно-, так и комбинированной терапии. Обсуждаются показания к назначению фибратов, эзетимиба, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот и ингибиторов фермента пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) в зависимости от клинических ситуаций. Представлена информация о механизмах действия новых липидснижающих препаратов – бемпедоевой кислоты и инклисирана. Приводятся результаты клинических исследований, изучавших эффективность и безопасность данных препаратов.

**Заключение.** Достижение целевых уровней показателей липидного обмена у пациентов с ССЗ является важным звеном в программе снижения риска развития и прогрессирования ССЗ. На данный момент основными препаратами для лечения гиперлипидемии остаются статины. Но у части пациентов для достижения цели требуется назначение комбинированной терапии, в которой могут использоваться как давно применяемые фибраты, эзетимиб, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, так и наиболее новые препараты: ингибиторы PCSK9, бемпедоевая кислота и инклисиран.

**Ключевые слова:** гиперлипидемия, статины, фибраты, эзетимиб, ингибиторы PCSK9, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, бемпедоевая кислота, инклисиран.

**Для цитирования:** Кудина Е.В., Самкова И.А., Ларина В.Н. Гиполипидемическая терапия: доказанная эффективность и новые перспективы. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 55–60. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200292

## Review

# Hypolipidemic therapy: evidence-based effectiveness and new perspectives

Ekaterina V. Kudina<sup>✉</sup>, Irina A. Samkova, Vera N. Larina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
✉e-kudina@mail.ru

## Abstract

**Background.** Hyperlipidemia is one of the most important risk factors for the onset and progression of cardiovascular diseases. Currently, several classes of drugs are used in lipid-lowering therapy, which have proven their effectiveness over the past decades. However, in a number of patients there is an intolerance to these drugs or it is not possible to achieve the target levels of the lipid spectrum against the background of the use of maximum doses and combination therapy. This dictates the need to create new lipid-lowering drugs.

**Aim.** To present data on the proven efficacy of widely used drugs in the treatment of hyperlipidemia and the prospects for therapy of this pathology.

**Materials and methods.** We analysed literature sources, included European and Russian guidelines in the last 10 years.

**Results.** The article presents the results of multicenter international randomized clinical trials that studied the efficacy and safety of the main classes of lipid-lowering drugs, both in the form of mono- and combination therapy. The indications for the administration of fibrates, ezetimibe omega-3-fats and PCSK9 inhibitors, depending on clinical situations, are discussed. Information on the mechanisms of action of new lipid-lowering drugs – bempedoic acid and inclisiran is presented. The results of clinical trials studying the efficacy and safety of these drugs are presented.

**Conclusion.** Achieving the target levels of lipid metabolism in patients with cardiovascular diseases is an important link in the program to reduce the risk of development and progression of cardiovascular diseases. At the moment, statins remain the main drugs for the treatment of hyperlipidemia. But in some patients, in order to achieve the goal, the appointment of a combination therapy is required, in which both the long-used fibrates, ezetimibe, omega-3-fats, and the most recent drugs: PCSK9 inhibitors, bempedoic acid and inclisiran can be used.

**Key words:** hyperlipidemia, statins, fibrates, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, omega-3-fats, bempedoic acid, inclisiran.

**For citation:** Kudina E.V., Samkova I.A., Larina V.N. Hypolipidemic therapy: evidence-based effectiveness and new perspectives. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 55–60. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200292

Гиперлипидемия является одним из наиболее серьезных факторов риска развития таких значимых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, цереброваскулярная болезнь, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. В международном исследовании INTERHEART, в котором анализировались данные 26 тыс. пациентов из 52 стран мира, было показано, что дислипидемия наряду с курением является фактором риска развития острого инфаркта миокарда [1].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдро-

мов, где введено понятие «клиническая вероятность» болезни коронарных артерий, дислипидемия названа в ряду наиболее значимых неблагоприятных факторов [2].

По данным масштабного исследования ЭССЕ-РФ, проводимого в 11 регионах Российской Федерации в 2012–2013 гг., повышенный уровень холестерина (ХС) имеют 57,6% лиц в возрасте от 25 до 64 лет [3]. В связи с этим необходимость коррекции повышенных показателей липидного спектра на данный момент является важнейшим компонентом не только лечения ССЗ, но и их профилактики.

В обзорной статье представлен анализ литературных источников, включая российские и европейские рекоменда-

Исследование	Критерии включения	Число пациентов	Препараты	Результат
JUPITER	Пациенты без анамнеза ССЗ или СД, имевшие уровень ХС ЛПНП < 3,36 ммоль/л и повышенный уровень высокочувствительного СРБ	17 802	Розувастатин/плацебо	Снижение риска развития ССО
CARDS	Пациенты с СД 2 без ССЗ и 1 из факторов риска: ретинопатия, альбуминурия, курение, артериальная гипертензия	2838	Аторвастатин/плацебо	Снижение риска развития сердечно-сосудистых событий
SPARCL	Пациенты с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе и стенозом сонных артерий	4731	Аторвастатин/плацебо	Снижение частоты инсульта
ASCOT	Пациенты с артериальной гипертензией и уровнем общего ХС ≤ 6,5 ммоль/л	10 305	Аторвастатин/плацебо	Снижение частоты фатального и нефатального инсульта и всех сердечно-сосудистых событий
HOPE-3	Пациенты с умеренным риском развития ССЗ	12 705	Розувастатин/плацебо	Снижение частоты смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатальных инфаркта и инсульта

Примечание. СД 2 – СД 2-го типа.

Исследование	Критерии включения	Число пациентов	Препараты	Результат
CORONA	Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка	5011	Розувастатин/плацебо	Повышение уровня аланинаминотрансферазы и креатинфосфокиназы регистрировалось с одинаковой частотой в группе розувастатина и плацебо
JUPITER	Пациенты без анамнеза ССЗ или СД, имевшие уровень ХС ЛПНП < 3,36 ммоль/л и повышенный уровень высокочувствительного СРБ	17 802	Розувастатин/плацебо	Повышение уровня трансаминаз было сопоставимо в группе розувастатина и плацебо. Отмечалось повышение частоты возникновения СД 2
SPARCL	Пациенты с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе и стенозом сонных артерий	4731	Аторвастатин/плацебо	Повышение частоты возникновения СД 2
IDEAL	Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда	8888	Аторвастатин 80 мг/симвастатин 20 мг	Повышение частоты возникновения СД 2 при приеме аторвастатина
TNT	Пациенты с ИБС	10 001	Аторвастатин 80 мг/аторвастатин 10 мг	Повышение частоты возникновения СД 2 при приеме аторвастатина 80 мг

ции, за последние 10 лет, посвященных оценке эффективности широко применяемых гиполипидемических лекарственных препаратов и перспективам терапии гиперлипидемии.

### Статины и снижение риска развития ССЗ

На протяжении последних десятилетий основное место в липидснижающей терапии прочно заняли статины. Их эффективность доказана во многих клинических исследованиях. В табл. 1 приведены результаты нескольких крупномасштабных рандомизированных клинических исследований (РКИ), целью которых было изучение влияния терапии статинами на снижение риска развития ССЗ [4–8].

По мере накопления опыта применения данного класса препаратов стало очевидно, что опасения по поводу значимых и часто встречающихся побочных действий статинов оказались необоснованными.

В табл. 2 приведены исследования, в которых изучалась частота нежелательных явлений при приеме статинов [9, 10].

В ряде исследований было показано увеличение числа случаев развития сахарного диабета (СД) на фоне приема статинов по сравнению с плацебо. Впервые этот негативный эффект был выявлен в исследовании ЮПИТЕР и в дальнейшем подтвержден в исследовании TNT. В исследованиях IDEAL и SPARCL было показано, что риск развития СД на фоне лечения статинами увеличивается при приеме препаратов в более высокой дозировке. Но во всех этих исследованиях было однозначно доказано, что значимость

снижения частоты возникновения серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) значительно перевешивала негативный эффект [11–13]. Развитие СД наиболее вероятно у пациентов, имеющих к этому предпосылки – инсулинорезистентность, неблагоприятная наследственность, ожирение. Поэтому у данной категории пациентов необходимы более тщательный контроль показателей углеводного обмена и применение статинов в тех минимальных дозировках, которые обеспечивают достижение целевого уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Также при выборе конкретного препарата следует учитывать, что наименьший риск развития СД выявляется при применении препарата из класса статинов – питавастатина.

По строению молекула питавастатина отличается от молекул других статинов наличием дополнительной циклопропильной группы. Благодаря этому препарат обладает более выраженным, чем у других статинов, сродством к молекуле ГМГ-КоА-редуктазы и эффективен в значительно меньшей дозе, чем другие препараты этого класса. Кроме этого, в отличие от других статинов, питавастатин не только снижает уровень ЛПНП и триглицеридов (ТГ), но и повышает уровень липопротеинов высокой плотности. В ряде РКИ, в которых питавастатин применялся у пациентов с разными вариантами ИБС или атеросклерозом сонных артерий (TOGETHAR, CIRCLE, EPOCH-CAS, REAL-CAD), была продемонстрирована высокая эффективность препарата в отношении нормализации показателей липидного спектра, стабилизации атеросклеротического процесса в коронарных

Таблица 3. Результаты РКИ, изучавших эффективность комбинированной липидснижающей терапии

Название исследования	Критерии включения	Число пациентов	Терапия	Выводы
IMPROVE-IT	Пациенты, перенесшие острый коронарный синдром	18 000	Эзетимиб + симвастатин/плацебо + симвастатин	Добавление эзетимиба к симвастатину снизило уровень сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда или инсульта
ACCORD lipid study	Пациенты с СД 2, получавшие терапию статинами	5518	Фенофибрат + симвастатин/плацебо + симвастатин	Комбинированная терапия с использованием фенофибрата и симвастатина не снизила риск фатальных кардиоваскулярных событий, нефатальных инсульта и инфаркта миокарда в общей популяции, но снизила эти показатели у пациентов с высоким уровнем ТГ
FOURIER	Пациенты с очень высоким риском ССО	13 750	Статин + эволюкумаб, статин + плацебо	Эволюкумаб снизил риск возникновения основных сердечно-сосудистых исходов у пациентов очень высокого риска
ODYSSEY Outcomes	Пациенты, перенесшие острый коронарный синдром с высокими уровнями ХС ЛПНП ( $\geq 2,6$ ммоль/л), сохраняющимися на фоне терапии статинами в максимально переносимых дозах	18 924	Статин + плацебо, статин+ алирокумаб	Снижение уровня ЛПНП. Снижение частоты больших сердечно-сосудистых событий
REDUCE-IT	Пациенты в возрасте $\geq 45$ лет с установленным диагнозом ССЗ или в возрасте $\geq 50$ лет с СД и наличием хотя бы одного дополнительного фактора риска развития осложнений ССЗ, принимавшие статины	8173	Статин/эйфир эйкозапентаеновой кислоты, статин/плацебо	Снижение риска ССО у лиц с гипертриглицеридемией
OSLER-1	Пациенты, не достигшие целевого уровня ЛПНП на фоне приема статинов	1255	Эволюкумаб + статин/плацебо + статин	Снижение ЛПНП на 56–57% (нежелательные лекарственные реакции сопоставимы с плацебо)

и сонных артериях. Ни в одном из исследований не было выявлено проявлений рабдомиолиза и новых случаев СД.

В исследовании LIVES было продемонстрировано благоприятное действие питавастатина на функцию почек – повышение скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической почечной недостаточностью [14–16].

Данный препарат обладает низким потенциалом межлекарственного взаимодействия, что обеспечивает оптимальное лечение пациентов, вынужденных постоянно принимать несколько медикаментов.

### Фибраты, эзетимиб и препараты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот

Помимо статинов в арсенале врача на протяжении длительного времени имеются и другие классы липидснижающих препаратов: фибраты, эзетимиб и препараты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК).

Особенностью фибратов является значимое снижение уровня ТГ, в связи с чем показанием к их применению является гипертриглицеридемия. Фибраты могут применяться в качестве монотерапии при непереносимости статинов или в комбинации со статинами при недостаточной эффективности последних в отношении снижения уровня ТГ.

Омега-3-ПНЖК, наиболее эффективной из которых является эйкозапентаеновая, также обладают способностью снижать уровень ТГ. Эти препараты рекомендовано назначать в комбинации со статинами в тех случаях, когда не удается достичь целевого уровня ТГ на фоне терапии [17].

Значимость этих классов препаратов (фибраты и омега-3-ПНЖК) определяется негативной ролью триглицеридемии в развитии ССО. Повышенный уровень ТГ значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых событий даже при достигнутых целевых показателях ЛПНП [18–20]. Согласно критериям NCEP АТР III нормальное значение ТГ определяется при уровне менее 1,7 ммоль/л, от 1,7 до 2,3 ммоль/л – значение рассматривается как промежуточно-высокое, от 2,3 до 5,6 ммоль/л – высокое. Уровень ТГ более

5,6 ммоль/л расценивается как гипертриглицеридемия. При промежуточно-высоком уровне ТГ рекомендуют диетические мероприятия и оптимизацию физической активности. Медикаментозную терапию начинают при показателях ТГ  $\geq 2,3$  ммоль/л с целью достижения уровня 1,7 ммоль/л.

Эзетимиб является ингибитором абсорбции ХС в тонком кишечнике. В крупных РКИ IN-CROSS (618 пациентов) и IN-PRACTICE (786 пациентов) было показано, что комбинированная терапия статином и эзетимибом снижает уровень ЛПНП значительно эффективнее, чем монотерапия статинами [21].

В качестве монотерапии эзетимиб применяется редко, как правило, при непереносимости статинов. Обычно его назначают в сочетании со статинами при их недостаточной эффективности или невозможности увеличить дозу из-за возникновения побочных эффектов.

К примеру, результаты Study of Heart and Renal Protection (SHARP) показали, что снижение уровня ХС на фоне приема комбинации симвастатина и эзетимиба у пациентов с хронической почечной недостаточностью привело к уменьшению риска развития «основных атеросклеротических событий» на 17%, включая снижение риска негеморрагического инсульта и частоту проведения реваскуляризации, по сравнению с пациентами, которые принимали плацебо [22].

Наиболее новыми препаратами в линейке липидснижающих средств являются ингибиторы фермента пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). Данные препараты относятся к классу моноклональных антител, а механизм действия заключается в ингибировании фермента PCSK9. PCSK9 связывается с рецепторами ЛПНП на поверхности гепатоцитов, способствуя их деградации. Эти рецепторы фиксируют и выводят из системного кровотока циркулирующие ЛПНП, поэтому их блокирование приводит к повышению концентрации ЛПНП в крови. Препараты, ингибирующие PCSK9, повышают количество активных рецепторов, в результате чего увеличивается захват ЛПНП и

снижается их концентрация в крови. В настоящее время в РФ зарегистрированы два ингибитора PCSK9 – алирокумаб и эволокумаб. Основным показанием к назначению данных препаратов является недостижение целевого уровня ЛПНП при терапии статинами в максимальных дозах.

В табл. 3 приведены результаты масштабных РКИ, целью которых была оценка эффективности комбинированной липидснижающей терапии при отсутствии достижения целевых уровней липидного спектра на фоне терапии статинами [23–26].

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость постоянной липидснижающей терапии у лиц с повышенным уровнем ЛПНП и ТГ. Применение статинов, фибратов, эзетимиба на протяжении последних десятилетий позволило предупредить большое количество ССО, как фатальных, так и нефатальных. Масштабный метаанализ Cholesterol Treatment Trialists (СТТ), в который были включены 170 тыс. пациентов из 26 РКИ, изучавших эффективность статинов, продемонстрировал значимый вклад липидснижающей терапии в профилактику ССО. Так, при снижении уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л количество смертей от ИБС снизилось на 20%, суммарный риск нефатального инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти – на 21% [27]. Также убедительным является исследование по многофакторной профилактике (MRFIT), в которое были включены более 350 тыс. мужчин в возрасте от 35 до 57 лет, наблюдавшиеся в течение 6 лет. Исследование показало четкую связь уровня общего ХС и смертности от ИБС [28].

### Бемпедоевая кислота

Не все пациенты, которым необходима липидснижающая терапия, могут принимать перечисленные препараты из-за наличия противопоказаний или возникающих нежелательных реакций. К тому же у части пациентов не удается достигнуть целевого уровня показателей липидного спектра, несмотря на прием статинов в максимальных дозах. Это диктует необходимость разработки и изучения принципиально новых препаратов, действие которых направлено на коррекцию гиперлипидемии.

Одним из таких новых препаратов является бемпедоевая кислота – ингибитор фермента АТФ-цитратлиазы. Этот фермент катализирует одну из реакций синтеза ХС. АТФ-цитратлиаза в каскаде холестеринового синтеза находится выше 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), на которую воздействуют статины. В широкомасштабное генетическое исследование, изучавшее действие данного фермента, были включены 654 783 участника, из которых 105 429 имели серьезные ССЗ. При исследовании было выяснено, что генетическое ингибирование АТФ-цитратлиазы коррелирует с более низким уровнем липидов плазмы. Эти данные послужили основанием для создания нового препарата, снижающего уровень ХС и его фракций [29].

В отличие от ГМГ-КоА-редуктазы, АТФ-цитратлиаза действует только в клетках печени и инактивируется в мышечной ткани. Поэтому препарат, ингибирующий данный фермент, не приводит к миопатии, характерной нежелательной реакции блокаторов ГМГ-КоА-редуктазы – статинов. Это свойство бемпедоевой кислоты оказывается существенным у тех пациентов, у которых возникает поражение мышц на фоне терапии статинами. Также препарат в комбинации со статинами может стать необходимой частью терапии в тех случаях, когда не удается достичь целевого уровня ЛПНП на фоне монотерапии даже в максимальных дозах.

В 2018 г. была закончена серия плацебо-контролируемых исследований III фазы, изучающих эффективность и безопасность терапии бемпедоевой кислотой [30]. В исследовании CLEAR Wisdom приняли участие 779 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и неэффективностью предыдущей терапии. После 3 мес терапии у всех

пациентов отмечалось снижение ЛПНП, ТГ, С-реактивного белка (СРБ) [31].

В исследовании CLEAR Serenity эффективность бемпедоевой кислоты изучалась у 345 пациентов с непереносимостью статинов. Через 24 нед приема отмечалось значимое снижение ЛПНП и СРБ в сравнении с плацебо [32].

В более масштабном исследовании CLEAR Harmony приняли участие 2230 пациентов. Длительность наблюдения составляла 52 нед. Бемпедоевая кислота назначалась пациентам с клинически значимым атеросклерозом и/или гетерозиготной семейной гиперлипидемией, у которых максимальная терапия статинами не приводила к достижению целевых уровней ЛПНП. Данное исследование также продемонстрировало эффективность бемпедоевой кислоты как липидснижающего препарата [33].

В исследовании CLEAR Tranquility эффективность бемпедоевой кислоты изучалась у 269 пациентов, получавших монотерапию эзетимибом в связи с непереносимостью статинов. Добавление бемпедоевой кислоты к эзетимибу привело к значимому снижению ЛПНП по сравнению с плацебо [34]. В настоящее время создан и проходит клинические испытания препарат, представляющий собой фиксированную комбинацию эзетимиба и бемпедоевой кислоты.

Во всех приведенных исследованиях частота нежелательных явлений при приеме бемпедоевой кислоты была сопоставима с плацебо.

Таким образом, применение бемпедоевой кислоты может стать одним из решений проблемы непереносимости или недостаточной эффективности статинов. Особенно существенную роль этот препарат может сыграть при лечении тех пациентов, у которых пришлось отменять статины, несмотря на их эффективность из-за развившейся миопатии.

### Инклизирин

Еще одним перспективным препаратом в борьбе с гиперлипидемией рассматривается инклизирин. Инклизирин представляет собой химически синтезированную малую интерферирующую РНК, которая блокирует гены, регулирующие активность PCSK9 в печени. Данный препарат вводится парентерально 1 раз в 6 мес. Он имеет два существенных преимущества перед ингибиторами PCSK9. Во-первых, последние, являющиеся моноклональными антителами, имеют высокую стоимость, а предполагаемая стоимость инклизирана ожидается существенно ниже. Во-вторых, ингибиторы PCSK9 имеют меньшую продолжительность действия, в результате чего их требуется вводить 1–2 раза в месяц. Частота применения инклизирана 2 раза в год поможет решить проблему недостаточной приверженности липидснижающей терапии. Необходимость ежедневного приема препаратов, в том числе статинов, значительно снижает приверженность лечению у части пациентов, а возможность применения препарата 2 раза в год может значимо улучшить ситуацию.

В 2017–2019 гг. была проведена серия рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, входящих в программу ORION. Часть из них завершена, часть – продолжается. В исследованиях рассматривались разные аспекты применения препаратов, нормализующих липидный спектр. Изучалось влияние препарата при разных формах гиперлипидемии, в том числе семейной гомозиготной гиперхолестеринемии. В разных ветвях РКИ включались пациенты с имеющимися атеросклеротическими заболеваниями или высоким риском их развития, с непереносимостью статинов или не достигшие целевых уровней ЛПНП при применении их в максимальных дозах. Также в одно из исследований включались пациенты с нарушением функции почек. В табл. 4 приведены характеристики РКИ программы ORION, которые были закончены к настоящему моменту. Все исследования имели сходный дизайн: продолжительность 18 мес, препарат вводился в 1 и 90-й день, далее каждые 6 мес. В РКИ ORION-1 применя-

Таблица 4. Характеристики РКИ программы ORION

Название исследования	Критерии включения	Фаза РКИ	Число пациентов
ORION-1	Здоровые добровольцы	II	501
ORION-9	Пациенты с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией	III	482
ORION-10	Пациенты с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом	III	1561
ORION-11	Пациенты с высоким риском ССЗ	III	1617

лись различные дозы препарата: 200, 300 и 500 мг. Наибольшее снижение показателя ЛПНП было достигнуто на фоне двукратной дозы 300 мг инклисирана. В исследованиях III фазы применялась доза 300 мг.

Во всех исследованиях было отмечено значительное снижение уровня ЛПНП, сохранявшееся на протяжении 6 мес. Число нежелательных явлений, в том числе серьезных, было сопоставимо с плацебо. Единственное различие наблюдалось в отношении местных постинъекционных реакций, которые встречались чаще при введении инклисирана [35, 36].

### Заключение

В настоящее время врачи располагают значительным спектром лекарственных препаратов, применяемых для нормализации показателей липидного обмена и связанного с этим эффектом снижения риска ССО. Большая доказательная база эффективности и безопасности статинов, фибратов, эзетимиба, ингибиторов PCSK9 и омега-3-ПНЖК позволяет решить проблему гиперлипидемии у большого числа пациентов. Однако у части пациентов возникают побочные реакции на прием данных препаратов или не удается достичь целевых уровней ЛПНП и ТГ даже при назначении максимальных доз. Поэтому внедрение в практику новых гиполипидемических препаратов, таких как бемпедоевая кислота и инклисиран, позволит повысить эффективность терапии и снизить число ССО.

На данный момент статины остаются препаратами первого назначения в лечении гиперлипидемии. При повышенном риске развития СД или его наличии, а также имеющейся у пациента хронической болезни почек препаратом выбора может стать питавастатин. При сохраняющейся гипертриглицеридемии, несмотря на терапию статинами, к лечению необходимо добавить препарат из класса фибратов или омега-3-ПНЖК. При недостаточном эффекте максимально возможной для конкретного пациента дозы статина в плане нормализации уровня ЛПНП к терапии возможно добавить эзетимиб или один из препаратов класса ингибиторов PCSK9. Также высоковероятно, что в ближайшее время альтернативой эзетимиба или ингибиторов PCSK9 могут стать бемпедоевая кислота и инклисиран.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

### Литература/References

1. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364 (9438): 937–52.
2. Драпкина О.М., Самородская И.В., Ларина В.Н. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов – вопрос приемлемости для первичного звена здравоохранения в Российской Федерации. *Кардиология*. 2020; 60 (4): 130–6. [Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Larina V.N. Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes in Primary Health Care – the Issue of Acceptability for the Russian Federation. *Kardiologiya*. 2020; 60 (4): 130–6 (in Russian).]
3. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. 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. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
4. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. Коррекция гиперхолестеринемии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: особенности и спорные вопросы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018; 14 (6): 917–21. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-917-921 [Akmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S. Correction of Hypercholesterolemia in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases: Features and Controversial Issues. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018; 14 (6): 917–21. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-917-921 (in Russian).]
5. Карпов Ю.А. Статины как препараты первой линии профилактики и лечения атеросклероза и связанных с ним заболеваний. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2018; 1: 3–10. [Karpov Y.A. Statins as first-line drugs for the prevention and treatment of atherosclerosis and related to it. *Atmosfera. Cardiology news*. 2018; 1: 3–10 (in Russian).]
6. Гоголашвили Н.Г. Аторвастатин – 20 лет в борьбе за жизнь. *Рос. кардиол. журн.* 2018; 2 (154): 134–49. [Gogolashvili N.G. Atorvastatin – 20 years in the struggle for life. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 2 (154): 134–49 (in Russian).]
7. Сусеков А.В., Блохин А.Б., Лугинова З.Г. и др. Статины в профилактике ишемического инсульта. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9 (4): 409–16. [Susekov A.V., Blohin A.B., Luginova Z.G. et al. Kuharchuk Statins in prevention of ischemic stroke. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013; 9 (4): 409–16 (in Russian).]
8. Напалков Д.А. Безопасность статинов: что нужно знать практикующему врачу? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014; 10 (3): 334–8. [Napalkov D.A. The safety of statins: what a physician needs to know. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014; 10 (3): 334–8 (in Russian).]
9. Казюлин А.Н. Статины и печень: взгляд гастроэнтеролога. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (10): 89–95. DOI: 10.26442/20751753\_19.10.89-95 [Kazyulin A.N. Statins and the liver: a point of view from the gastroenterologist. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (10): 89–95. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.10.89-95 (in Russian).]
10. Драпкина О.М., Чернова Е.М. Миопатия как побочный эффект терапии статинами: механизмы развития и перспективы лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 11 (1): 96–101. [Drapkina O.M., Chernova E.M. Myopathy as a side effect of statin therapy: mechanisms of development and prospects for treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015; 11 (1): 96–101 (in Russian).]
11. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Шептулина А.Ф. Статины и сахарный диабет: риск и польза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11 (6): 85–90. [Drapkina O.M., Korneeva O.N., Sheptulina A.F. Statins and diabetes mellitus: risks and benefits. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012; 11 (6): 85–90 (in Russian).]
12. Остроумова О.Д. Статины и сахарный диабет: взгляд кардиолога. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (1): 38–44. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.1.38-44 [Ostroumova O.D. Statins and diabetes mellitus: cardiologist's point of view. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (1): 38–44. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.1.38-44 (in Russian).]
13. Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., Виллевалде С.В. Сахарный диабет, ассоциированный с терапией статинами: статус проблемы 2018 год. *Рос. кардиол. журн.* 2018; 23 (9): 89–99. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-89-99> [Kobalava Zh.D., Lazarev P.V., Villevalde S.V. Statins associated diabetes: state of the problem in 2018. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 23 (9): 89–99. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-89-99> (in Russian).]
14. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А., Фомичева О.А. Питавастатин – новый ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Особенности и преимущества. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2017; 1: 32–40. [Sorokin E.V., Karpov Y.A., Fomichev O.A. Pitavastatin is a new HMG-CoA reductase inhibitor. Features and Benefits. *Atmosfera. Cardiology news*. 2017; 1: 32–40 (in Russian).]
15. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis* 2015; 241 (2): 409–18. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.001
16. Катапано А., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Питавастатин – современный статин для коррекции дислипидемии и риска сердечно-сосудистых осложнений. Резолюция экспертного совета. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017; 2: 105–7.

- [Catapano A., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V. et al. Pitavastatin is a modern statin for the correction of dyslipidemia and the risk of cardiovascular complications. Resolution of the expert council. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2017; 2: 105–7 (in Russian).]
17. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
  18. Carey VJ, Bishop L, Laranjo N et al. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol* 2010; 106 (6): 757–63. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.05.002.14
  19. Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl* 2015; 19: 1–12. DOI: 10.1016/S1567-5688(15)30001-5
  20. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов. *Рос. кардиол. журн.* 2019; 24 (9): 44–51. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-44-51>  
[Correction of hypertriglyceridemia in order to reduce the residual risk in atherosclerosis-related diseases. Expert Council Opinion. *Russian Journal of Cardiology.* 2019; 24 (9): 44–51. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-44-51> (in Russian).]
  21. Сергиенко И.В. Ингибирование всасывания холестерина в энтероцитах. Атеросклероз и дислипидемии. 2012; 1: 37–47.  
[Sergienko I.V. Inhibition of cholesterol absorption in the enterocytes. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2012; 1: 37–47 (in Russian).]
  22. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al., on behalf of the SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–92. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3
  23. Марцевич С.Ю. Новости доказательной медицины: результаты исследования IMPROVE-IT и их значение для клинической практики. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (2): 165–6.  
[Martsevich S.Yu. News of evidence-based medicine: results of the IMPROVE-IT trial and their implications for clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015; 11 (2): 165–6 (in Russian).]
  24. Результаты клинического исследования FOURIER. Новые возможности лечения пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Совет Экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосоОКП). *Рос. кардиол. журн.* 2017, 5 (145): 85–90. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-85-90>
  - [Results of the clinical trial FOURIER. New opportunities for treatment of very high cardiovascular risk patients. Advisory Board of Russian Society of Cardiology (RSC), Russian National Atherosclerosis Society (RNAS), Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RSCRSP). *Russian Journal of Cardiology.* 2017; 5 (145): 85–90. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-85-90> (in Russian).]
  25. Карпов Ю.А. Ингибиторы PCSK9 в улучшении прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: данные исследования ODYSSEY OUTCOMES. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14 (6): 922–34. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6922-934.  
[Karpov Y.A. The Role of PCSK9 Inhibitors in the Improvement of Outcomes in Patients after Acute Coronary Syndrome: Results of ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018; 14 (6): 922–34. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6922-934 (in Russian).]
  26. Bhatt DL, Steg G, Miller M et al. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events: From REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2791–802.
  27. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. 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.
  28. Stabler J, Neaton JD, The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) – Importance Then and Now. *JAMA* 2008; 300 (11): 1343–5. DOI: 10.1001/jama.300.11.1343
  29. Ference BA, Ray KK, Catapano AL et al. Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 1033–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1806747
  30. Maciej Banach, P. Barton Duell, Antonio M. Gotto et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol.* DOI: 10.1001/jamacardio.2020.2314
  31. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322 (18): 1780–8.
  32. Jia X and Virani SS. CLEAR Serenity Trial: More Clarity for the Future of Bempedoic Acid in Patients Unable to Take Statins? *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e012352. DOI: 10.1161/JAHA.119.012352
  33. Ray KK, Bays HE, Catapano AL et al., for the CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2019; 380: 1022–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1803917
  34. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2018; 277: 195–203. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002>
  35. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2017; 376: 1430–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1615758
  36. Ray KK, Wright RS, Kallend D et al. for the ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2020; 382: 1507–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1912387

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Кудина Екатерина Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ Н.И. Пирогова». E-mail: e-kudina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9547-078X

**Самкова Ирина Андреевна** – ассистент каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5057-6890

**Ларина Вера Николаевна** – д-р мед. наук, зав. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-7825-5597

**Ekaterina V. Kudina** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: e-kudina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9547-078X

**Irina A. Samkova** – assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-5057-6890

**Vera N. Larina** – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-7825-5597

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2020