DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-46-55

Современные тенденции в гиполипидемической терапии

Панахова Д. З., Мирзабекова К. Н.

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Панахова Диана Зейнуллаховна, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала, Россия. ORCID: 0000-0003-0719-8980

Мирзабекова Карина Низамовна, студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала, Россия. ORCID: 0009-0001-8034-3374

Несмотря на лечение статинами, пациенты с избыточным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов имеют довольно высокий риск развития осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС).

В течение последних десяти лет активно проводились исследования по разработке препаратов для лечения гиперлипидемии. Гиполипидемические препараты применяются для лечения пациентов с непереносимостью статинов, а также в случаях, когда больные переносят статины, однако в соответствии с рекомендациями не может быть достигнут необходимый уровень ХС ЛПНП. Инклизиран — небольшая интерферирующая рибонуклеиновая кислота, которая нацелена на пропротеинконвертазу субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9), проявляет эффекты, подобные воздействию моноклональных антител PCSK9. Бемпедоевая кислота является ингибитором фермента АТФ-цитратлиазы и на сегодняшний день становится перспективным методом лечения пациентов, имеющих в анамнезе непереносимость статинов. Пемафибрат, агонист альфа-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом, продемонстрировал отличное соотношение пользы и риска в клиническом исследовании фазы 2, тем не менее исследование фазы 3 было досрочно остановлено по причине его неэффективности, выявленной по данным позднего промежуточного анализа. Икозапент этила, этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты в высоких дозах благоприятно воздействует на состояние ССС.

На сегодняшний день данных об использовании новых препаратов для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний по-прежнему недостаточно. Для более быстрого внедрения в клиническую практику эти методы лечения должны демонстрировать безопасность и эффективность, а также рентабельность в рандомизированных исследованиях сердечно-сосудистых исходов.

Ключевые слова: моноклональные антитела к ингибиторам пропротеинконвертазы субтилизин-кексина типа 9, инклизиран, бемпедоевая кислота, пемафибрат, эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 30.06.2025
Принята: 15.08.2025

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел./Tel : +7 928-567-06-27. E-mail: panaxova92@mail.ru

Для цитирования: Панахова Д. З., Мирзабекова К. Н. Современные тенденции в гиполипидемической терапии. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2025. 13(47):46-58. DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-46-58

Modern trends in hypolipidemic therapy

Panakhova D. Z., Mirzabekova K. N.

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation.

AUTHORS

Diana Z. Panakhova, MD, PhD, assistant lecturer of the Department of Faculty Therapy, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-0719-8980

Karina N. Mirzabekova, 6th-year student of the medical faculty, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation. ORCID: 0009-0001-8034-3374

Despite treatment with statins, patients with excessive levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and triglycerides have a relatively high risk of developing complications from cardiovascular diseases (CVDs).

For the past ten years, research of various hypolipidemic medications has been in constant development. Hypolipidemic medication is applied for treatment of patients with statin intolerance or inability to reach the recommended LDL Cholesterol level.

Inklisiran is a small interfering ribonucleic acid, targeted at the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), exerts effects similar to monoclonal antibodies against PCSK9. Bempedoic acid, an ATP citrate lyase enzyme inhibitor, is nowadays considered a promising option of statin-intolerant patients' treatment. Pemafibrate, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha, had demonstrated an exceptional risk/benefit ratio during the phase 2 of the clinical trials, nevertheless, the phase 3 was terminated due to ineffectiveness shown by the late interim analysis. High doses of icosapent ethyl, the ethylic ester of eicosapentaenoic acid, has a beneficial effect on the cardiovascular system. For the time being, there still are not enough data on the use of novel medications for the primary prevention of CVDs. For faster integration into clinical practice, safety and effectiveness of these methods, as well as cost-efficiency, have to be demonstrated by the randomized study of cardiovascular outcomes.

Keywords: Monoclonal antibodies to proprotein convertase subtilisin/kexin 9, inklisiran, bempedoic acid, pemafibrate, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid.

Conflict of interests: None declared.

Received: 30.06.2025
Accepted: 15.08.2025

For citation: Panakhova D. Z., Mirzabekova K. N. Modern hypolipidemic pharmacotherapy trends. International Heart and Vascular Disease Journal. 2025. 13(47):46-58. DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-46-58

Список сокращений

ACLY — АТФ-цитратлиаза
апо — аполипопротеин
БК — бемпедоевая кислота
ВКТ — вторичная конечная точка
ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование
вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок
ГСГХС — гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия
ДГК — докозагексаеновая кислота
ДИ — доверительный интервал
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
ИЭ — икозапента этил
КАГ — коронароангиография
КТ-КАГ — компьютерно-томографическая коронароангиография
ЛБТ — липопротеиды, богатые триглицеридами
ОКС — острый коронарный синдром
ООА — общий объём атеромы
ОР — относительный риск
ПКТ — первичная конечная точка
ПОА — процентный объём атеромы
СГХС — семейная гиперхолестеринемия
СД — сахарный диабет

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-46-55

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТГ — триглицериды
ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС не-ЛПВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности
ФР — факторы риска
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЭПК — эйкозапентаеновая кислота
PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин-кексин типа 9
PPARα — альфа-рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом

Введение

Одной из главных причин смертности населения не только в России, но и во всем мире по-прежнему остаются заболевания сердечно-сосудистой системы [1]. Только за 2022 год в России сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) стали причиной смерти 831 557 человек. Число умерших от новообразований в 2022 году было почти в 3 раза меньше. Наибольшее количество смертей было связано с осложнениями ишемической болезни сердца (ИБС) (54,2 % умерших) и цереброваскулярными болезнями (29,9 % умерших). Известно, что в основе развития этих заболеваний зачастую лежит атеросклероз коронарных и церебральных артерий, обусловленный дислипидемией[1].

Цель гиполипидемической терапии — снижение риска развития атеросклеротических ССЗ, вызванных чаще всего повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Препаратами первой линии для лечения гиперхолестеринемии являются статины. У пациентов с высоким уровнем риска ССЗ, с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) или с сахарным диабетом (СД) 2 типа рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л и его снижение ≥50 % от исходного уровня [2]. Тем не менее, сохраняющийся риск ССЗ доказывает существование клинической потребности в разработке и внедрении препаратов, которые станут эффективно снижать уровень атерогенных частиц в плазме крови [3].

В литературе накоплено достаточно данных об эффективности новых липидоснижающих препаратов и их перспективах для применения в клинической практике. Настоящий обзор включает анализ новых средств гиполипидемической терапии, воздействующих на уровень ЛПНП и триглицеридов (ТГ) в крови.

[1] Federal state statistics service (Rosstat) «Demographic yearbook of Russia 2023». Russian (Федеральная служба государственной статистики (Росстат) «Демографический ежегодник России 2023») https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13207

Методология исследования

Материал для настоящей статьи собран из рецензируемых статей, опубликованных в PubMed, eLIBRARY.RU, КиберЛенинке и других исследовательских платформах за последние 10 лет. В этом временном интервале опубликованы основные клинические исследования по изучаемой проблеме. Использовались такие поисковые термины, как гиполипидемическая терапия, ингибиторы PCSK9, инклизиран, бемпедоевая кислота.

Исследования или статьи, которые не соответствовали стандартам качества были исключены.

Результаты исследования

Препараты, снижающие уровень ХС ЛПНП

Несколько клинических и генетических исследований продемонстрировали, что ЛПНП вызывают ССЗ, а снижение риска ССЗ зависит от снижения уровня ХС ЛПНП в крови [4].

Ингибирование пропротеинконвертазы субтилизин-кексин типа 9 моноклональными антителами

Пропротеинконвертаза субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9) — фермент печени, связывающийся с расположенными на мембране гепатоцитов рецепторами ХС ЛПНП и снижающий их экспрессию. В результате его действия уровень ХС ЛПНП в плазме повышается.

Эволокумаб и алирокумаб представляют собой моноклональные антитела, которые ингибируют этот фермент. Эти антитела снижают концентрацию PCSK9 в плазме крови, что приводит к повышенной экспрессии рецепторов ХС ЛПНП и, в свою очередь, к снижению уровня ХС ЛПНП в крови. Ингибиторы PCSK9 также снижают уровень ТГ и липопротеин (а) одновременно повышая уровень аполипопротеин А-I (апоА-I) [5].

Эволокумаб показан пациентам, имеющим гетерозиготную и гомозиготную СГХС, он может применяться в качестве монотерапии, а также в комбинации для терапии пациентов, уже получающих

статины, но не достигающих целевых уровней ХС ЛПНП. Данный препарат рекомендован также больным с непереносимостью статинов [6, 7]. У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией эволокумаб снижал уровень ХС ЛПНП в плазме крови на 31% [8]. Исследование по изучению сердечно-сосудистых исходов FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) подтвердило целесообразность применения эволокумаба при гиперлипидемии. В ходе данного исследования наблюдали за 27564 пациентами с уровнем в плазме крови ХС ЛПНП ≥1,8 ммоль/л или холестерина не липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛПВП) ≥2,6 ммоль/л, имевших атеросклеротические изменения различных бассейнов сосудов и параллельно проходивших лечение статинами и эзетимибом. По результатам этого исследования, при добавлении к терапии эвалокумаба, уровень ХС ЛПНП снизился на 59% с 2,4 ммоль/л до 0,78 ммоль/л, а риск ССЗ снижался на 15% (отношение риска (ОР) = 0,85; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,79–0,92, p <0,001) [9, 10].

В проспективном рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании EVOPACS определяли уровень ХС ЛПНП в сыворотке крови 308 пациентов, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) с повышенным уровнем ХС ЛПНП, получающих лечение статинами в течение как минимум 4 недель до госпитализации (≥1,8 ммоль/л при высокоинтенсивной терапии статинами; ≥2,3 ммоль/л при низко- или умеренно интенсивной терапии статинами; или ≥3,2 ммоль/л у пациентов, принимающих статины непостоянно), рандомизированных в соотношении 1:1 для получения терапии эволокумабом в дозе 420 мг подкожно или плацебо в стационаре и еще 4 недели после выписки из стационара (суммарно в течение 8 недель) в дополнение к терапии аторвастатином в дозе 40 мг. Средний уровень ХС ЛПНП снизился с 3,61 до 0,79 ммоль/л на 8-й неделе в группе эволокумаба и с 3,42 до 2,06 ммоль/л в группе плацебо; разница в среднем процентном изменении от исходного уровня составила ~ 40,7% (95% ДИ: 45,2–36,2%; p < 0,001). Уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л был достигнут на 8-й неделе у 95,7% пациентов в группе эволокумаба по сравнению с 37,6% в группе плацебо, что подтверждает целесообразность применения эволокумаба [11].

Преимущество препаратов, ингибирующих PCSK9, доказывают также результаты многоцентрового двойного слепого, плацебо-контролируемого, рандомизированного, клинического исследования GLAGOV [10]. В исследовании приняли участие 968 пациентов в возрасте от 18 лет и старше, у которых при коронарографии были обнаружены определённые клинические показания. В частности, у них был выявлен хотя бы один эпикардиальный коронарный стеноз, который перекрывал просвет сосуда на 20% и более. Кроме того, у этих пациентов имелся сосуд-мишень, который можно было визуализировать, и его обструкция не превышала 50%. Пациенты на момент начала исследования получали терапию статинами в стабильной дозе на протяжении не менее 4-х недель и имели уровень ХС ЛПНП 2,1 ммоль/л или выше или от 1,6 до 2,1 ммоль/л с одним основным или тремя дополнительными факторами риска (ФР) ССЗ. Основные ФР включали: некоронарогенное атеросклеротическое заболевание сосудов, инфаркт миокарда (ИМ) или госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии в течение предыдущих 2-х лет, а также СД 2 типа. К дополнительным ФР относили: курение, гипертонию, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), семейный анамнез ранней ИБС, уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) 0,2 ммоль/л или выше или возраст 50 лет и старше для мужчин и 55 лет и старше для женщин. Исследуемые пациенты были рандомизированы для ежемесячного получения эволокумаба в дозе 420 мг (484 пациента) или плацебо (484 пациента) путем подкожной инъекции в течение 76 недель в дополнение к статинам. Первичным показателем эффективности было изменение процентного объёма атеромы (ПОА) — значения исходной к 78-й неделе лечения, измеренное с помощью серийного внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ). Вторичными показателями эффективности были номинальное изменение общего объёма атеромы (ООА) и процент пациентов с регрессией бляшки. Также оценивались безопасность и переносимость эволокумаба. Среди 968 пролеченных пациентов в группе эволокумаба были достигнуты более низкие уровни ХС ЛПНП — 2,41 ммоль/л в группе плацебо и 0,95 ммоль/л в группе эволокумаба с разницей между группами –1,46 ммоль/л (95% ДИ: от –1,55 ммоль/л до –1,38 ммоль/л; p < 0,001). Основной параметр эффективности, ПОА, увеличился на 0,05% при применении плацебо и снизился на 0,95% при применении эволокумаба — разница –1,0% (95% ДИ: от –1,8% до –0,64%; p < 0,001). Вторичный параметр эффективности, ООА, уменьшился на 0,9 мм^3 при применении плацебо и на 5,8 мм^3 при применении эволокумаба с

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-46-55

разницей –4,9 мм^3 (95% ДИ: 7,3–2,5 мм^3; p< 0,001). Эволокумаб вызвал регрессию бляшек у большего процента пациентов, чем плацебо — 64,3% против 47,3% с разницей в 17,0% (95% ДИ: 10,4–23,6%); для ПОА — 61,5% против 48,9% с разницей 12,5% (95% ДИ: 5,9–19,2%; p< 0,001); для ООА p < 0,001. Таким образом, можно сделать вывод, что комбинация эволокумаба и статинов способствует регрессии атеросклеротических бляшек у пациентов с ИБС, что подтверждается данными ВСУЗИ [12].

Эффективность и безопасность другого препарата из этой группы, алирокумаба у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и не контролируемой гиперхолестеринемией при применении максимально переносимых доз статинов были установлены в ходе многоцентрового двойного слепого, рандомизированного, плацебоконтролируемого исследования ODYSSEY COMBO II. В это исследование были включены 720 пациентов с подтвержденным ССЗ и повышенным уровнем ХС ЛПНП ≥1,8 ммоль/л или без подтвержденного анамнеза ССЗ, но имеющие высокий сердечно-сосудистый риск и уровень ХС ЛПНП ≥2,6 ммоль/л, несмотря на максимальные дозы статинов (розувастатин 20/40 мг, аторвастатин 40/80 мг или симвастатин 80 мг), применявшиеся более 1 года. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Первой группе вводили алирокумаб 75 мг подкожно каждые 2 недели (плюс давали таблетки плацебо перорально). Второй группе назначали таблетки эзетимиба в дозе 10 мг перорально ежедневно (плюс подкожно вводился препарат плацебо) на фоне терапии статинами. На 24-й неделе среднее снижение уровня ХС ЛПНП от исходного уровня составило 50,6 ± 1,4% для алирокумаба против 20,7 ± 1,9% для эзетимиба (разница 29,8 ± 2,3%; p<0,0001); 77,0% пациентов, получавших алирокумаб, и 45,6% пациентов, получавших эзетимиб, достигли уровня ХС ЛПНП<1,8 ммоль/л (p<0,0001). Средний достигнутый уровень ХС ЛПНП на 24-й неделе составил 1,3 ± 0,04 ммоль/л для алирокумаба и 2,1 ± 0,05 ммоль/л для эзетимиба и сохранялся до 52-й недели. Алирокумаб в целом переносился хорошо, признаков избытка нежелательных явлений, связанных с лечением, не наблюдалось [13].

Эффективность долгосрочного (78 недель) лечения алирокумабом была доказана в двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях ODYSSEY FH I (486 исследованных пациентов) и FH II (249 исследованных пациентов) у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (ГСГХС) и неадекватным контролем ХС ЛПНП при неэффективности максимально переносимой терапии статинами (розувастатин 20–40 мг, аторвастатин 40–80 мг или симвастатин 80 мг) в сочетании с другими гиполипидемическими препаратами или без них, в течение как минимум 4 недель до начала исследования (6 недель для фенофибрата; другие фибраты такие как: клофибрат, гемфиброзил, безафибрат, ципрофибрат, кроме фенофибрата, не допускались). Пациенты с ГСГХС без сердечно-сосудистых событий в анамнезе, а также пациенты, перенесшие ИМ или ишемический инсульт, были включены в исследование если уровень ХС ЛПНП не достигал целевого значения, согласно действующим рекомендациям, для первичной (≥2,6 ммоль/л) или вторичной (≥1,8 ммоль/л) профилактики соответственно. Исследуемые пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения алирокумаба 75 мг каждые 2 недели или плацебо. Доза алирокумаба увеличивалась слепым способом до 150 мг на 12-й неделе, если уровень ХС ЛПНП пациентов на 8-й неделе был ≥ 1,8 ммоль/л. На протяжении всего исследования пациенты продолжали принимать статины и другие гиполипидемические препараты. Средний уровень ХС ЛПНП снизился с 3,7 ммоль/л при исходном уровне до 1,8 ммоль/л после лечения (–57,9% по сравнению с плацебо) на 24-й неделе у пациентов, рандомизированных в группу алирокумаба в исследовании ODYSSEY FH I, и с 3,5 ммоль/л до 1,8 ммоль/л (–51,4% по сравнению с плацебо) в исследовании ODYSSEY FH II (p< 0,0001). Это снижение сохранялось до 78-й недели. Уровень ЛПНП < 1,8 ммоль/л (независимо от сердечно-сосудистого риска) был достигнут на 24-й неделе у 59,8% и 68,2% пациентов, получавших алирокумаб, в исследованиях ODYSSEY FH I и FH II соответственно [14].

В многоцентровом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании ODYSSEY OUTCOMES было продемонстрировано улучшение сердечно-сосудистых исходов после острого коронарного синдрома (ОКС) у 18924 пациентов, получавших высокоинтенсивную терапию статинами, при дополнительном введении 75 мг алирокумаба. Исходно, у исследуемых пациентов средний уровень ХС ЛПНП составлял 2,38±0,80 ммоль/л. В группе алирокумаба средний уровень холестерина ХС ЛПНП через 4 месяца, 12 месяцев и 48 месяцев после рандомизации составил 1,0 ммоль/л, 1,2 ммоль/л и 1,7 ммоль/л соответственно; в группе плацебо средний уровень ХС ЛПНП через 4 месяца, 12 месяцев и 48 месяцев после рандомизации составил 2,4 ммоль/л,

2,5 ммоль/л и 2,7 ммоль/л соответственно. В анализе, проведенном в группе алирокумаба (из которого были исключены значения, измеренные после отмены алирокумаба и после слепой замены алирокумаба на плацебо), средний уровень ХС ЛПНП через 4 месяца, 12 месяцев и 48 месяцев составил 0,98 ммоль/л, 1,1 ммоль/л и 1,4 ммоль/л соответственно; эти уровни были в среднем на 62,7%, 61,0% и 54,7% ниже соответствующих уровней в группе плацебо. Первичная конечная точка (ПКТ) включала: смерть от ИБС, нефатальный ИМ, фатальный или нефатальный ишемический инсульт или нестабильную стенокардию, потребовавшую госпитализацию. Медиана продолжительности наблюдения составила 2,8 лет. Событие комбинированной ПКТ произошло у 903 пациентов (9,5%) в группе алирокумаба и у 1052 пациентов (11,1%) в группе плацебо (ОР = 0,85; 95% ДИ: 0,78–0,93; p< 0,001). Всего умерло 334 пациента (3,5%) в группе алирокумаба и 392 пациента (4,1%) в группе плацебо (ОР = 0,85; 95% ДИ: 0,73–0,98). Таким образом, можно сделать вывод, что алирокумаб способен не только снижать уровень ХС ЛПНП, но уменьшать риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов после перенесённого ОКС [15].

Влияние алирокумаба на атеросклероз коронарных артерий у пациентов, перенёсших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) при остром ИМ, было изучено в недавно проведённом многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном, клиническом исследовании PACMAN-AMI. В ходе этого исследования 300 пациентов, перенесших ЧКВ по поводу острого ИМ (набор участников исследования: с 9 мая 2017 г. по 7 октября 2020 г.; окончательное наблюдение: 13 октября 2021 г.), были рандомизированы для получения 150 мг алирокумаба (148 исследованных пациентов) подкожно 2 раза в неделю или плацебо (152 исследованных пациента). Лечение начиналось менее чем через 24 часа после срочного ЧКВ, терапия проводилась в течение 52 недель в дополнение к высокоинтенсивной терапии статином (розувастатин в дозе 20 мг). Через 52 недели среднее изменение ПОА составило –2,13% при применении алирокумаба против –0,92% при применении плацебо с разницей –1,21% (95% ДИ: от –1,78% до –0,65%; p < 0,001). Среднее изменение минимальной толщины фиброзной капсулы составило 62,67 мкм при применении алирокумаба против 33,19 мкм при применении плацебо с разницей в 29,65 мкм (95% ДИ: 11,75–47,55; p = 0,001) [16]. Таким образом, у пациентов с острым ИМ добавление алирокумаба к высокоинтенсивной терапии статинами, по сравнению с плацебо, приводило к значительно более выраженной регрессии бляшек в коронарных артериях через 52 недели.

Учитывая современные клинические рекомендации, ингибиторы PCSK9 должны назначаться пациентам, получающим терапию статинами и эзитимибом в максимально переносимых дозах, имеющим высокий риск ССЗ и уровень ХС ЛПНП в плазме крови ≥1,8 ммоль/л [2].

При подкожном введении алирокумаба в дозах 75 и 150 мг и эволокумаба в дозе 140 мг 1 раз в 2 недели пациентам с атеросклеротическими ССЗ на фоне терапии статинами отмечалось снижение уровня ХС ЛПНП на 60% и риска осложнений ССЗ на 15% [2].

Ингибирование PCSK9 путем подавления РНК

Инклисиран — это малая интерферирующая РНК, ингибирующая синтез белка PCSK9 в гепатоцитах. Эффект этого препарата сохраняется дольше, чем у других гиполипидемических препаратов [17].

В исследовании ORION-9 по оценке влияния лечения инклизираном на уровень ХС ЛПНП при ГСГХС, в котором участвовали 482 пациента с ГСГХС и с исходным уровнем ХС ЛПНП в плазме крови ≥2,6 ммоль/л на фоне терапии статинами, инклизиран натрия в дозе 300 мг (что соответствует дозе 284 мг свободной кислоты инклизирана) вводили в дни 1, 90, 270 и 450. Средний исходный уровень ХС ЛПНП составил 4,0 ± 1,4 ммоль/л. На 510-й день инклизиран снижал уровень ХС ЛПНП в плазме крови на 47,9%. Среднее абсолютное изменение уровня ХС ЛПНП по сравнению с исходным уровнем на 510-й день составило снижение на 1,5 ммоль/л (95% ДИ: от –1,7 ммоль/л до –1,4 ммоль/л) в группе инклизирана и увеличение на 0,3 ммоль/л (95% ДИ: от 0,1 до 0,4 ммоль/л) в группе плацебо, при этом разница между группами составила 1,8 ммоль/л (95% ДИ: от –2,0 до –1,6 ммоль/л; p< 0,001). В группе инклизирана отмечалась более высокая частота реакции в месте инъекции по сравнению с группой плацебо (17,0% против 1,7%). Большинство осложнений были оценены как легкие, при этом серьезных ухудшений не выявлено [18].

В исследовании ORION-10, в котором принял участие в общей сложности 1561 пациент с ССЗ атеросклеротического генеза такими как ИБС, атеросклерозом периферических артерий и др., на 1, 90, 270 и 450-й дни вводили дозу инклизиран-содержащей кислоты в дозе 284 мг. Средний уровень ХС ЛПНП на исходном уровне соста-

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-46-55

вил 2,71±0,99 ммоль/л. На 510-й день инклизиран снижал уровень ХС ЛПНП в плазме крови на 52,3 % (95 % ДИ: 48,8–55,7 %). Абсолютное изменение уровня ХС ЛПНП на 510-й день составило –0,05 ммоль/л в группе плацебо и –1,45 ммоль/л в группе инклизирана, с разницей между группами –1,40 ммоль/л (9 5 % ДИ: от –1,48 до –1,32 ммоль/л; p< 0,001). Процентное изменение на 510-й день составило 13,5 % при применении плацебо и –69,8 % при применении инклизирана, что представляет собой межгрупповое различие в –83,3 % (95 % ДИ: от –89,3 % до –77,3 %; p<0,001) [19].

Препарат инклизиран одобрен к применению Российским кардиологическим обществом, и, в соответствии, с российскими клиническими рекомендациями должен вводиться подкожно в дозе 284 мг 3 раза в течение первого года, а в дальнейшем только два раза в год [2].

Бемпедоевая кислота

АТФ-цитратлиаза (ACLY) катализирует АТФ-зависимое превращение цитрата и кофермента А (КоА) в оксалоацетат и ацетил-КоА. Ацетил-КоА, предшественник 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА, имеет решающее значение для биосинтеза холестерина. Таким образом, ингибирование ACLY приводит к снижению уровня ацетил-КоА и синтеза холестерина [20].

Бемпедоевая кислота (БК) представляет собой пролекарство, оказывающее свое действие подобно селективному антагонисту ACLY после активации ацил-КоА-синтетазой-1. Благодаря тому, что этот фермент в основном экспрессируется в печени, БК минимально воздействует на остальные ткани организма, в частности на скелетные мышцы. В отличие от статинов, у пациентов, получавших БК, наблюдалась более низкая частота миопатии, рабдомиолиза или других побочных эффектов, связанных с мышцами [20]. Из наиболее распространенных побочных эффектов следует выделить повышение в плазме крови уровня мочевой кислоты и развитие подагры [21].

В дополнение к тому, что БК снижает уровень ХС ЛПНП, она также влияет на уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) [22].

В исследованиях CLEAR Harmony и CLEAR Wisdom изучалось влияние терапии БК на уровень холестерина с участием 2230 и 779 пациентов соответственно с атеросклеротическими ССЗ и семейной гиперхолестеринемией и уровнем ХС ЛПНП в плазме ≥1,8 ммоль/л на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов, при добавлении к терапии БК. Уровень ХС ЛПНП в плазме крови снижался примерно на 18 %. Так, в исследовании CLEAR Harmony исходный уровень ХС ЛПНП был ≥1,8 ммоль/л, а в исследовании CLEAR Wisdom исходный средний уровень ХС ЛПНП составил 3,1±0,98 ммоль/л. В исследовании CLEAR Harmony на 12 неделе терапии БК средний уровень ХС ЛНП снизился на 0,5 ммоль/л. Лечение БК привело к более значительному снижению уровня ХС ЛПНП, чем это наблюдалось в группе плацебо, как на 12 неделе (p <0,001), так и на 24 неделе (p<0,001). В исследовании CLEAR Wisdom на 12-й неделе БК снизила уровень ХС ЛПНП значительно сильнее, чем плацебо (–15,1 % против 2,4 % соответственно; p < 0,001). При этом средний уровень ХС ЛПНП на 12-й неделе в группе БК составил 2,5 ммоль/л по сравнению с 3,9 ммоль/л в группе плацебо [20, 23].

В то время как вышеупомянутые исследования оценивали эффективность БК в качестве дополнительной гиполипидемической терапии у пациентов, находящихся на максимальной терапии статинами, в исследование CLEAR Serenity были включены 345 пациентов с гиперхолестеринемией и анамнезом непереносимости как минимум 2 статинов (1 из статинов — в самой низкой доступной дозе), которые были рандоминизированы в соотношении 2:1 для лечения БК 180 мг или плацебо перорально один раз в день в течение 24 недель. На исходном уровне средний уровень ХС ЛПНП составил 4,08 ± 1,03 ммоль/л, ХС не-ЛПВП — 4,99 ± 1,16 ммоль/л, средний уровень общего холестерина — 6,32 ± 1,2 ммоль/л, аполипопротеин В (апоВ) — 3,66 ± 0,81 ммоль/л, а медиана вчСРБ составила 0,03 мкмоль/л (Q1-Q3: 0,01–0,05 мкмоль/л). Лечение БК значительно снизило уровень ХС ЛПНП от исходного уровня к 12-й неделе (разница с поправкой на плацебо, –21,4 % [95 % ДИ: –25,1 %; –17,7 %]; p <0,001). Значительное снижение при применении БК по сравнению с плацебо также наблюдалось в отношении ХС не-ЛПВП (–17,9 %), общего ХС (–14,8 %), апоВ (–15,0 %) и вчСРБ (–24,3 %); (p <0,001 для всех сравнений). БК хорошо переносилась пациентами и была безопасной. Наиболее распространенным нежелательным явлением, связанным с мышцами, была миалгия, которая наблюдалась у 4,7 % и 7,2 % пациентов, получавших БК и плацебо соответственно. Это исследование расширило доказательства относительно использования БК у пациентов с непереносимостью статинов в долгосрочной перспективе [24].

БК оказывает влияние на содержание в крови азота мочевины, мочевой кислоты, креатинина, повышая их уровни. Препарат также приводил

к снижению уровня гемоглобина. Частота возникновения подагры была выше в группе БК по сравнению с группой плацебо (1,6 на 100 человеко-лет в год против 0,5 на 100 человеко-лет). Частота впервые возникшего диабета/гипергликемии была ниже в группе БК по сравнению с группой плацебо (4,7 на 100 % против 6,4 на 100 %) [21].

Проводилась оценка в отношении использования БК в первичной профилактике ССЗ в рамках двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования сердечно-сосудистых исходов CLEAR Outcomes с участием 13 970 пациентов с высоким риском ССЗ, непереносимостью статинов и уровнем ХС ЛПНП ≥2,59 ммоль/л для приёма БК (180 мг/день). Среди 13 970 пациентов, включенных в исследование, 4206 пациентов (30 %) соответствовали критериям первичной профилактики ССЗ, из них 2100 были рандомизированы в группу лечения БК и 2106 в группу плацебо. Средний уровень ХС ЛПНП составил 3,69 ммоль/л, средний уровень ХС ЛПВП — 1,32 ммоль/л, медиана ТГ составила 4,19 ммоль/л и медиана вчСРБ составила 0,06 ммоль/л. БК по сравнению с плацебо снижала уровень ХС ЛПНП на 21,3 % через 6 месяцев лечения, а через 12 месяцев лечения снижала уровень вчСРБ на 21,5 %. В подгруппе пациентов с высоким риском ССЗ использование БК для первичной профилактики ССЗ было связано со снижением частоты серьёзных сердечно-сосудистых событий. Так, БК снижала риск развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 13 % (ОР = 0,87; 95 % ДИ 0,79–0,96; p = 0,004) [25, 26].

Таким образом, БК стала долгожданной фармакологической альтернативой для снижения уровня ХС ЛПНП как у пациентов, не достигающих целевого уровня ХС ЛПНП на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов, так и у пациентов с непереносимостью статинов. БК может назначаться в качестве монотерапии, а также, как дополнительная добавка к терапии при лечении гиперхолестеринемии статинами и эзитимибом в максимально переносимых дозах у пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП.

Средства, снижающие уровень ТГ

Эпидемиологические и клинические исследования наглядно показывают зависимость значений риска ССЗ от уровня ТГ в плазме крови. Но при этом, ТГ играют второстепенную роль в формировании атеросклеротических бляшек, не участвуют напрямую в их образовании, поскольку могут расщепляться большинством клеток организма. Исходя из этого, ТГ не являются непосредственной причиной атеросклероза. Однако в последнее время большое внимание уделяется причинно-следственной связи между ТГ, липопротеидами, богатыми триглицеридами (ЛБТ), и их остатками при риске развития атеросклероза. Генетические, эпидемиологические и клинические исследования предполагают причинно-следственную связь между ЛБТ и их остатками и повышенным риском атеросклероза, и эта дислипидемия может быть независимым ФР неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В частности, у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом, СД и хронической болезнью почек нарушенные уровни ЛБТ и их остатков значительно увеличивают риск развития атеросклероза и ССЗ. Накопление избыточно синтезированных ЛБТ в плазме, нарушение функции ферментов, участвующих в липолизе ЛБТ, и нарушение печеночного клиренса богатых холестерином остатков ЛБТ могут привести к отложению ЛБТ и их остатков в артериях, способствуя образованию пенистых клеток и воспалению артериальной стенки. Таким образом, понимание патогенеза атеросклероза, вызванного ЛБТ, и целенаправленное лечение могут замедлить прогрессирование атеросклероза, тем самым снижая заболеваемость и смертность от ССЗ, в частности, ИБС вследствие атеросклероза коронарных артерий [27].

В соответствии с американскими клиническими рекомендациями пациентам с гипертриглицеридемией для профилактики панкреатита назначают омега-3-жирные кислоты или фибраты [28]. Согласно европейским клиническим рекомендациям следует назначать омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в комбинации со статинами пациентам, имеющим повышенный уровень ТГ в крови от 1,5 до 5,6 ммоль/л [29].

Пемафибрат

Фибраты — это препараты, снижающие уровень ТГ в крови, по своему действию являющиеся агонистами альфа-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPARα), расположенных на мембранах гепатоцитов, в мышцах, сердце, почках, жировой ткани, тромбоцитах и макрофагах. После активации PPARα-рецепторы стимулируют или угнетают гены, ответственные за протекание в организме метаболических процессов. Мета-анализ продемонстрировал, что фибраты снижают риск ССЗ в подгруппе пациентов с высоким исходным уровнем ТГ в плазме крови [30].

К этой группе препаратов относятся: пемафибрат, безафибрат, гемфиброзил и фенофибрат.

Пемафибрат — это первый селективный агонист PPARα-рецепторов. Его активность пре-

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-46-55

вышает активность фенофибрата, а точнее его активной формы фенофибриновой кислоты более чем в 2500 раз. Пемафибрат проявляет в 2500 раз большую эффективность, чем фенофибриновая кислота (активный метаболит фенофибрата) для человеческого PPAR-α с более чем в 5000 раз большей активностью для PPAR-α, чем для PPAR-γ или -δ, таким образом, требуя гораздо меньших доз и, таким образом, ограничивая нежелательные эффекты [31].

Оценка эффективности и безопасности дополнительной терапии пемафибратом для лечения остаточной гипертриглицеридемии на фоне лечения статинами была проведена в многоцентровом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, сравнительном клиническом исследованим с параллельными группами на японских пациентах. В исследовании принял участие 751 пациент с дислипидемией, принимающий питавастатин, также были рандомизированы по 188 пациентов в группы плацебо и пемафибрата в дозах 0,1, 0,2 и 0,4 мг/сут, каждая группа принимала только одну дозировку, в итоге образовалось всего четыре группы. У этих пациентов наблюдалась остаточная дислипидемия со средним уровнем ТГ натощак от 3,9 ммоль/л до 4,3 ммоль/л, несмотря на лечение питавастатином, при этом средний уровень ХС ЛПНП составлял от 3,0 ммоль/л до 3,2 ммоль/л. Лечение продолжалось 12 недель. По итогам первого исследования уровень ТГ достоверно снижался примерно на 50 % от исходного уровня к 12-й неделе во всех группах комбинированной терапии, тогда как в группе монотерапии питавастатином существенных изменений не наблюдалось. Дозозависимая привязанность к уменьшению уровня ТГ была подтверждена, и снижение уровня ТГ от исходного уровня к 12-й неделе во всех группах комбинированной терапии пемафибратом было статистически значимым ($p<0,001$) по сравнению с группой монотерапии питавастатином [32].

Частота нежелательных явлений и нежелательных лекарственных реакций в группах комбинированной терапии пемафибратом была сопоставима с таковой в группах монотерапии статинами без каких-либо значимых явлений в исследовании [32].

Эффективность и безопасность пемафибрата также была убедительно продемонстрирована среди пациентов в европейских рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании II фазы. В исследовании приняли участие 408 пациентов, принимавшие стабильную дозу статина (кроме правастатина, ловастатина или флувастатина) в течение как минимум 12 недель до начала исследования, и продолжавшие принимать тот же статин в неизменном режиме дозирования на протяжении всего исследования. У наблюдаемых пациентов на момент включения в исследование уровень ТГ натощак составлял от 1,97 ммоль/л до 5,65 ммоль/л, концентрация ХС ЛПВП была ⩽ 1,30 ммоль/л у мужчин и ⩽1,43 ммоль/л у женщин, концентрация ХС ЛПНП не более чем на 0,259 ммоль/л превышала целевые значения. Пациенты были рандомизированы в группы плацебо или одного из следующих режимов дозирования пемафибрата: 0,05 мг два раза в день, 0,1 мг два раза в день, 0,2 мг два раза в день, 0,1 мг один раз в день, 0,2 мг один раз в день или 0,4 мг один раз в день. Рандомизированные пациенты получали две таблетки исследуемого препарата (таблетки по 0,05 мг, 0,1 мг или 0,2 мг) или соответствующее плацебо утром и две вечером в течение 12 недель. По итогам исследования пемафибрат снижал уровень ТГ при любой дозировке препарата ($p<0,001$), при этом наибольшее снижение с поправкой на плацебо от исходного уровня к 12 неделе наблюдалось в группе лечения по 0,2 мг два раза в день (54,4 %). Также наблюдалось значительное повышение уровня ХС ЛПВП в диапазоне от 7,4 % до 12,9 % при любой дозировке препарата, кроме 0,1 мг один раз в день ($p<0,05$). Значительное повышение уровня ХС ЛПНП в диапазоне от 9,2 % до 20, 5 % наблюдалось при любой дозировке препарата, кроме 0,05 мг два раза в день ($p<0,05$). Пемафибрат был безопасен и хорошо переносился исследуемыми пациентами, однако у некоторых больных наблюдалось лишь незначительное повышение концентрации сывороточного креатинина и гомоцистеина [33].

Препараты омега-3-жирных кислот

К полиненасыщенным омега-3-жирным кислотам относятся эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая кислоты (ДГК), которые оказывают свое действие опосредованно, через активацию пероксисомных рецепторов PPAR. Уменьшая концентрацию липопротеинов очень низкой плотности, они снижают количество ТГ в плазме крови [34].

Несмотря на то, что пациентам, страдающим тяжелыми формами гипертриглицеридемии, рекомендуется применение омега-3-жирных кислот на фоне терапии статинами, как оказалось преимущества такого подхода как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ так не были подтверждены большинством проведенных исследований [34, 35].

Так, например, было проведено многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование REDUCE-IT, в котором участвовали 8179 пациентов, имеющие в плазме крови повышенные уровни ТГ (от 1,69 до 5,63 ммоль/л), ХС ЛПНП составил (от 1,06 до 2,59 ммоль/л), в анамнезе у них были атеросклеротические ССЗ или СД, а также получающие терапию статинами в стабильной дозе в течение как минимум 4 недель до начала исследования. Пациенты были случайным образом распределены в группы, получающие 2 г икосапента этила (этилэйкозапентаеновой кислоты — этиловый эфир омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты), два раза в день (общая суточная доза 4 г) или плацебо. Наблюдение за исследуемыми пациентами продолжалось в среднем 4,9 года. ПКТ была комбинация сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации или нестабильной стенокардии. Ключевой вторичной конечной точкой (ВКТ) была совокупность сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или нефатального инсульта. События ПКТ наблюдались у 17,2 % пациентов в группе икосапента этила (ИЭ) по сравнению с 22,0 % пациентов в группе плацебо (ОР=0,75; 95 % ДИ: 0,68–0,83; p<0,001); соответствующие показатели ключевой ВКТ составили 11,2 % и 14,8 % (ОР=0,74; 95 % ДИ: 0,65–0,83; p<0,001). Частота дополнительных ишемических конечных точек была значительно ниже в группе икосапента этила, чем в группе плацебо, включая частоту сердечно-сосудистой смерти — 4,3 % против 5,2 % (ОР=0,80; 95 % ДИ: 0,66–0,98; p=0,03). Большее число пациентов в группе икосапента этила было госпитализировано по поводу фибрилляции или трепетания предсердий, чем в группе плацебо (3,1 % против 2,1 %, p=0,004). Серьёзные кровотечения наблюдались у 2,7 % пациентов в группе икосапента этила и у 2,1 % в группе плацебо (p=0,06) [36].

Влияние икосапента этила на прогрессирование коронарного атеросклероза у пациентов с повышенным уровнем ТГ на фоне терапии статинами было изучено в рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании EVAPORATE. В это исследование было включено 80 пациентов в возрасте от 30 до 85 лет с диагностированным коронарным атеросклерозом (сужение ≥20 % в одной коронарной артерии по данным инвазивной КАГ или компьютерно-томографической коронароангиографии (КТ-КАГ)), повышенным уровнем ТГ натощак (1,52–5,63 ммоль/л) и уровнем ХС ЛПНП от ≥1,04 до ≤2,98 ммоль/л, получавших стабильную терапию статинами, с эзетимибом или только статинами, соблюдающих диету и выполняющих физические упражнения в течение ≥4 недель до начала исследования. Все пациенты соблюдали диету с низким содержанием холестерина и продолжали текущую терапию статинами во время проведения исследования. Исследуемые пациенты были рандомизированы 1:1 в группы ИЭ в дозе 4 г/сут или минерального масла в качестве плацебо для оценки темпов прогрессирования объема бляшки по данным КТ-КАГ. Пациентам проводилось промежуточное сканирование через 9 месяцев и окончательное сканирование через 18 месяцев с использованием КТ-КАГ. Заранее определенной ПКТ было изменение объема бляшки через 18 месяцев между группами ИЭ и плацебо. В результате исследования наблюдалось значительное снижение ПКТ, поскольку ИЭ уменьшил объем бляшки на 17 %, в то время как в группе плацебо объем бляшки увеличился более чем вдвое (+109 %) (p=0,0061). Также наблюдались значительные различия в скоростях прогрессирования между группами ИЭ и плацебо в конце исследования, включая объемы фиброзных и фиброзно-жировых бляшек, которые регрессировали в группе ИЭ и прогрессировали в группе плацебо (p<0,01 для всех). При этом не было выявлено статистически значимых различий в основных показателях общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ от исходного уровня до последующего наблюдения при любой терапии [37].

Однако противоположные результаты были получены в рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом, событийно-управляемом исследовании STRENGTH по оценке долгосрочных результатов снижения риска при приёме препарата омега-3-карбоновые кислоты у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и гипертриглицеридемией на фоне приёма статинов [38, 39]. Этот препарат является формулой омега-3 жирных кислот, прошедшая дополнительный этап производства для гидролиза и перегонки этиловых эфиров в свободные жирные кислоты омега-3 (омега-3 карбоновые кислоты) с 75 % концентрацией ЭПК и ДГК. Учитывая формулу свободных жирных кислот, препарат не требует гидролиза панкреатической липазой, как это происходит при использовании обычных омега-3 этиловых эфиров для увеличения кишечной абсорбции. Эта более высокая биодоступность подтверждается отсутствием зависимости от содержания жира в пище.

В исследование было включено 13 086 пациентов в возрасте ≥18 лет, соблюдавших стабильную диету и принимавших статины не менее 4-х недель до начала исследования, с подтвержденными:

DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-46-55

• уровнем ХС ЛПНП < 2,59 ммоль/л, однако субъекты также подходили для участия в исследовании, если уровень ХС ЛПНП был ⩾ 2,59 ммоль/л, если они получали терапию статинами высокой интенсивности или в максимально переносимых дозах, с эзетимибом или без него;

• атерогенной дислипидемией, определяемой при уровне ТГ ⩾ 2,03 ммоль/л и < 5,650 ммоль/л и ХС ЛПВП < 1,09 ммоль/л у мужчин или < 1,22 ммоль/л; у женщин, измеренные после ночного голодания;

• высоким риском сердечно-сосудистых событий в будущем.

Средний возраст исследованных пациентов — 62,5 ± 9,0 лет. Среди исследованных было 35 % женщин и 65 % мужчин, 70 % от всех пациентов страдали также СД. Медианный уровень ХС ЛПНП составлял 1,94 ммоль/л, медианный уровень — ТГ 2,71 ммоль/л, медианный уровень ХС ЛПВП — 0,93 ммоль/л, и медианный уровень вчСРБ — 0,05 ммоль/л.

Пациенты, которые соответствовали всем критериям включения и добровольно согласились участвовать, были рандомизированы в соотношении 1:1 для лечения препаратом, 4 г/д, или соответствующим плацебо, в качестве которого было использовано кукурузное масло, продолжительность исследования составила 5 лет.

ПКТ эффективности была совокупность сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. ВКТ эффективности включали следующее:

• совокупность сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием на исходном уровне;

• совокупность сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта во всей когорте и у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием на исходном уровне;

• совокупность сердечной смерти, нефатального ИМ, коронарной реваскуляризации и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии во всей когорте и у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием на исходном уровне;

• сердечно-сосудистая смерть во всей когорте и у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием на исходном уровне;

• смерть по любой причине во всей когорте и у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием на исходном уровне.

Заранее заданные третичные конечные точки (ТКТ) эффективности включали впервые выявленную фибрилляцию предсердий, тромботические осложнения и впервые выявленную сердечную недостаточность. Изменения уровня липидов, воспалительных маркеров и уровней ЭПК и ДГК также являлись заранее заданными параметрами эффективности. В ретроспективном анализе изучалась связь между концентрацией ЭПК и ДГК в плазме и эритроцитах с частотой сердечно-сосудистых событий [38, 39].

Когда 1384 пациентов достигли ПКТ, исследование было преждевременно остановлено на основании промежуточного анализа результатов исследования, который указал на низкую вероятность клинической пользы препарата Эпанова по сравнению с плацебо из кукурузного масла. Из 13 078 пролеченных пациентов 12 633 (96,6 %) завершили исследование с подтверждением статуса ПКТ. ПКТ наблюдалась у 785 пациентов (12,0 %), получавших препарат Эпанова, по сравнению с 795 пациентами (12,2 %), получавшими плацебо (ОР = 0,99; 95 % ДИ: 0,90–1,09; p= 0,84). В группе препарата Эпанова наблюдалась более высокая частота (24,7 %) желудочно-кишечных побочных эффектов в виде диареи, тошноты, диспепсии и абдоминального дискомфорта по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (14,7 %) [38, 39].

Среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, принимающих статины, добавление препарата, содержащий омега-3-карбоновые кислоты к обычной фоновой терапии не привело к существенному изменению комплексного исхода, связанного с серьезными сердечно-сосудистыми событиями, по сравнению с плацебо на основе кукурузного масла. Эти результаты не подтверждают целесообразность использования данной формулы омега-3 жирных кислот для снижения частоты серьёзных сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким риском [38, 39].

Заключение

Гиполипидемическая терапия проводится, главным образом, для снижения риска ССЗ. При этом статины зарекомендовали себя как препараты первой линии для снижения уровня ХС ЛПНП в плазме крови, хорошо известного как ФР ССЗ. Однако даже при оптимальной терапии статинами сохраняется значительный остаточный риск ССЗ. Следовательно, для снижения риска ССЗ, безусловно, необходимы новые препараты, отличающиеся от статинов, которые снижают уровень ХС ЛПНП, и новые мишени, отличающиеся от ХС ЛПНП, на которые можно воз-

действовать с целью снижения риска прогрессирования атеросклероза.

В арсенале современных врачей имеется широкий спектр различных групп гиполипидемических лекарственных препаратов с разными механизмами действия, продемонстрировавших эффективность и безопасность в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Поэтому, когда в клинической практике пациенты с дислипидемией и атеросклеротическими ССЗ не достигают целевых показателей липидного профиля даже при приёме максимально переносимых доз статинов или имеют непереносимость статинов, то на сегодняшний день имеется большой выбор различных групп гиполипидемических препаратов в качестве альтернативы статинам. Необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день статины продолжают оставаться препаратами первой линии на старте гиполипидемической терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Kosolapov VP, Yarmonova MV. The analysis of high cardiovascular morbidity and mortality in the adult population as a medical and social problem and the search for ways to solve it. Ural medical journal. 2021. 20 (1): 58–64. Russian (Косолапов В. П., Ярмонова М. В. Анализ высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности взрослого населения как медико-социальной проблемы и поиск путей ее решения. Уральский медицинский журнал. 2021; 20, (1): 58–64). DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-58-64
2. Ezhov MV, Arabidze GG, Drapkina OM, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):250–297. Russian (Ежов М. В., Драпкина О. М., Арабидзе Г. Г., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):250-297). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471
3. François M, Konstantinos CK, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal. 2025; 00: 1–20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf190
4. Michaeli DT, Michaeli JC Established and Emerging Lipid-Lowering Drugs for Primary and Secondary Cardiovascular Prevention. Am J Cardiovasc Drugs. 2023;23(5):477–495. DOI: 10.1007/s40256-023–00594-5
5. Moriarty PM, Thompson PD ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. J Clin Lipidol. 2015;9(6):758–769. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.08.006.
6. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Circulation. 2022; 11;146(15):1109-1119. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620
7. Stroes E, Colquhoun D, et al; GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol. 2014; 17;63(23):2541–2548. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.019
8. Nissen SE, Stroes E; GAUSS-3 Investigators. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Apr 19;315(15):1580–90. DOI: 10.1001/jama.2016.3608
9. Sabatine MS, Giugliano RP; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017. 4;376(18):1713–1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
10. Raal FJ, Honarpour N, et al; TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Jan 24;385(9965):341–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61374-X
11. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). J Am Coll Cardiol. 2019;19;74(20):2452-2462. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.010
12. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016; 13;316(22):2373-2384. DOI: 10.1001/jama.2016.16951
13. Cannon CP, Cariou B; ODYSSEY COMBO II Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. Eur Heart J. 2015; 14;36(19):1186–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv028
14. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J. 2015; 14;36(43):2996–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv370
15. Schwartz GG, Steg PG. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018 Nov 29;379(22):2097–2107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174

16. Räber L, Ueki Y; PACMAN-AMI collaborators. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022; 10;327(18):1771–1781. DOI: 10.1001/jama.2022.5218
17. Krzysztof D, Mariusz G, et al. Inclisiran — New hope in the management of lipid disorders? Journal of Clinical Lipidology. 2020; 14;1:16–27. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.11.001
18. Raal FJ, Kallend D, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020; 382 (16): 1520–1530. DOI: 10.1056/NEJMoa1913805
19. Ray KK, Wright RS, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2020; 382 (16): 1507–1519. DOI: 10.1056/NEJMoa1912387
20. Goldberg AC, Leiter LA, 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):1780–1788. DOI: 10.1001/jama.2019.16585.
21. Bays HE, Banach M, Catapano AL, et al. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. J Clin Lipidol. 2020;14(5):649–659.e6. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.08.009
22. Ray KK, Nicholls SJ; CLEAR OUTCOMES Committees and Investigators. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12(1):19–28. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00316–9
23. Ballantyne CM, Banach M,, et al. Long-term safety and efficacy of bempedoic acid in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and/or heterozygous familial hypercholesterolemia (from the CLEAR Harmony Open-Label Extension Study). Am J Cardiol. 2022;174:1-11. DOI: 10.1016/j.amjcard.2022.03.020.
24. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. J Am Heart Assoc. 2019; 2;8(7):e011662. DOI: 10.1161/JAHA.118.011662
25. Albosta M, Grant JK, Michos ED. Bempedoic Acid: Lipid Lowering for Cardiovascular Disease Prevention. Heart Int. 2023;17(2):27–34. DOI: 10.17925/HI.2023.17.2.1
26. Nissen SE, Menon V, et al. Bempedoic Acid for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Statin-Intolerant Patients. JAMA. 2023;330(2):131–140. doi: 10.1001/jama.2023.9696.
27. Xu D, Xie L, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and cardiovascular diseases. Frontiers in endocrinology. 2024;15: 1409653. DOI:10.3389/fendo.2024.1409653
28. Patel SB, Wyne KL, Afreen S, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline on Pharmacologic Management of Adults With Dyslipidemia. Endocrine Practice. 2025; 31:236–262. DOI:10.1016/j.eprac.2024.09.016
29. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for themanagement of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2020;41:111–188. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
30. Yamashita S, Arai H, Yokote K, et al. Efficacy and Safety of Pemafibrate, a Novel Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Modulator (SPPARMα): Pooled Analysis of Phase 2 and 3 Studies in Dyslipidemic Patients with or without Statin Combination. Int J Mol Sci. 2019; 6;20(22):5537. DOI: 10.3390/ijms20225537
31. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. Am Heart J. 2018;206:80–93. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.09.011
32. Arai H, Yamashita S, Yokote K, et al. Efficacy and safety of K-877, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARMα), in combination with statin treatment: two randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials in patients with dyslipidaemia. Atherosclerosis 2017 Jun;261:144–152. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.032
33. Ginsberg HN, Hounslow NJ, Senko Y, et al. Efficacy and Safety of K-877 (Pemafibrate), a Selective PPARα Modulator, in European Patients on Statin Therapy. Diabetes Care. 2022 Apr 1;45(4):898–908. DOI: 10.2337/dc21-1288
34. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. N Engl J Med 2018; 18;379(16):1540–1550. DOI: 10.1056/NEJMoa1804989
35. Aung T, Halsey J, Kromhout D, et al. Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. JAMA Cardiol. 2018; 1;3(3):225–234. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.5205.
36. Bhatt DL, Steg PG. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019 Jan 3;380(1):11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
37. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. Eur Heart J. 2020 Oct 21;41(40):3925–3932. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa652
38. Nicholls SJ, Lincoff AM, Bash D, et al. Assessment of omega-3 carboxylic acids in statin-treated patients with high levels of triglycerides and low levels of high-density lipoprotein cholesterol: Rationale and design of the STRENGTH trial. Clinical cardiology. 2018;41(10):1281-1288. DOI:10.1002/clc.23055
39. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(22):2268–2280. doi:10.1001/jama.2020.22258