

# Цели и возможности комбинированной гиполипидемической терапии цереброваскулярных заболеваний, ассоциированных с дислипидемией

И.С. Сабиров<sup>1</sup>, И.Т. Муркамилов<sup>✉1,2</sup>, В.В. Фомин<sup>3</sup>, Ф.А. Юсупов<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет им. Первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина», Бишкек, Кыргызстан;

<sup>2</sup>Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>4</sup>Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

✉murkamilov.i@mail.ru

## Аннотация

Представлен обзор литературы, посвященный целям и возможностям статиновой и нестатиновой гиполипидемической терапии, а также их комбинирования при цереброваскулярных заболеваниях, ассоциированных с дислипидемией. Обсуждаются вопросы безопасности комбинированной липидснижающей стратегии, возможности первичной и вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения (ишемического и геморрагического инсультов, а также транзиторной ишемической атаки).

**Ключевые слова:** атеросклеротическая болезнь, дислипидемия, цереброваскулярные заболевания, инсульт, статины, эзетимиб, ингибиторы протеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), комбинированная гиполипидемическая терапия.

**Для цитирования:** Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Юсупов Ф.А. Цели и возможности комбинированной гиполипидемической терапии цереброваскулярных заболеваний, ассоциированных с дислипидемией. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 46–51. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200459

Review

## Goals and possibilities of combined hypolipidemic therapy of cerebrovascular diseases associated with dyslipidemia

Ibragim S. Sabirov<sup>1</sup>, Ilkhom T. Murkamilov<sup>✉1,2</sup>, Viktor V. Fomin<sup>3</sup>, Furkat A. Yusupov<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan;

<sup>2</sup>Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan;

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Osh State University, Kyrgyzstan, Osh

✉murkamilov.i@mail.ru

## Abstract

The article presents a review of the literature on the goals and possibilities of statin and nonstatin hypolipidemic therapy, as well as their combination in cerebrovascular diseases associated with dyslipidemia. The issues of safety of the combined lipid-lowering strategy on the possibility of primary and secondary prevention of cerebrovascular accidents (ischemic and hemorrhagic strokes, as well as transient ischemic attack) are discussed.

**Key words:** atherosclerotic disease, dyslipidemia, cerebrovascular disease, stroke, statins, ezetimibe, inhibitors of the protein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), combined hypolipidemic therapy.

**For citation:** Sabirov I.S., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Yusupov F.A. Goals and possibilities of combined hypolipidemic therapy of cerebrovascular diseases associated with dyslipidemia. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 46–51. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200459

На фоне постоянно снижающейся смертности в передовых странах Запада и увеличивающейся продолжительности жизни в странах постсоветского пространства показатель смертности от цереброваскулярной патологии остается одним из самых высоких в мире (247,2 на 100 тыс. населения) и занимает второе место в общей структуре смертности населения России [1, 2]. Ежегодно регистрируется около 450 тыс. новых случаев острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), 35% которых заканчиваются смертью больного в остром периоде заболевания. Кыргызская Республика, по данным регионального бюро Всемирной организации здравоохранения (2018 г.), занимает первое место как в Евро-Азиатском регионе, так и в мире по стандартизованному показателю смертности от мозгового инсульта [2].

Инсульт имеет гетерогенную этиологию, включая тромбоэмболию, атеросклероз сонных артерий и проксимального отдела аорты, а также тромбоэмболию, поражение мелких сосудов головного мозга и внутривнутричерепное кровоизлияние (включая внутримозговое и субарахноидальное кровоизлияние). Дислипидемия играет различную роль в патогенезе инсульта в соответствии с его этиологией. Взаимосвязь между наличием дислипидемии и развитием атеротромботических явлений, включая ишемический инсульт (ИИ) и транзиторную ишемическую атаку (ТИА), до-

стоверно установлена, в то время как связь дислипидемии с другими типами инсульта неоднозначна.

Атеросклероз, в основе которого лежат сложные нарушения метаболизма липидов, наряду с артериальной гипертензией (АГ), нарушениями почечной функции является важнейшим фактором, приводящим к развитию ишемических сосудистых катастроф [3]. Механизмы взаимодействия АГ и дислипидемии суммируют патологические эффекты на сердечно-сосудистую систему, что дает аддитивный эффект, приводящий к заметному увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мультипликативном направлении. Также отмечается, что наличие одного состояния может способствовать развитию другого; АГ и дислипидемия могут также взаимодействовать синергически, повышая риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Причем риск ССЗ, связанных с сопутствующей АГ и дислипидемией, является более мультипликативным, чем сумма отдельных факторов риска (ФР) [4]. АГ и дислипидемия, часто сосуществуя, связаны между собой общими мишенями, патофизиологическими путями развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений. Атеросклероз и АГ имеют общий объект повреждения – артериальную стенку. Здесь пересекаются «интересы» их механизмов развития, и этим объясняется, почему при этих состояниях работает стратегия коррекции факторов, по-

вреждающих их общую мишень. Поэтому в 1988 г. впервые использован термин «дислипидемическая гипертензия» (ДГ) в контексте семейной ДГ, который предложен как генетический синдром, обнаруженный примерно у 12% пациентов с эссенциальной гипертензией и у 48% гипертонических синдромов, однако несемейные формы ДГ встречаются чаще, чем семейные. Риск ССЗ, связанных с сопутствующей АГ и дислипидемией, является более мультипликативным, чем сумма отдельных ФР [5, 6].

В большинстве, но не во всех наблюдательных исследованиях существует прямая связь между уровнем холестерина (ХС) и повышенным риском ИИ [7]. Однако отношение липидов к ИИ варьирует в зависимости от подтипа инсульта, причем наиболее выражены ассоциации для атеросклеротических подтипов. И наоборот, существует повышенный риск внутримозгового кровоизлияния при низких уровнях ХС и есть доказательства того, что заболевание мелких сосудов может иметь сходный профиль обратной связи с уровнями липидов. Эта связь также зависит от конкретного рассматриваемого липидного компонента, причем наиболее сильными являются данные по общему ХС и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [8]. Кроме того, также выявлена связь между более низкими уровнями ХС в крови и повышенным риском геморрагического инсульта (ГИ). Недавний метаанализ 23 исследований показал обратную зависимость «доза–эффект» между общим ХС и ГИ (отношение шансов – ОШ 0,85 на 1 ммоль/л прироста, 95% доверительный интервал – ДИ 0,80–0,91) [9]. Механизм этой ассоциации остается пока неясным. Исследования показали низкий уровень ХС ЛПНП в сыворотке у пациентов с заболеваниями печени [10] и гематологическими злокачественными новообразованиями [11], которые имеют более высокий риск внутримозгового кровоизлияния. В целом эпидемиологические исследования предполагают конкурирующий риск инсульта, связанный с уровнем общего ХС в общей популяции; высокий уровень общего ХС связан с более высоким риском ИИ, тогда как его более низкие уровни связаны с более высоким риском кровоизлияния в мозг. Однако имеющиеся данные не позволяют определить приемлемый порог ХС в отношении этих конкурирующих рисков как у мужчин, так и у женщин. Систематический обзор 10 проспективных исследований обнаружил снижение риска ИИ от 11 до 15% на каждые 10 мг/дл увеличения ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [12]. Поскольку исследования связи между ХС ЛПВП и инсультом дали неоднозначные результаты, а недавние научные данные не показали полезный эффект от препаратов, повышающих ЛПВП, при риске ИИ, некоторые исследователи предполагают, что связь между ХС ЛПВП и цереброваскулярными заболеваниями является функцией субфракций ХС ЛПВП, а не общего ХС ЛПВП. По литературным данным, ХС ЛПВП имеет две основные субфракции: более крупный, менее плотный ЛПВП (HDL2) и более мелкий, но более плотный ХС ЛПВП (HDL3). Эти субфракции отличаются по биологической активности, биохимическим свойствам и сосудистому метаболизму. HDL3 в большей степени, чем HDL2, ингибирует окисление ЛПНП и защищает от атеросклероза, воздействуя на эндотелий сосудов. Так, в исследовании NOMAS показано различное влияние субфракций ЛПВП на риск поражения сонной артерии; обнаружена прямая связь между HDL2 и толщиной бляшки, а также обратная связь между HDL3 и площадью атеросклеротической бляшки [13]. Частицы ЛПВП малого и среднего размера связаны с уменьшенным риском ИИ, в частности лакунарных инфарктов, и внутримозговых кровоизлияний, тогда как уровень HDL2 не был связан с риском инсульта [14].

Эпидемиологические исследования, оценивающие триглицериды и ИИ, показали смешанные результаты вследствие использования различных уровней как натошак, так

и не натошак. Кроме того, при метаанализе 64 исследований, где выявлена связь между более высокими уровнями триглицеридов и относительным риском инсульта (относительный риск 1,05, 95% ДИ 1,03–1,07) на каждые 10 мг/дл увеличения базового уровня триглицеридов, статус натошак или не натошак указан не был [15]. Исследования также показали, что уровни триглицеридов обратно связаны с риском ГИ [16]. Содержание липопротеина (а) – ЛП(а) в плазме зависит от генетических факторов, с существенными различиями между этническими группами, причем уровни являются самыми высокими среди афроамериканцев [17]. Изучение взаимосвязи между ЛП(а) и риском ИИ дало смешанные результаты. В исследовании «случай–контроль», в котором приняли участие 15 тыс. здоровых, преимущественно белых врачей среднего возраста, уровни ЛП(а) оказались не связаны с риском инсульта [18]. В европейской когорте уровни ЛП(а) в плазме также не связаны с ИИ [19]. При анализе полученных результатов исследования ARIC уровни ЛП(а)  $\geq 30$  мг/мл связаны с повышенным риском ИИ у чернокожих и белых женщин, но не у белых мужчин [20]. В исследовании «случай–контроль» NOMAS уровни ЛП(а)  $\geq 30$  мг/дл в начале исследования связаны с повышенным риском ИИ. Эта связь более выражена среди мужчин и чернокожих [21]. Следовательно, влияние ЛП(а) может зависеть от расово-этнических и других демографических факторов, что диктует необходимость проведения дополнительных исследований.

Хотя дислипидемия является ФР коронарной болезни сердца (КБС), большинство исследований не выявило связи между дислипидемией и эмболическим инсультом [22]. Гиперинтенсивность белого вещества, или лейкоареоз, ассоциируется с ФР инсульта, так же как и возраст, АГ и курение [23]. Поскольку гиперинтенсивность белого вещества, церебральные микрокровоизлияния и глубокие внутримозговые кровоизлияния часто рассматриваются как различные проявления заболевания мелких сосудов, выявление взаимосвязи между липидами и каждым из этих подтипов патологии мелких сосудов, гиперинтенсивностью белого вещества и церебральными микрокровоизлияниями может помочь объяснить связь липидов с заболеванием мелких сосудов. Исследования показали обратную зависимость между дислипидемией и гиперинтенсивностью белого вещества [24], а также церебральными микрокровоизлияниями [25], предоставляя доказательства того, что более низкие уровни липидов могут нарушать структуру или функцию небольших сосудов. Приведенные выше доказательства обратной связи между заболеванием мелких сосудов и гиперлипидемией можно отнести к той роли, которую ХС играет в архитектуре и целостности нормального эндотелия мелких сосудов. Таким образом, низкие уровни липидов могут нарушать целостность эндотелия или эндотелиальные репаративные процессы, вызывая «утечку» или закупорку мелких сосудов. Точный механизм остается неопределенным, и поэтому необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше охарактеризовать механизм этой ассоциации. У пациентов с ИИ должен быть выполнен сывороточный липидный профиль, включая общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и триглицериды [26]. С другой стороны, учитывая нехватку доказательств, рутинное тестирование на другие липидные компоненты, такие как ЛП(а) и субфракции ЛПВП, не рекомендуется. Время измерения липидов после инсульта может быть менее важным, чем после инфаркта миокарда (ИМ), так как существуют доказательства того, что уровни липидов после инсульта не снижаются так же заметно, как после ИМ [27].

Как отмечалось выше, ассоциации сосудистых событий с триглицеридами были еще более выраженными в состоянии не натошак. Следовательно, хотя липидный профиль предпочтительно измеряется натошак, он, вероятно, может быть проверен даже в состоянии без голодания [28] и в

любое время после инсульта и должен включать, по меньшей мере, уровни общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества атеросклероза (EAS) 2019 г. подчеркивается, что дислипидемия может играть переменную роль в патогенезе инсульта в соответствии с конкретной этиологией. Связь между дислипидемией и атеротромботическими событиями, включая ИИ и ТИА, хорошо известна, в то время как связь дислипидемии с другими типами инсульта является неопределенной. Несмотря на это, сопутствующий контроль над другими этиологическими факторами, такими как АГ, имеет первостепенное значение. После перенесенного ИИ или ТИА пациенты подвергаются риску не только рецидивирующих цереброваскулярных событий, но также других серьезных сердечно-сосудистых событий (ССС), включая ИМ. Вторичная профилактическая терапия статинами снижает риск рецидивов инсульта (на 12% на 1 ммоль/л снижения уровня ХС ЛПНП), ИМ и сосудистой смерти [29, 30]. Объединенный анализ данных пациентов со стенозом сонной артерии с предшествующей терапией статинами при ТИА сопровождался снижением риска рецидивирующего раннего инсульта, что позволяет как можно раньше начать прием статинов после инсульта [31]. Статиновая терапия может привести к небольшому увеличению риска ГИ, но данные об этом риске недостоверны [32]. ESC и EAS рекомендуют как снижение уровня ХС ЛПНП на 50% от исходного уровня, так и абсолютную цель лечения – ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл) для пациентов с очень высоким риском, в том числе пациентов, перенесших ИИ. Для пациентов с высоким риском рекомендуется снижение уровня ХС ЛПНП  $\geq 50\%$  и целевой уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) [33].

Для достижения поставленных целей следует назначать статины до максимально переносимой дозы. Терапия статинами при профилактике инсульта показала, что в дополнение к их сердечно-сосудистым преимуществам ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы продемонстрировали эффективность в снижении риска инсульта. В исследованиях по профилактике инсульта использование статинов сопровождалось снижением риска развития инсульта в пределах 11–40%. В исследовании HPS при приеме симвастатина в дозе 40 мг/сут по сравнению с плацебо отмечено снижение риска инсульта на 25% без увеличения риска ГИ [34] у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями без наличия в анамнезе КБС. Более агрессивное лечение связано с дальнейшим снижением риска.

В исследовании TNT назначение аторвастатина в дозе 80 мг в день ассоциировалось со снижением риска развития инсульта на 25% по сравнению с аторвастатином в дозе 10 мг в день, что коррелировало со снижением уровня ХС ЛПНП. Кроме того, метаанализ терапии дислипидемии и инсульта показал, что при каждом снижении уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л наблюдалось снижение относительного риска ИИ приблизительно на 20% [29, 34, 35].

Прямые доказательства профилактики статинами вторичного инсульта путем агрессивного снижения уровня ХС представлены в исследовании SPARCL. Исследователями рандомизирован 4731 пациент с инсультом или ТИА и исходным уровнем ХС ЛПНП 100–190 мг/дл до назначения аторвастатина 80 мг по сравнению с плацебо начиная с 1–6 мес после цереброваскулярного события (причем риск рецидива инсульта со временем падает, особенно у пациентов с атеросклерозом крупных артерий) [36], хотя важным моментом является тот факт, что для острого ИИ с внезапной окклюзией большого сосуда характерна потеря около 1,8 млн нейронов в минуту [37]. В течение медианного периода наблюдения (5 лет) аторвастатин ассоциировался с абсолютным снижением повторного риска развития инсульта приблизительно на 2% (13,1% против 11,2%) с относительным снижением риска на 16% [36]. Преимущества статинов

в снижении риска были одинаковыми для всех подтипов инсульта, а это означает, что все пациенты с ИИ, независимо от подтипа, должны получать терапию статинами.

Однако современные клинические руководства профессиональных обществ отражают несколько более консервативный подход, рекомендуя терапию статинами с интенсивными липидснижающими эффектами (т.е. снижением уровня ХС ЛПНП на  $\geq 50\%$ ) для пациентов с ИИ или ТИА предположительно атеросклеротического происхождения [26]. В руководствах рекомендовано лечение пациентов, перенесших инсульт, с уровнем ХС ЛПНП < 100 мг/дл, однако это даже ниже, чем критерии для включения в SPARCL, что отражает признание того факта, что пациенты с инсультом имеют такой же высокий риск развития ССЗ в будущем, как и пациенты с другими формами атеросклеротического заболевания, и применение статинов должно основываться на общем риске, а не только на уровне липидов [38]. В текущих исследованиях рассматривается роль терапии статинами, проводимой сразу после инсульта, не только для снижения уровня липидов и предотвращения повторного инсульта, но также для облегчения церебрального повреждения, связанного с самим инсультом [39].

Благоприятный плейотропный эффект статинов может быть обусловлен механизмами, отличными от воздействия на метаболизм ХС в печени. Механизм плейотропных эффектов статинов объясняют блокадой 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А-редуктазы печени. Считается, что этот механизм включает регулирование процессов пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза клеток, экспрессии эндотелиальной NO-оксидазы. В клинических исследованиях на фоне лечения статинами наблюдались снижение уровня С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов, увеличение концентрации антиоксидантов. Эти и другие потенциальные механизмы включают ингибирование каскада воспаления, антиоксидантные эффекты, активацию синтеза оксида азота с последующим увеличением мозгового кровотока, стабилизацию бляшек и модулирование коагуляции и функции тромбоцитов. Эти механизмы не только профилируют инсульт, но также могут способствовать улучшению функциональных результатов при ОНМК. В последних руководствах Американской кардиологической ассоциации и Американской ассоциации инсульта рекомендована высокоинтенсивная терапия статинами у пациентов с ИИ, предположительно связанным с атеросклерозом, независимо от уровня ЛПНП. Высокоинтенсивная терапия статинами определяется как терапия, достаточная для снижения ХС ЛПНП как минимум на 50%; конкретные целевые значения больше не предоставляются. В руководствах далее рекомендуется, чтобы применение терапии статинами у пациентов с неатеросклеротическими механизмами было основано на их общем сердечно-сосудистом риске и сопутствующих состояниях [24]. Это также основано на рекомендациях Американского колледжа кардиологов/Американской кардиологической ассоциации, в которых от определения уровня ЛПНП зависит интенсивность терапии статинами [26]. Согласно этим рекомендациям, статиновую терапию рекомендуют пациентам:

- 1) с клиническим атеросклеротическим ССЗ (атеросклеротический инсульт или ТИА и КБС);
- 2) ХС ЛПНП  $\geq 190$  мг/дл;
- 3) возраст 40–75 лет, сахарный диабет (СД) и ХС ЛПНП 70–189 мг/дл;
- 4) ХС ЛПНП 70–189 мг/дл без СД и предполагаемый 10-летний риск атеросклеротического ССЗ  $\geq 7,5\%$  [26].

Высокоинтенсивная терапия статинами рекомендована для пациентов в возрасте  $\leq 75$  лет, с низким риском возникновения осложнений статинами, с атеросклеротическим ССЗ, ХС ЛПНП  $\geq 190$  мг/дл или СД и 10-летним риском атеросклеротических ССЗ  $\geq 7,5\%$ . Для других групп рекоменду-

ется терапия статинами умеренной интенсивности (т.е. снижение уровня ХС ЛПНП на 30–50%).

Однако с увеличением данных об эффективности статинов выявляется ряд проблем и ограничений их использования. Так, у 1/3 пациентов с исходно высокими значениями ХС ЛПНП не удается достичь целевых значений уровня ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимых дозировок статинов. У ряда пациентов с увеличением дозировок статинов повышается риск развития побочных эффектов статинотерапии (миопатия, диабетогенное действие, гепатотропные эффекты). Некоторые пациенты не могут достичь целей лечения даже после максимальных доз статинов и соблюдения образа жизни или нетерпимы к режимам с высокими дозами, как рекомендовано в клинических руководствах в соответствии с профилем риска пациентов. В ситуациях, когда пациент принимает максимальную или максимально переносимую дозу статина и не может достичь целей лечения, будет полезным добавление дополнительного агента, снижающего уровень ХС ЛПНП [40].

Однозначный ответ на вопрос о преимуществе нестатинных липидоснижающих агентов для первичной или вторичной профилактики инсульта не получен. Так, хотя ниацин повышает уровень ЛПВП, его польза в снижении риска цереброваскулярных событий остается неопределенной. Метаанализ 11 исследований (n=9959) показал отсутствие связи между использованием ниацина и риском развития инсульта (ОШ 0,88, 95% ДИ 0,50–1,54) [41]. Производные фибриновой кислоты также могут быть использованы для снижения уровня триглицеридов и повышения уровня ХЛ ЛПВП, но их эффективность в снижении частоты инсультов остается неопределенной. В исследовании VA-HIT среди мужчин с КБС и низким уровнем ХС ЛПВП бензофибрат снижал риск инсульта на 31% ( $p=0,036$ ) [42]. Однако проведенный позже метаанализ, включавший 18 испытаний и более чем 45 тыс. пациентов, не представил доказательств того, что фибраты снижают риск инсульта (снижение риска 3%, ДИ -16–9%) [43].

С 1987 г., когда впервые одобрено применение статинов, не было показано, что при добавлении к фоновой терапии статинами нестатинной липидомодифицирующей терапии улучшаются сердечно-сосудистые исходы [44]. Однако все изменилось в 2015 г., когда двойное слепое рандомизированное клиническое исследование IMPROVE-IT предоставило данные, что эзетимиб при добавлении к фоновой терапии симвастатином у больных с начальным острым коронарным синдромом (ОКС) снижает сердечно-сосудистые события (ССС) по сравнению с плацебо. Эзетимиб является гиполипидемическим препаратом, который ингибирует всасывание кишечного ХС, связываясь с белком Ниманна–Пика С1-like 1 (NPC1L1), транспортером ХС [45, 46]. Ингибитор абсорбции ХС эзетимиб является одним из нестатинных препаратов, который дополнительно снижает риск атеросклеротических ССЗ при добавлении к статину, что приводит к умеренному снижению уровня ХС ЛПНП примерно на 20%, а аполипопротеин В – на 11–16% [47]. В клинических исследованиях эзетимиб в качестве монотерапии снижает уровень ХС ЛПНП у пациентов с гиперлипидемией на 15–22%. Комбинированная терапия статинами обеспечивает постепенное снижение уровня ХС ЛПНП на 15–20%, что приводит к общему снижению ХС ЛПНП на 34–61% [40].

При проведении исследования IMPROVE-IT обследованы 18 144 пациента с ОКС в течение 10 дней до рандомизации. Пациенты рандомизированы на две подгруппы («симвастатин + эзетимиб» и «симвастатин монотерапия») и наблюдались в среднем в течение 6 лет. Исследование разработано для изучения влияния эзетимиба на клинические исходы (первичным исходом был комбинированный исход фатальных и нефатальных ССС), а не на суррогатные исходы (такие как снижение уровня ХС ЛПНП). Оценены частота и предикторы инсульта после ОКС. Кроме того, изучена эффективность эзетимиба по

верх симвастатина для предупреждения инсульта и других ССС, особенно у пациентов с предшествующим инсультом в анамнезе. Из 18 144 пациентов, перенесших ОКС, 3,5% испытали по крайней мере один инсульт во время медианного наблюдения в течение 6 лет. В результате исследования выявлено, что наличие в анамнезе предшествующего инсульта как независимый предиктор рецидивирующего ОНМК более чем в 3 раза повышает риск инсульта [48]. Другими независимыми предикторами инсульта были: возраст  $\geq 75$  лет, фибрилляция предсердий, предшествующий ИМ, нарушение функции почек и сердечная недостаточность. Фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность и АГ в анамнезе являлись предикторами развития ГИ во время наблюдения. Наблюдалось незначительное большее количество ГИ в группе «эзетимиб + симвастатин» по сравнению с группой «симвастатин монотерапия» ( $p=0,11$ ) [49].

Оценивая общее количество событий, включая первый и все повторяющиеся инсульты, комбинированное использование эзетимиба и симвастатина снижало развитие инсульта любой этиологии (ОШ 0,83, 95% ДИ 0,70–0,98;  $p=0,029$ ) и ИИ (ОШ 0,76, 95% ДИ 0,63–0,91;  $p=0,003$ ). Пациенты, перенесшие инсульт до рандомизации, имели более высокий риск рецидива и продемонстрировали снижение абсолютного риска на 8,6% для инсульта любой этиологии (10,2% против 18,8%; количество, необходимое для лечения, – 12; ОШ 0,60, 95% ДИ 0,38–0,95;  $p=0,030$ ) и 7,6% для ИИ (8,7% против 16,3%; количество, необходимое для лечения, – 13; ОШ 0,52, 95% ДИ 0,31–0,86;  $p=0,011$ ) при добавлении эзетимиба к симвастатину. Частота заранее определенных побочных эффектов со стороны мышц, желчного пузыря, печени и развития рака была одинаковой в обеих группах. Из результатов исследования IMPROVE-IT можно сделать вывод, что снижение риска с помощью эзетимиба определяется в большей степени уровнем общего сердечно-сосудистого риска, чем степенью дислипидемии. Клиническое преимущество эзетимиба сопровождалось более низкими уровнями ХС ЛПНП по сравнению с плацебо (в среднем 1,4 ммоль/л против 1,8 ммоль/л), как и следовало ожидать от действия эзетимиба как ингибитора абсорбции ХС. Однако идентификация пациентов, получавших эзетимиб, была бы улучшена, если бы оценка риска включала базовые уровни ХС ЛПНП или, возможно, плазменные маркеры абсорбции ХС [50].

Данные эффективности комбинированного применения розувастатина и эзетимиба получены по результатам 8-недельного двойного слепого многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования I-ROSETTE Study (Ildong ROSuvastatin & ezETimibe для гиперхолестеринемии), проведенного в 20 больницах Республики Корея. Случайным образом 396 пациентам с гиперхолестеринемией назначали прием эзетимиба 10 мг/розувастатина 20 мг, эзетимиба 10 мг/розувастатина 10 мг, эзетимиба 10 мг/розувастатина 5 мг, розувастатина 20 мг, розувастатина 10 мг или розувастатина 5 мг в соотношении 1:1:1. Первичной конечной точкой была разница в среднем процентном изменении исходного уровня ЛПНП после 8 нед лечения между группами, получавшими эзетимиб/розувастатин и розувастатин. В течение 8-недельного периода лечения сравнивали 6 схем лечения (монотерапия розувастатином в дозе 5, 10 и 20 мг в сравнении с режимами с одинаковыми дозами, добавлением розувастатина в дозе 10 мг эзетимиба). Процентное изменение исходного уровня в скорректированном среднем уровне ЛПНП после 8 нед лечения составило -57,0% (2,1%) и -44,4% (2,1%) в группах эзетимиба с розувастатином и розувастатина соответственно ( $p<0,001$ ). Эффективность снижения ЛПНП в каждой комбинации эзетимиба с розувастатином выше, чем при изолированном назначении соответствующих доз розувастатина [51].

В Кокрановском обзоре данных 26 исследований с участием 23 499 участников оценены эффекты эзетимиба в сочетании с другими гиполипидемическими средствами по сравнению

с эффектами изолированного назначения гиполипидемических средств для лечения ССЗ. Эзетимиб совместно со статинами умеренно снижает риск комбинированных исходов (смерть от ССЗ, инфаркта или инсульта). Однако добавление эзетимиба к статинам или фенофибрату практически не влияет на смерть от любой причины. Эзетимиб со статинами может снизить потребность в коронарной реваскуляризации. Важное значение имеет возможность гиполипидемической терапии у гепатокомпрометированных пациентов, поэтому нами сделан обзор литературы по липидснижающей стратегии, в том числе с использованием эзетимиба, а также его комбинации с другими гиполипидемическими средствами, ее влиянию на атерогенную дислипидемию, гликемический профиль и морфологические изменения при неалкогольной жировой болезни печени [52]. Добавление эзетимиба к статинам или фенофибрату может дополнительно снизить уровень липидов крови, в том числе ХС ЛПНП, общего ХС и триглицеридов, и, вероятно, повысить уровень ХС ЛПВП. Ни одно из включенных исследований не сообщало о качестве жизни, связанном со здоровьем. Существует недостаточное доказательство, подтверждающих использование монотерапии эзетимибом для профилактики, и эта тема требует дальнейшего изучения [53].

Добавление ингибитора протеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) рекомендуется пациентам с очень высоким риском, которые не достигают целей лечения при максимально переносимой дозе статина и эзетимиба. PCSK9 представляет собой печеночную протеазу, которая разрушает печеночные рецепторы ЛПНП, приводя к повышению уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови. Ингибиторы моноклональных антител к PCSK9 являются новыми парентерально вводимыми гиполипидемическими средствами, которые, как показано, снижают ХС ЛПНП на 60–70% при добавлении к терапии статинами [54]. Метаанализ 24 рандомизированных исследований, включающих более 10 тыс. человек, принимавших ингибиторы PCSK9, выявил значительное снижение смертности от всех причин (ОШ 0,45, 95% ДИ 0,23–0,86), в том числе ИМ (ОШ 0,49, ДИ 0,26–0,93) [55]. Кроме того, III фаза исследования показала, что алирокумаб, один из ингибиторов PCSK9, связан со снижением ЛПНП на 62%, что привело к снижению риска основных ССС на 48%. Тем не менее не было значимой разницы в риске развития инсульта между группами лечения и контроля (0,6% против 0,3%,  $p=0,35$ ), хотя позитивная тенденция все же отмечалась. У пациентов, получавших алирокумаб, чаще возникали некоторые побочные эффекты, в том числе миалгии, реакции в месте инъекции, офтальмологические и нейрокогнитивные события (включая ухудшение памяти и спутанность сознания) [56]. Механизмы когнитивных изменений неопределенны, но могут отражать изменения в целостности белого вещества в условиях крайне низких уровней ЛПНП.

Эволюкумаб — это моноклональное антитело, ингибирующее PCSK9, которое, как показано в рандомизированном открытом исследовании ( $n=4465$ ), превосходит стандартное лечение (70% которого включало терапию статинами) в снижении ССС по сравнению со средним периодом наблюдения 11,1 мес (ОШ 0,47, 95% ДИ 0,28–0,78) с аналогичным общим профилем серьезных неблагоприятных событий (7,5% в каждой группе). Однако у большего числа пациентов, принимавших эволюкумаб, наблюдался нейрокогнитивный дефицит (0,9% против 0,3%) [57]. Эти моноклональные антитела в настоящее время одобрены Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств США, но их применение может быть затруднено необходимостью инъекций. Таким образом, необходимо проведение рандомизированных клинических исследований, чтобы доказать безопасность и эффективность эволюкумаба, а также других ингибиторов PCSK9 в качестве дополнительного гиполипидемического средства у пациентов, получающих статины при повышенном уровне ЛПНП, для первичной и вто-

ричной профилактики инсульта, особенно в свете возможных нейрокогнитивных эффектов.

## Заключение

Подводя итог, можно констатировать, что комбинированная гиполипидемическая терапия имеет свои преимущества, снижая риск цереброваскулярных осложнений и улучшая общий прогноз. Однако вопрос широкого применения комбинированной гиполипидемической терапии при атеросклеротических и цереброваскулярных заболеваниях все еще остается открытым, в связи с чем требуются целенаправленные рандомизированные клинические исследования, где должны быть продемонстрированы безопасность и эффективность комбинированной гиполипидемической терапии.

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

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## Литература/References

1. Дюжева Е.В. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди населения разных стран. Современные проблемы науки и образования. 2017; 5. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26898> [Dyuzheva E.V. The prevalence of risk factors for cardiovascular disease among the population of different countries. Modern problems of science and education. 2017; 5. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26898> (in Russian).]
2. Здоровье населения и деятельность организаций здравоохранения КР за 2018 год. Республиканский медико-информационный центр МЗ КР. Бишкек, 2018. [Health of the population and the activities of healthcare organizations of the Kyrgyz Republic in 2018. Republican Medical Information Center of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. Bishkek, 2018 (in Russian).]
3. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Сабиров И.С. и др. Хроническая болезнь почек и цереброваскулярная патология. Дневник Казанской медицинской школы. 2017; 3: 75–80. [Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Sabirov I.S. et al. Chronic kidney disease and cerebrovascular pathology. Diary of the Kazan Medical School. 2017; 3: 75–80 (in Russian).]
4. Ariyanti R, Besral B. Dyslipidemia associated with hypertension increases the risks for coronary heart disease: a case-control study in Harapan Kita Hospital, National Cardiovascular Center, Jakarta. J Lipids 2019; 2019: 2517013. DOI: 10.1155/2019/2517013
5. Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN et al. Familial dyslipidemic hypertension: Evidence from 58 Utah families for a syndrome present in approximately 12% of patients with essential hypertension. JAMA 1988; 259: 3579–86. DOI: 10.1001/jama.259.24.3579
6. Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Дислипидемическая гипертензия: возможности комбинации статинов и эзетимиба (обзор литературы). Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2020; 20(5): 59–69. [Sabirov I.S., Murkamilov I.T., Fomin V.V. Dyslipidemic hypertension: the possibilities of combining statins and ezetimibe (literature review). Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University. 2020; 20(5): 59–69 (in Russian).]
7. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Stroke 2003; 34: 623–31. DOI: 10.1161/01.STR.0000057812.51734.FF
8. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. Взаимосвязь гипертриглицеридемии и типов ремоделирования левого желудочка у больных хронической болезнью почек. Терапевтический архив. 2019; 91 (6): 93–9. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000047 [Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V. et al. Interrelation of hypertriglyceridemia and types of left ventricular remodeling in patients with chronic kidney disease. Therapeutic Archive. 2019; 91 (6): 93–9. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000047 (in Russian).]
9. Wang X, Dong Y, Qi X et al. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: A systematic review and meta-analysis. Stroke 2013; 44: 1833–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001326
10. Chrostek L, Supronowicz L, Panasiuk A et al. The effect of the severity of liver cirrhosis on the level of lipids and lipoproteins. Clin Exp Med 2014; 14: 417–21. DOI: 10.1007/s10238-013-0262-5
11. Shor R, Wainstein J, Oz D et al. Low serum LDL cholesterol levels and the risk of fever, sepsis, and malignancy. Ann Clin Lab Sci 2007; 37: 343–8.
12. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: A systematic review. Atherosclerosis 2008; 196: 489–96. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.033
13. Tozzo E, Gardener H, Hudson BI et al. High-density lipoprotein subfractions and carotid plaque: The Northern Manhattan Study. Atherosclerosis 2014; 237: 163–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.002
14. Chei CL, Yamagishi K, Kitamura A et al. High-density lipoprotein subclasses and risk of stroke and its subtypes in Japanese population: The Circulatory Risk in Communities Study. Stroke 2013; 44: 327–33. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.002
15. Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ et al. Association between change in plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: Systematic review and meta-regression analysis. Atherosclerosis 2010; 212: 9–15. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.011
16. Wiederbink RG, Poels MM, Vernooij MW et al. Serum lipid levels and the risk of intracerebral hemorrhage: The Rotterdam Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011; 31: 2982–9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.234948
17. Schreiner PJ, Heiss G, Tyroler HA et al. Race and gender differences in the association of Lp(a) with carotid artery wall thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16: 471–8. DOI: 10.1161/01.atv.16.3.471

18. Ridker PM, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of lipoprotein(a) and the risk of future stroke. *JAMA* 1995; 273: 1269–73.
19. Gurdasani D, Sjouke B, Tsimikas S et al. Lipoprotein(a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: The EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 3058–65. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.255521
20. Ohira T, Schreiner PJ, Morrisett JD et al. Lipoprotein(a) and incident ischemic stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 2006; 37: 1407–12. DOI: 10.1161/01.STR.0000222666.21482.b6
21. Boden-Albala B, Kargman DE, Lin IF et al. Increased stroke risk and lipoprotein(a) in a multiethnic community: The Northern Manhattan Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30: 237–43. DOI: 10.1159/000319065
22. Cui R, Iso H, Yamagishi K et al. High serum total cholesterol levels is a risk factor of ischemic stroke for general Japanese population: The JPHC study. *Atherosclerosis* 2012; 221: 565–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.013
23. Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A et al. Stroke Risk Profile Predicts White Matter Hyperintensity Volume: The Framingham Study. *Stroke* 2004; 35: 1857–61. DOI: 10.1161/01.STR.0000135226.53499.85
24. Jimenez-Conde J, Biffi A, Rahman R et al. Hyperlipidemia and reduced white matter hyperintensity volume in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2010; 41: 437–42. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.563502
25. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: The Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2008; 70: 1208–14. DOI: 10.1212/01.wnl.0000307750.41970.d9
26. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024
27. Kargman DE, Tuck C, Berglund L et al. Lipid and lipoprotein levels remain stable in acute ischemic stroke: The Northern Manhattan Stroke Study. *Atherosclerosis* 1998; 139: 391–9. DOI: 10.1016/S0021-9150(98)00085-9
28. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889–934. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.002
29. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: Review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *The Lancet. Neurology* 2009; 8: 453–63. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70058-4
30. Муркамилов И., Айтбаев К., Фомин В. и др. Торможение прогрессирования почечной дисфункции и цереброваскулярных событий: возможности Аторвастатина. Фарматека. 2017; 348 (15): 74–82. [Murkamilov I., Aitbaev K., Fomin V. et al. Inhibition of the progression of renal dysfunction and cerebrovascular events: possibilities of Atorvastatin. *Farmateka*. 2017; 348 (15): 74–82. (in Russian).]
31. Flint AC, Conell C, Ren X et al. Statin adherence is associated with reduced recurrent stroke risk in patients with or without atrial fibrillation. *Stroke* 2017; 48: 1788–94. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017343
32. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43: 2149–56. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.655894
33. François M, Colin B, Alberico LC et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020; 41 (1): 111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
34. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360 (9326): 7–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3
35. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
36. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–59. DOI: 10.1056/NEJMoa061894
37. Bx GJ, Fraser JF, Mack WJ et al. Pennypacker. Uncovering the Rosetta Stone: Report from the First Annual Conference on Key Elements in Translating Stroke Therapeutics from Pre-Clinical to Clinical. *Transl Stroke Res* 2018; 9 (3): 258–66. DOI: 10.1007/s12975-018-0628-9
38. Lackland DT, Elkind MS, D'Agostino R et al. Inclusion of stroke in cardiovascular risk prediction instruments: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43: 1998–2027. DOI: 10.1161/STR.0b013e31825bcdac
39. Elkind MS, Sacco RL, MacArthur RB et al. The neuroprotection with statin therapy for acute recovery trial (neustart): An adaptive design phase i dose-escalation study of high-dose lovastatin in acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2008; 3: 210–8. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2008.00200.x
40. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
41. Lavigne PM, Karas RH. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: A systematic review and meta-regression. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 440–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.10.030
42. Bloomfield Rubins H, Davenport J, Babikian V et al. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: The veterans affairs HDL intervention trial (va-hit). *Circulation* 2001; 103: 2828–33. DOI: 10.1161/01.cir.103.23.2828
43. Jun M, Foote C, Lv J et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1875–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60656-3
44. Сабиров И.С. Вторичная профилактика при хроническом коронарном синдроме: акцент на высокоинтенсивную гиполипидемическую терапию. *The Scientific Heritage*. 2020; 48 (2): 46–53. [Sabirov I.S. Secondary prevention of chronic coronary syndrome: emphasis on high-intensity lipid-lowering therapy. *The Scientific Heritage*. 2020; 48 (2): 46–53. (in Russian).]
45. Сусоков А.В. Место эзетимиба в лечении дислипидемий и атеросклероза. *Фарматека*. 2004; 91 (14): 73–84. [Susekov A.V. Place of ezetimibe in the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *Farmateka*. 2004; 91 (14): 73–84. (in Russian).]
46. Filippatos TD, Mikhailidis DP. Lipid-lowering drugs acting at the level of the gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 490–516. DOI: 10.2174/138161209787315738
47. Robinson JG. Nonstatins and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: role in non-familial hypercholesterolemia. *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 59 (2): 165–71. DOI: 10.1016/j.pcad.2016.07.009
48. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 911–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.070
49. Watanabe E, Yamaguchi J, Arashi H et al. Effects of statin versus the combination of ezetimibe plus statin on serum lipid absorption markers in patients with acute coronary syndrome. *J Lipids* 2015; 109158. DOI: 10.1155/2015/109158
50. Gregory G. Schwartz, Who Should Receive Ezetimibe? *J Am Coll Cardiol* 2017; 69 (8): 922–3. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.013
51. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC et al. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. *Clin Ther* 2018; 40 (2): 226–41.e4. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.12.018
52. Сабиров И.С. Практические аспекты применения эзетимиба при неалкогольной жировой болезни печени. *The Scientific Heritage*. 2020; 47 (2): 50–7. [Sabirov I.S. Practical aspects of ezetimibe use in non-alcoholic fatty liver disease. *The Scientific Heritage*. 2020; 47 (2): 50–7. (in Russian).]
53. Zhan S, Tang M, Liu F et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11: CD012502. DOI: 10.1002/14651858.CD012502.pub2
54. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, sar236553/regn727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2344–53. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.007
55. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163: 40–51. DOI: 10.7326/M14-2957
56. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–99. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031
57. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Сабиров Ибрагим Самиянович** – д-р мед. наук, проф., рук. каф. терапии №2 специальности «Лечебное дело» ГОУ ВПО «КРСУ им. Б.Н. Ельцина», чл. правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана. E-mail: sabirov\_is@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8387-5800

**Муркамилов Илхом Торобекович** – канд. мед. наук, нефролог, и. о. доц. каф. факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева, ГОУ ВПО «КРСУ им. Б.Н. Ельцина», председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана. E-mail: murkamilov.i@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8513-9279

**Фомин Виктор Викторович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. каф. факультетской терапии №1, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: fomin\_vic@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

**Юсупов Фуркат Абдулахатович** – д-р мед. наук, проф., рук. каф. неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского фак-та ОШГУ, чл. правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, глав. невролог Южного региона Кыргызстана. E-mail: furcat\_y@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0632-6653

**Ibragim S. Sabirov** – D. Sci. (Med.), Prof., Yelitsin Kyrgyz Russian Slavic University, Society of Chronic Kidney Disease Specialists of Kyrgyzstan. E-mail: sabirov\_is@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8387-5800

**Ilkhom T. Murkamilov** – Cand. Sci. (Med.), Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Yelitsin Kyrgyz Russian Slavic University, Society of Chronic Kidney Disease Specialists of Kyrgyzstan. E-mail: murkamilov.i@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8513-9279

**Viktor V. Fomin** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: fomin\_vic@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

**Furkat A. Yusupov** – D. Sci. (Med.), Prof., Osh State University, Society of Chronic Kidney Disease Specialists of Kyrgyzstan. E-mail: furcat\_y@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0632-6653

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.11.2020