

Терапевтическая комбинация «ключей» к целевому уровню холестерина липопротеинов низкой плотности

В.В. Кашталап, <https://orcid.org/0000-0003-3729-616X>, v_kash@mail.ru

Д.Ю. Седых[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7058-2008>, md-sedih@mail.ru

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Резюме

В статье актуализирована сохраняющаяся высокая распространенность нарушений липидного обмена и их связь с развитием сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с атеросклерозом. Акцентируется внимание на существующей недостаточной приверженности к коррекции дислипидемии как со стороны пациентов, так и медицинских работников, а также на проблеме недостижения целевых показателей холестерина липопротеидов низкой плотности на стандартном лечении статинами. Показана эволюция современной терапии нарушений липидного обмена и обоснована целесообразность ранней инициации комбинированного лечения у пациентов с очень высоким и высоким кардиоваскулярным риском при наличии тяжелой дислипидемии, обозначены возможные существующие в действующих рекомендациях стратегии лечения. На примере амбулаторного пациента 54 лет после перенесенного стентирования коронарных артерий, имеющего очень высокий сердечно-сосудистый риск (установленные диагнозы ишемической болезни сердца, постинфарктного кардиосклероза, гипертонической болезни), с недостижением целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности менее 1,4 ммоль/л продемонстрирована терапевтическая эффективность двойной комбинации – ингибитора абсорбции холестерина в кишечнике – эзетимиба в дозе 10 мг со статином в максимально переносимой дозировке. Показано, что предлагаемое комбинированное липидснижающее лечение клинически и лабораторно безопасно. В качестве аргументов в пользу начала комбинированного лечения в указанном клиническом случае приводятся не только недостижение целевого значения холестерина липопротеидов низкой плотности на высокоинтенсивной монотерапии статином в рамках вторичной профилактики и возможная семейная гиперхолестеринемия, но и наследственный анамнез по кардиоваскулярной патологии, ранний дебют сердечно-сосудистых заболеваний у пациента.

Ключевые слова: дислипидемия, очень высокий сердечно-сосудистый риск, липидснижающая терапия, статины, эзетимиб

Благодарности: работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири (0419-2022-0002)».

Для цитирования: Кашталап ВВ, Седых ДЮ. Терапевтическая комбинация «ключей» к целевому уровню холестерина липопротеинов низкой плотности. *Медицинский совет*. 2024;18(5):16–21. <https://doi.org/10.21518/ms2024-110>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic combination of "keys" to target low-density lipoprotein cholesterol level

Vasily V. Kashtalap, <https://orcid.org/0000-0003-3729-616X>, v_kash@mail.ru

Darya Yu. Sedykh[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7058-2008>, md-sedih@mail.ru

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia

Abstract

This article updates the continuing high prevalence of lipid metabolism disorders and their connection with the development of cardiovascular pathology associated with atherosclerosis. Attention is focused on the existing lack of adherence to the correction of dyslipidemia, both on the part of patients and medical workers, as well as the problem of failure to achieve target levels of low-density lipoprotein cholesterol with standard statin treatment. The evolution of modern therapy for lipid metabolism disorders is shown and the feasibility of early initiation of combination treatment in patients with very high and high cardiovascular risk in the presence of severe dyslipidemia is substantiated, and possible treatment strategies existing in current recommendations are outlined. In the presented work, using the example of an outpatient 54 years old after undergoing stenting of the coronary arteries, who has a very high cardiovascular risk (established diagnoses of coronary heart disease, post-infarction cardiosclerosis, hypertension) with failure to achieve the target level of low-density lipoprotein cholesterol of less than 1.4 mmol/l The therapeutic effectiveness of a double combination – an inhibitor of cholesterol absorption

in the intestine – ezetimibe at a dose of 10 mg with a statin at the maximum tolerated dosage was demonstrated. It has been shown that the proposed combined lipid-lowering treatment is clinically and laboratory safe. Arguments in favor of starting combination treatment in this clinical case include not only the failure to achieve the target value of low-density lipoprotein cholesterol on high-intensity statin monotherapy as part of secondary prevention and possible familial hypercholesterolemia, but also a hereditary history of cardiovascular pathology, early onset of cardiovascular diseases in patient.

Keywords: dyslipidemia, very high cardiovascular risk, lipid-lowering therapy, statins, ezetimibe

Funding: work within the fundamental theme «Development of innovative models for management of cardiovascular disease risk factors and comorbidities based on the study of fundamental, clinical, and epidemiological mechanisms and healthcare management techniques in the industrial region of Siberia (No. 0419-2022-0002)».

For citation: Kashtalap VV, Sedykh DYU. Therapeutic combination of "keys" to target low-density lipoprotein cholesterol level. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-110>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Более 50% пациентов в России, согласно исследованию «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)» (ЭССЕ-РФ), имеют гиперхолестеринемию, 20,6% – выраженное повышение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) (более 4,3 ммоль/л) [1]. ХС-ЛПНП – класс липопротеинов крови, являющийся наиболее атерогенным, это не просто биомаркеры повышенного риска, но и причинный фактор в патофизиологии атеросклеротических ССЗ, требующий медикаментозной коррекции [2]. По данным проспективного метаанализа, включающего 14 исследований с 90 056 пациентами, уменьшение показателя ХС-ЛПНП даже на 1 ммоль/л сопровождается снижением относительного риска крупных коронарных событий на 23% и крупных сосудистых событий на 21% [3]. Требуемым целевым уровнем ХС-ЛПНП при очень высоком сердечно-сосудистом риске (ССР) считаются значения менее 1,4 ммоль/л (и снижение на 50% и более от исходного уровня), при этом пациенты, стратифицируемые в данную группу, должны иметь:

- 1) ССЗ – ишемическую болезнь сердца (ИБС): перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), нестабильную стенокардию, чрескожное коронарное вмешательство с ангиопластикой баллоном или стентированием, коронарное шунтирование, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), атеросклероз периферических артерий;
- 2) сахарный диабет с поражением органов-мишеней или с 3 факторами ССР, или продолжительностью более 20 лет;
- 3) хроническую почечную недостаточность со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²;
- 4) риск по шкале SCORE более 10%;
- 5) семейную дислипидемию с ССЗ или с факторами ССР [4].

В настоящее время мы являемся свидетелями эволюции липидснижающей терапии (ЛСТ), применяемой в реальной клинической практике, от статинов к препаратам, действующим на уровне малых некодирующих рибонуклеиновых кислот [4, 5]. В перспективах возможным станет применение вакцин от дислипидемии и даже прицельное редактирование проатерогенных генов [5]. Основная цель всей липидмодифицирующей терапии сводится к снижению уровня ХС-ЛПНП, с сопутствующей

коррекцией таких атерогенных мишеней, как холестерин не липопротеинов высокой плотности и липопротеина (а), что глобально отражается на коррекции ССР и улучшении прогноза для пациентов [5].

Между тем достижение целевого ХС-ЛПНП у пациентов остается недостаточным даже при очень высоком ССР: так, по данным российской части исследования DYSIS, проведенного в 2012 г. и включавшего 1586 участников, перенесших острый коронарный синдром, только 12,2% на монотерапии статинами смогли достичь показателя ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л [6]. Также недостаточным представлено и снижение ХС-ЛПНП у пациентов очень высокого ССР в европейском регистре DA VINCI (n = 2039), где 52% получали статины в средних дозах, 28% – высокоинтенсивную терапию статинами, 9% – комбинацию статинов и эзетимиба: только 33% больных смогли достигнуть целевого уровня ХС-ЛПНП, что обосновало приоритет инициации у большинства пациентов очень высокого ССР комбинированной терапии [7]. Несмотря на позиционируемые в метаанализе Cholesterol Treatment Trialists Collaboration 2010 преимущества высокоинтенсивной терапии статинами перед обычными дозами [8], для лучшего достижения целевых значений ХС-ЛПНП рекомендуется согласно экспертным расчетам стартовать с комбинированной ЛСТ уже при показателе > 2,8 ммоль/л.

Рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению дислипидемий 2019 г. и российские рекомендации Национального общества по изучению атеросклероза 2020 г. позиционируют следующие схемы для достижения целевого ХС-ЛПНП:

- 1) назначение высокоинтенсивной ЛСТ статинами с повышением дозы до максимально переносимой;
- 2) при недостижении целевого ХС-ЛПНП на монотерапии статинами – назначение двойной комбинации ЛСТ (максимально переносимой дозы статинов с ингибитором абсорбции холестерина в кишечнике – эзетимибом);
- 3) при недостижении целевого ХС-ЛПНП на двойной комбинации – назначение тройной комбинации ЛСТ (максимально переносимой дозы статинов с эзетимибом и добавлением ингибитора PCSK9) в рамках вторичной профилактики ССЗ, а также при семейной гиперхолестеринемии (в сочетании с ССЗ или другим основным фактором ССР).

Эзетимиб также может быть использован в качестве монотерапии или комбинации с ингибитором PCSK9 при выявлении истинной непереносимости статинов; противопоказаний к их назначению в виде тяжелых заболеваний печени; высоком риске развития миопатий или при их возникновении; возрасте пациента свыше 80 лет. Старт с тройной комбинации ЛСТ целесообразен при экстремально высоком ССР (ИМ в анамнезе, сердечно-сосудистое событие или атеросклероз периферических артерий, многососудистое поражение коронарного русла, семейная гиперхолестеринемия) [4, 9, 10]. Расчетные степени снижения ХС-ЛПНП при различных вариантах ЛСТ составляют при интенсивной терапии:

- статинами – 50%,
- статинами с эзетимибом – 65%,
- статинами с эзетимибом и ингибитором PCSK9 – 85%.

Оптимальные сроки контроля достижения целевого ХС-ЛПНП соответствуют 4–6 нед. от инициации терапии и производятся одновременно с анализом лабораторных показателей безопасности (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК), гликемии, креатинина) [9].

В качестве дополнительного «ключа» для эффективного терапевтического снижения концентрации ХС-ЛПНП целесообразно использовать эзетимиб. Так, С.М. Ballantyne et al. показали, что эзетимиб в комбинации со статином, даже в низкой дозе, безопасен в приеме и сопоставим по степени снижения ХС-ЛПНП с высокоинтенсивной монотерапией статином [11]. Исследование С. Gagne постулировало, что добавление данного препарата к текущему лечению статинами приводило к дополнительному снижению ХС-ЛПНП на 25,1%, при этом уже 71,5% пациентов смогли достичь рекомендованных целевых уровней ХС-ЛПНП ($p < 0,001$) [12].

Действие эзетимиба связано с избирательным подавлением активности транспортного белка холестерина NPC1L1 (Ниманна – Пика-подобный белок), содержащегося в мицеллярном аппарате клеток тонкого кишечника, что способствует уменьшению на 54% абсорбции пищевого и билиарного холестерина. Известно, что NPC1L1 белок также обнаружен на апикальной мембране гепатоцитов, где его ведущая функция – обратный захват холестерина и желчи. В гепатоците на канальцевой мембране также расположен еще один транспортер холестерина, участвующий в гепатобилиарной экскреции неэтерифицированного холестерина, антагонистом которому является NPC1L1. Функционально белок NPC1L1 предотвращает чрезмерное выделение билиарного холестерина путем транспортирования экстретированного в желчные каналцы холестерина обратно в гепатоцит. Эзетимиб, блокируя NPC1L1 в печени, увеличивает экскрецию холестерина с желчью, что является дополнительным его механизмом гиполипидемического действия [13].

Эзетимиб показал высокую эффективность в сочетании со статином в международном рандомизированном клиническом исследовании IMPROVE-IT, включавшем 18 144 пациента с острым коронарным синдромом,

средние значения ХС-ЛПНП через 2,5–8,5 года от начала лечения составляли 1,4 ммоль/л (при монотерапии статином – 1,8 ммоль/л). Отличия двойной комбинации:

1) позволила снизить первичную комбинированную конечную точку на 6,4% (сердечно-сосудистую смертность, большие коронарные события или нефатальный ОНМК) по сравнению с монотерапией статином ($p = 0,016$) без развития нежелательных явлений, требующих отмены лечения;

2) в динамике комбинация была на 22,22% эффективнее в снижении ХС-ЛПНП;

3) комбинация уменьшила частоту ИМ (на 13% – нефатальных, на 16% – фатальных), ишемического ОНМК на 21%, экстренной коронарной реваскуляризации на 19% [14].

При этом женщины в большей степени, чем мужчины, снизили риск ИМ и крупных сердечно-сосудистых событий (на 22 и 12% соответственно) [15].

В литературе широко представлены публикации и о плейотропных эффектах эзетимиба, механизмы которых продолжают изучаться. Так, есть исследования, показавшие на фоне терапии эзетимибом эффективное снижение концентрации маркеров оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, снижение провоспалительных медиаторов (С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α , липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 и ряда других), уменьшение инсулинорезистентности при верифицированном сахарном диабете, гепатопротекторные свойства при неалкогольной жировой болезни печени [16]. Представлено также положительное влияние эзетимиба в сочетании со статинами на объем атеросклеротического поражения коронарных артерий, качественную структуру атеросклеротической бляшки, степень стенозирования сосуда по данным внутрисосудистой визуализации [17].

Примечательно, что по данным метаанализа 27 рандомизированных клинических исследований частота нежелательных эффектов при монотерапии статинами и двойной комбинированной терапии с эзетимибом была примерно одинакова, т. е. эзетимиб не увеличивал количество побочных эффектов [3, 18]. Кроме того, весомыми преимуществами эзетимиба являются однократный прием в течение суток за счет 22-часового периода полувыведения; малая вероятность лекарственного взаимодействия ввиду отсутствия метаболизма с рядом цитохромов, в том числе P450; отсутствие влияния на всасывание жирорастворимых витаминов, желчных кислот, прогестерона, этинилэстрадиола; безопасное выведение с желчью за счет метаболизма в тонкой кишке и печени.

Эзетимиб также подтвердил свою безопасность у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 [19, 20], а в израильском когортном исследовании прием данного препарата даже ассоциировался со снижением риска госпитализации по поводу COVID-19 и его осложнений [21].

В настоящей статье на примере из реальной клинической практики будет продемонстрирована возможность коррекции гиперхолестеринемии с помощью

комбинированной ЛСТ с дополнительным включением в терапию эзетимиба 10 мг у пациента с очень высоким ССР и недостижением целевого значения ХС-ЛПНП [22]. Такое агрессивное воздействие на модифицируемый фактор риска, как дислипидемия, способствует оптимизации вторичной профилактики [23–30].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Амбулаторный пациент Кемеровского липидного центра мужчина М. 54 лет работает кладовщик на химическом предприятии.

Клинический диагноз

Основное заболевание: дислипидемия по Фредриксону II А типа. Возможная семейная гиперхолестеринемия (балл по DLCNC – 4; очень высокий риск, целевой уровень ЛПНП < 1,4 ммоль/л), ИБС. Постинфарктный кардиосклероз от января 2022 г. Состояние после чрескожного коронарного вмешательства со стентированием передней нисходящей (ПНА) (01.2022 DES) и огибающей (ОА) (02.2022 DES) артерий. Хроническая сердечная недостаточность I, функциональный класс I.

Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь III стадии, риск 4, медикаментозно контролируемая артериальная гипертензия.

Анамнез заболевания

Клиника артериальной гипертензии с 2017 г., максимальное повышение артериального давления 180/100 мм рт. ст., адаптирован – к 115–120/70 мм рт. ст. Обследован, диагноз гипертонической болезни установлен. Гипотензивная терапия регулярная. Инсульты отрицает. Нарушений ритма и проводимости не прослеживается. В январе 2022 г. без предшествующей клиники стенокардии перенес неосложненный Q-образующий передний распространенный ИМ, в госпитализацию проводилась коронарография, согласно которой было выявлено двухсосудистое поражение (острая окклюзия ПНА 100%, гемодинамически значимый стеноз ОА 75%), по поводу чего в рамках острого коронарного синдрома сразу же была застентирована ПНА, ОА была реваскуляризована через 2 нед. от ИМ в плановом порядке (февраль 2022 г.). При выписке после ИМ и вмешательств пациенту были рекомендованы: ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке 75 мг в обед после еды, тикагрелор 90 мг 2 раза в день – утром и вечером в течение 12 мес. с последующим переходом на 60 мг 2 раза в день – утром и вечером, бисопролол 5 мг утром, периндоприл 2,5 мг утром, амлодипин 2,5 мг вечером, аторвастатин 80 мг на ночь. Кроме того, пациенту были разъяснены немедикаментозные принципы модификации образа жизни, особенности последующего диспансерного наблюдения, необходимость получения льготного лекарственного обеспечения.

Анамнез жизни

Туберкулез, вирусные гепатиты, инфекции, передающиеся половым путем, отрицает. Хронические заболевания: миопия средней степени тяжести обоих глаз; хронический гастрит вне обострения. Аллергологический

анамнез не отягощен. Гемотрансфузий не проводилось. Перелом дистальной фаланги II пальца правой кисти в 1998 г. Операций не было. Бывший курильщик. Имеет отягощенный ранний наследственный анамнез по ССЗ (ИБС с 45 лет у отца с фатальным исходом ИМ в 55 лет).

Липидологический анамнез

Впервые повышение общего холестерина (ОХС) по амбулаторной карте отмечено с 30 лет (5,8 ммоль/л), стремился самостоятельно добиться снижения немедикаментозно (гипохолестериновая диета, регулярная физическая активность, отказ от курения), без значимого эффекта. Ежегодно на медосмотре на работе пациенту сообщалось о наличии повышения ОХС и необходимости его коррекции препаратами (прописывался розувастатин 10 мг), однако ЛСТ пациентом не принималась. В 2017 г. при обследовании по гипертонической болезни отмечалось сохранение дислипидемии (ОХС 6,3 ммоль/л, ХС-ЛПНП 4,1 ммоль/л), был назначен аторвастатин 10 мг, однако пациент от приема воздержался ввиду личных убеждений об опасном влиянии статинов на печень и мышцы. В 2022 г. перенес ИМ и вмешательства на коронарных артериях, после чего пациент в рамках льготного лекарственного обеспечения начинает регулярный прием аторвастатина 80 мг, опасаясь наследственности фатальных осложнений заболевания. Дислипидемия при госпитализации с ИМ: ОХС 6,75 ммоль/л, ХС-ЛПНП 4,4 ммоль/л, триглицериды (ТГ) 1,44 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) 1,7 ммоль/л. Через 4 мес. от ИМ на фоне постоянного приема аторвастатина 80 мг на визите к кардиологу были предоставлены следующие значения липидов: ОХС 4,2 ммоль/л, ХС-ЛПНП 2,29 ммоль/л, ТГ 0,7 ммоль/л, ХС-ЛПВП 1,59 ммоль/л. Ввиду недостижения целевого ХС-ЛПНП пациент направлен на консультацию в липидологический центр.

В июне 2022 г. пациент попадает на учет к кардиологу-липидологу. Проведено дообследование пациента по другим сосудистым бассейнам на предмет атеросклероза, выявлена гипоплазия позвоночной артерии справа. Учитывая очень высокий ССР, возможную семейную гиперхолестеринемия, ранний собственный и наследственный анамнез по ССЗ, недостижение целевого ХС-ЛПНП, в рамках вторичной профилактики липидологом назначен переход с высокоинтенсивной монотерапии статином на двойную ЛСТ с аторвастатином 80 мг и эзетимибом 10 мг в составе.

Через 3 нед. приема у пациента возникли интенсивные боли в икроножных мышцах и их слабость, ввиду чего доза аторвастатина 80 мг была снижена кардиологом до 40 мг, эзетимиб принимался в прежней дозе. Контроль профиля безопасности спустя 6 нед. показал клиническое нивелирование болевого синдрома в мышцах и отсутствие лабораторных отклонений (аспартатаминотрансфераза 12,6 Ед/л, аланинаминотрансфераза 17,1 Ед/л, креатинфосфокиназа 70 Ед/л, глюкоза 5,6 ммоль/л, креатинин 74 мкмоль/л). Двойная комбинированная терапия была продолжена в прежнем объеме и дозах с рекомендованным контрольным наблюдением кардиолога-липидолога 1 раз в год с дообследованием.

В настоящее время пациент принимает двойную ЛСТ в прежних дозах, соблюдает гиполипидемическую диету, жалоб не отмечает. Регулярно контролирует липидограмму и показатели безопасности терапии, динамически отслеживает другие сосудистые бассейны на предмет манифестации атеросклероза, осматривается липидологом. На последнем визите в июле 2023 г. самочувствие удовлетворительное, коронарных жалоб не предъявляет, артериальная гипертензия скомпенсирована. *Status localis*: ксантом, ксантелазм, липоидной дуги роговицы нет. Липидограмма от мая 2023 г.: ОХС 3,0 ммоль/л, ЛПНП 1,33 ммоль/л, ЛПВП 1,4 ммоль/л, ТГ 0,6 ммоль/л. По электрокардиограмме ишемических изменений в миокарде не определяется, ритм синусовый 58 в мин.; по ультразвуковому обследованию сердца – глобальная сократительная функция левого желудочка в норме, по клапанам и полостям без особенностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на примере пациента очень высокого ССР с недостижением ХС-ЛПНП отражена эффективность предлагаемого комбинированного липид-снижающего лечения (максимально переносимой дозировки статина с дополнительным усилением эзетимибом 10 мг) с клинической и лабораторной безопасностью. Аргументами в пользу выбора такого лечебного подхода стали наследственный анамнез по ССЗ, ранний дебют ССЗ у пациента, возможная семейная гиперхолестеринемия, недостижение целевого ХС-ЛПНП на высокоинтенсивной монотерапии статином в рамках вторичной профилактики.

Поступила / Received 01.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 20.02.2024
Принята в печать / Accepted 27.02.2024



Список литературы / References

1. Мешков АН, Ершова АИ, Деев АИ, Метельская ВА, Жернакова ЮБ, Ротарь ОП и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):62–67. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-62-67>.
2. Meshkov AN, Ershova AI, Deev AI, Metelskaya VA, Zhernakova YuV, Rotar OP et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012–2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2017;16(4):62–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-62-67>.
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267–1278. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1).
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
6. Tokgozoglul L, Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies. *Eur Heart J*. 2022;43(34):3198–3208. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab841>.
7. Оганов РГ, Кухарчук ВВ, Арутюнов ГП, Галаявич АС, Гуревич ВС, Дупляков ДВ и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(4):70–78. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-4-70-78>.
8. Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, Galyavich AS, Gurevich VS, Duplyakov DV et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2012;11(4):70–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-4-70-78>.
9. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovvas P, Bray S, Kiru G et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(11):1279–1289. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>.
10. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N 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(9753):1670–1681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5).
11. Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Кухарчук ВВ. Клинические рекомендации по нарушениям липидного обмена 2023. Что нового? *Атеросклероз и дислипидемии*. 2023;3(3):5–9. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2023.03.0001>.
12. Ezhov MV, Sergienko IV, Kukharchuk VV. Clinical guidelines for lipid disorders 2023. What's new? *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2023;3(3):5–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2023.03.0001>.
13. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgozoglul LS et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 2022;43(8):830–833. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab718>.
14. Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*. 2003;107(19):2409–2445. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000068312.21969.C8>.
15. Gagné C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002;90(10):1084–1091. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02774-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02774-1).
16. Jia L, Betters JL, Yu L. Niemann-pick C1-like 1 (NPC1L1) protein in intestinal and hepatic cholesterol transport. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:239–259. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142233>.
17. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–2397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>.
18. Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, Bohula E, Guneri S, White JA et al. Efficacy and Safety of Adding Ezetimibe to Statin Therapy Among Women and Men: Insight From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e006901. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006901>.
19. Шапошник ИИ, Генкель ВВ. Плейотропные эффекты эзетимиба. *Кардиология*. 2019;59(125):12–17. <https://doi.org/10.18087/cardio.n875>.
20. Shaposhnik II, Genkel VV. Pleiotropic effects of ezetimibe. *Kardiologiya*. 2019;59(125):12–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.n875>.
21. Gargano F, Calabrò P. Role of dual lipid-lowering therapy in coronary atherosclerosis regression: Evidence from recent studies. *Atherosclerosis*. 2018;269:219–228. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.012>.
22. Toth PP, Morrone D, Weintraub WS, Hanson ME, Lowe RS, Lin J et al. Safety profile of statins alone or combined with ezetimibe: a pooled analysis of 27 studies including over 22,000 patients treated for 6–24 weeks. *Int J Clin Pract*. 2012;66(8):800–812. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2012.02964.x>.
23. Iqbal Z, Ho JH, Adam S, France M, Syed A, Neely D et al. Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK. *Atherosclerosis*. 2020;313:126–136. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008>.
24. Grewal T, Nguyen MKL, Buechler C. Cholesterol and COVID-19: therapeutic opportunities at the host/virus interface during cell entry. *Life Sci Alliance*. 2024;7(5):e202302453. <https://doi.org/10.26508/lsa.202302453>.
25. Israel A, Schäffer AA, Cicurel A, Feldhamer I, Tal A, Cheng K et al. Identification of drugs associated with reduced severity of COVID-19: A case-control study in a large population. *medRxiv*. 2021;2020.10.13.20211953. <https://doi.org/10.1101/2020.10.13.20211953>.
26. Kim BK, Hong SJ, Lee YI, Hong SJ, Yun KH, Hong BK et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination

- therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400(10349):380–390. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00916-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00916-3).
23. Федорова НВ, Седых ДЮ, Кашталап ВВ, Чеснокова ЛЮ, Груздева ОВ, Барбараш ОЛ. Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов с острым коронарным синдромом на госпитальном этапе (клиническое наблюдение). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(45):121–129. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-45-121-129>.
 - Fedorova NV, Sedykh DYU, Kashtalap VV, Chesnokova LYU, Gruzdeva OV, Barbarash OL. Intensification of lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndrome. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(45):121–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-45-121-129>.
 24. Cardoso R, Blumenthal RS, Kopecky S, Lopez-Jimenez F, Martin SS. How Low to Go With Lipid-Lowering Therapies in a Cost-effective and Prudent Manner. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(4):660–669. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.011>.
 25. Rikhi R, Shapiro MD. Newer and Emerging LDL-C Lowering Agents and Implications for ASCVD Residual Risk. *J Clin Med*. 2022;11(15):4611. <https://doi.org/10.3390/jcm11154611>.
 26. Барбараш ОЛ, Федорова НВ, Седых ДЮ, Груздева ОВ, Хрячкова ОН, Кашталап ВВ, Филимонова АА. Применение ингибиторов PCSK9 на госпитальном этапе лечения пациентов с острым коронарным синдромом и тяжелыми нарушениями липидного обмена. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):4010. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4010>.
 - Barbarash OL, Fedorova NV, Sedykh DYU, Gruzdeva OV, Khryachkova ON, Kashtalap VV, Filimonova AA. PCSK9 inhibitors for in-hospital treatment of patients with acute coronary syndrome and severe lipid metabolism disorders. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):4010. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4010>.
 27. Седых ДЮ, Кашталап ВВ, Хрячкова ОН, Петрова ТС, Барбараш ОЛ. Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов очень высокого риска: возможности комбинации с ингибиторами PCSK9. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5030. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5030>.
 - Sedykh DYU, Kashtalap VV, Khryachkova ON, Petrova TS, Barbarash OL. Intensification of lipid-lowering therapy in very high-risk patients: potential of combination with PCSK9 inhibitors. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5030. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5030>.
 28. Lee ZV, Lam H. Aggressive lipid-lowering therapy after percutaneous coronary intervention - for whom and how? *AsiaIntervention*. 2022;8(1):24–31. <https://doi.org/10.4244/AIJ-D-22-00005>.
 29. Hammoudeh AJ, Ehtay A, Ghanem GY, Haddad J. Achieving low-density lipoprotein cholesterol treatment goals among dyslipidemic individuals in the Levant: the CEntralized Pan-Levant survey on the Undertreatment of hypercholesterolemia (CEPHEUS) study. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(10):1957–1965. <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.929095>.
 30. McCaughey C, Ranganathan D, Kerins M, Murphy G, Murphy R. Dyslipidaemia management in the cardiac rehabilitation clinic of a tertiary referral centre: analysis of the impact of new ESC guidance on LDL-C target achievement. *Ir J Med Sci*. 2022;191(6):2569–2577. <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02885-9>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Кашталап
 Написание текста – В.В. Кашталап, Д.Ю. Седых
 Сбор и обработка материала – Д.Ю. Седых
 Обзор литературы – Д.Ю. Седых, Н.А.Тмоян
 Анализ материала – В.В. Кашталап, Д.Ю. Седых
 Редактирование – В.В. Кашталап
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Кашталап

Contribution of authors:

Concept of the article – Vasily V. Kashtalap
 Text development – Vasily V. Kashtalap, Darya Yu. Sedykh
 Collection and processing of material – Darya Yu. Sedykh
 Literature review – Darya Yu. Sedykh, Narek A. Tmoyan
 Material analysis – Vasily V. Kashtalap, Darya Yu. Sedykh
 Editing – Vasily V. Kashtalap
 Approval of the final version of the article – Vasily V. Kashtalap

Информация об авторах:

Кашталап Василий Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической кардиологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновы бульвар, д. 6; v_kash@mail.ru
Седых Дарья Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновы бульвар, д. 6; md-sedih@mail.ru

Information about authors:

Vasily V. Kashtalap, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; v_kash@mail.ru
Darya Yu. Sedykh, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Circulatory Pathology, Department of Clinical Cardiology, Cardiologist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; md-sedih@mail.ru