

Современные тенденции решения проблемы резидуального сердечно-сосудистого риска

Н.Ю. Обьедкова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2072-5511>, obedkovany@kursksmu.net

А.А. Гуслякова, <https://orcid.org/0009-0005-7846-7801>, guslyakova.a@mail.ru

Г.С. Маль, <https://orcid.org/0000-0003-1712-5005>, malgs@kursksmu.net

Е.Г. Обьедков, <https://orcid.org/0000-0003-0566-1476>, obiedkoveg@kursksmu.net

Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Резюме

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний является актуальной проблемой здравоохранения не только в Российской Федерации, но и во всем мире. У пациентов очень высокого риска, страдающих ишемической болезнью сердца и сопутствующими дислипидемиями, при достигнутых целевых уровнях атерогенных фракций липопротеинов, несмотря на достаточно эффективную многокомпонентную гиполипидемическую терапию, сохраняется высокий остаточный (резидуальный) риск развития сердечно-сосудистых осложнений – таких как нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт. В данной статье проводится обзор актуальной научной литературы, метаанализов исследований, рандомизированных клинических испытаний различных классов гиполипидемических лекарственных препаратов, рассматриваются основные причины сохранения резидуального риска сердечно-сосудистых осложнений, оценивается роль известных клинико-диагностических маркеров в его развитии, среди которых выделяются уровень липопротеина (а), триглицеридов и атерогенных липопротеинов, сохраняющееся асептическое воспаление сосудистой стенки, маркерами которого являются высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкин-6, интерлейкин-1β. Обсуждаются возможные терапевтические стратегии снижения резидуального риска у пациентов в зависимости от этиологического фактора, оцениваются эффективность омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, фибратов, варианты использования РНК интерференции с помощью малых интерферирующих РНК и антисмысловых олигонуклеотидов, афереза липопротеинов, а также противовоспалительная терапия с использованием колхицина, малых доз метотрексата и моноклональных антител, ингибирующих продукцию провоспалительных интерлейкинов, в снижении резидуального сердечно-сосудистого риска. Оценка остаточного сердечно-сосудистого риска у пациента в клинической практике позволяет определить недостаточность или неэффективность проводимых мероприятий вторичной профилактики и выбрать иную, более современную или комплексную, тактику снижения сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: резидуальный риск, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, гиполипидемическая терапия, статины, эзетимиб, иПСК9, омега-3 ПНЖК

Для цитирования: Обьедкова НЮ, Гуслякова АА, Маль ГС, Обьедков ЕГ. Современные тенденции решения проблемы резидуального сердечно-сосудистого риска. *Медицинский совет*. 2024;18(6):155–163. <https://doi.org/10.21518/ms2024-115>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current trends in solving the problem of residual cardiovascular risk

Natal'ja Yu. Obedkova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2072-5511>, obedkovany@kursksmu.net

Anastasiya A. Guslyakova, <https://orcid.org/0009-0005-7846-7801>, guslyakova.a@mail.ru

Galina S. Mal, <https://orcid.org/0000-0003-1712-5005>, malgs@kursksmu.net

Evgenij G. Obedkov, <https://orcid.org/0000-0003-0566-1476>, obiedkoveg@kursksmu.net

Kursk State Medical University; 3, K. Marx St., Kursk, 305041, Russia

Abstract

Cardiovascular mortality is an urgent health problem not only in the Russian Federation, but also throughout the world. Patients of high cardiovascular risk, which suffering from ischemic heart disease and attending dyslipidemia, remain with high residual risk of cardiovascular complications such as unstable angina, myocardial infarction, stroke even in the case of achieved target level of atherogenic lipoproteins, no matter effective multicomponent hypolipidemic therapy. This article reviews the relevant scientific literature, meta-analyses of studies, randomized clinical trials of lipid-lowering drugs, examines the main reasons for the persistence of residual cardiovascular risk, evaluates the role of each clinical diagnostic marker in its progression, among which are the level of lipoprotein (a), triglycerides and other atherogenic lipoproteins, persistent aseptic inflammation of the vascular wall, the markers of which are highly sensitive C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-1β. Possible therapeutic strategies for reducing residual risk depending on the etiological factor are discussed including the effectiveness in reducing residual cardiovascular risk with omega-3 polyunsaturated fatty acids, fibrates, options for RNA interference with small interfering RNA and antisense oligonucleotides usage, lipoprotein apheresis, as well as anti-inflammatory therapy using colchicine, low doses of methotrexate and monoclonal antibodies that inhibit the production of proinflammatory interleukins. Assessing a patient's residual risk in clinical practice allows us to determine the insufficiency or ineffectiveness of secondary prevention measures and choose a different, more modern or comprehensive tactic for cardiovascular risk reducing.

Keywords: residual risk, coronary heart disease, dyslipidemia, lipid-lowering therapy, statins, ezetimibe, iPCSK9, omega 3 polyunsaturated fatty acids

For citation: Obedkova NYu, Guslyakova AA, Mal GS, Obedkov EG. Current trends in solving the problem of residual cardiovascular risk. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):155–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-115>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы, обусловленных атеросклерозом, остро стоит перед системами здравоохранения всех стран. Согласно данным федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, коэффициент смертности от болезней системы кровообращения за 2021 г. составил 663,8 на 1 тыс. населения среди мужчин и 645,4 на 1 тыс. населения среди женщин¹, что является достаточно высоким показателем. Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний – одна из первоочередных задач правительства, что находит отражение в национальном проекте «Здравоохранение»: его ведущей целью заявлено снижение смертности от сердечной-сосудистых заболеваний до 450 случаев на 100 тыс. населения к 2024 г.

РЕЗИДУАЛЬНЫЙ РИСК КАК АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА В КАРДИОЛОГИИ

Главным патогенетическим обоснованием развития ишемической болезни сердца и всех ее осложнений считают дислипидемию и атеросклероз. Существует множество теорий, объясняющих механизмы образования липидных отложений в стенке сосуда, многие из них теперь находят отражение в диагностическом поиске маркеров прогрессирования данного патологического процесса, а некоторые звенья патогенеза становятся точками приложения сил для новых или уже доказавших свою эффективность лекарственных средств: от ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы – статинов – до подавления синтеза пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин 9 типа (PCSK9) с помощью малой интерферирующей РНК (инклизипран).

Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества, Европейского общества кардиологов, главным показателем оценки сердечно-сосудистого риска является не сам общий холестерин, а липопротеины низкой плотности (ЛПНП), для лиц с очень высоким кардиоваскулярным риском целевое значение ЛПНП составляет менее 1,4 ммоль/л. Однако достижение целевого уровня само по себе не гарантирует отсутствия прогрессирования атеросклеротического процесса, и тогда логичным становится определение остаточного – или резидуального – риска, с высоким уровнем которого связывают большое число фатальных осложнений, таких как инфаркты миокарда, рестенозы стента, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу и другие [1].

Международная программа по снижению резидуального риска (Residual risk reducing initiative – R³I) была инициирована в Швейцарии группой европейских ученых:

французскими профессорами J.-C. Fruchart и P. Amarengo, а также бельгийским ученым, профессором M. Hermans в 2008 г., сейчас в данное объединение входит порядка 40 стран, в том числе и Россия, представленная президентом Российского общества кардиологов Е.В. Шляхто. Под высоким резидуальным сердечно-сосудистым риском понимают значительную сохраняющуюся остаточную вероятность наступления макро- и микрососудистых осложнений атеросклеротических процессов, несмотря на достижение целевого уровня ЛПНП, тщательного контроля уровней артериального давления и глюкозы [2].

В качестве основных факторов, обеспечивающих сохранение высокого уровня резидуального риска, можно выделить семейные гиперхолестеринемии в гомо- и гетерозиготном варианте, изолированную гипертриглицеридемию, высокий уровень липопротеина (Лп) (а) в крови, а также высокий показатель ремнантного холестерина, представляющего собой все атерогенные фракции липопротеинов, непосредственно влияющих на атеросклеротические процессы, низкий уровень ЛПВП, гипергликемию на фоне метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа, курение, ожирение, артериальную гипертензию, причем ряд вышеуказанных факторов относится к немодифицируемым – т.е. неизменным и генетически обусловленным (статус носителя определенной формы семейной гиперхолестеринемии), другие, в свою очередь, являются модифицируемыми и перспективными в качестве показателей для лекарственной коррекции – к примеру, липопротеин (а) [3]. Однако влияние аддитивных факторов, таких как воспалительный статус, например, все еще предстоит изучить, обсуждается конкретное значение каждого клинико-диагностического маркера, несущего свой весомый вклад в сохранение высокого остаточного риска, этот поиск все еще продолжается и представляет собой интересную и развивающуюся отрасль кардиологии.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИПОПРОТЕИНА (А)

По данным Американской коллегии кардиологов (ACC), Американской кардиологической ассоциации (АНА), Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS), одним из весомых факторов высокого резидуального риска считается уровень Лп (а) в крови выше >50 мг/дл, данный липопротеин низкой плотности содержит аполипопротеин (а), гомологичный плазминогену [4, 5]. Он участвует в прогрессировании атеротромбоза и асептического воспаления в стенке сосуда за счет ингибирования плазминогена путем связывания с плазминоновыми рецепторами эндотелиальных клеток и активации пролиферации клеток интимы, тем самым нарушается процесс фибринолиза. Также Лп (а) способен связываться с рецепторами на поверхности тромбоцитов, что

¹ Коэффициенты смертности по основным классам причин смерти. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/demo25_2022.xls.

вызывает их активацию и прогрессирование тромбообразования [3]. Метаанализ исследований прогностического значения Лп (а) у пациентов с ишемической болезнью сердца, проведенный Z. Wang et al, указывает на то, что повышенный уровень данного маркера связан и с повышенным остаточным риском сердечно-сосудистых событий, но не связан напрямую со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний или общей смертностью [6]. Возникает предположение, что мы можем управлять резидуальным риском за счет снижения уровня Лп (а).

Обратимся к опыту ученых, изучавших данное предположение. В исследовании YOKOHAMA-ACS участвовали 76 пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) и выполненного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), находящихся на терапии. Пациенты были разделены на 2 группы по уровню Лп (а): менее 20 мг/дл и более 20 мг/дл соответственно. У пациентов оценивали объем атеросклеротических бляшек спустя 10 мес. исследования, притом за первичную конечную точку было принято изменение объема атеросклеротической бляшки в процентах. У пациентов в группе низкого уровня Лп (а) наблюдалось меньшее увеличение бляшек в объеме ($-6,8 \pm 15,6\%$) по сравнению с группой высокого уровня Лп (а) ($2,5 \pm 16,6\%$). Таким образом, было выдвинуто предположение, что высокий уровень Лп (а) в крови достоверно повышает риск прогрессирования атеросклеротических бляшек, логичным предположением которого является лекарственное стимулирование снижения уровня данного липопротеина [7].

Однако следует отметить, что уровни Лп (а) менее чувствительны к стандартной липидснижающей терапии с использованием статинов: L.M. de Boer et al. провели метаанализ исследований пациентов, находящихся на гиполипидемической терапии препаратами ГМГ-КоА-редуктазы, который показал, что они недостаточно эффективны по сравнению с плацебо независимо от дозы: разница в результатах использования статинов и плацебо составляла 1,1 мг/дл (0,1%) [8]. Метаанализ S. Tsimikas et al. указывает на то, что статины способны наоборот повышать уровень Лп (а) в крови: в среднем изменение уровня Лп (а) по сравнению с исходным колебалось в пределах от 8,5 до 19,6% в группе статинов и от -0,4 до -2,3% в группе плацебо [9].

Что касается возможности использования эзетимиба, то в метаанализе A. Sahebkar et al., где рассматривались 10 рандомизированных клинических исследований с плацебо-контролем, которые изучали его использование для снижения уровня Лп (а), показано, что эзетимиб в монотерапии или в комбинации со статином по сравнению с плацебо не давал значительного эффекта снижения уровня Лп (а) [10].

Знаменитое исследование ODYSSEY OUTCOMES показало убедительную эффективность ингибиторов PCSK9 (пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9), в частности алирокумаба, в снижении уровня ЛПНП по сравнению с плацебо, а также по результатам дополнительного исследования выяснилось, что алирокумаб достаточно эффективен в снижении уровня

Лп (а): у пациентов с Лп (а) $>13,7$ мг/дл происходило снижение уровня Лп (а) в среднем на 10,3 мг/дл (у пациентов с ЛПНП <70 мг/дл) и 11,4 мг/дл (у пациентов с ЛПНП >70 мг/дл), а у пациентов с Лп (а) $<13,7$ мг/дл изменение его уровня оказалось незначительным [11].

Поскольку высокий уровень Лп (а) связывают с мутациями в генах *APOB*, *PCSK9*, *LDRL*, некоторые исследования предлагают варианты снижения высокого уровня Лп (а), нацеленные на ингибирование данных генов. Предлагаются варианты использования РНК интерференции с помощью малых интерферирующих РНК и антисмысловых олигонуклеотидов. Например, в процессе длительных исследований находятся новые медицинские препараты пелакарсен и олпасиран [12]. Высказываются предположения о возможности немедикаментозного снижения уровня Лп (а), впрочем, эффективность диеты или достаточной физической активности не доказана, что может быть связано с тем, что около 90% случаев повышенного уровня Лп (а) обусловлены генетически [3].

Для пациентов с повышенным уровнем Лп (а), не отвечающих на медикаментозную гиполипидемическую терапию, следует рассмотреть использование афереза липопротеинов. Данный метод представляет собой двойную фильтрацию крови и удаление из нее липопротеинов и, как правило, хорошо переносится пациентами [13]. Эффективность афереза неоспорима: Немецкий реестр афереза липопротеинов (GLAR) содержит данные более чем 1600 пациентов, у которых были проведены более 26 тыс. процедур афереза, что позволило на основе этих данных сделать выводы о снижении у пациентов, прошедших курс афереза, риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений на 83%, а нефатальных – на 63% [14]. Однако показания для проведения афереза липидов малочисленны. GLAR определил, что терапия с помощью афереза показана, когда у пациента присутствуют высокие уровни Лп (а) (>120 нмоль/л) в сочетании с нормальными уровнями ЛПНП ($<2,6$ ммоль/л), при которых у пациента возникло нетипично раннее сердечно-сосудистое событие. В США же уровень Лп (а) не рассматривается как обязательное показание для проведения афереза, а основным показанием является наличие гомозиготной семейной гиперхолестеринемии, а также уровень ЛПНП >200 мг/дл у гетерозигот [15].

ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ТРИГЛИЦЕРИДОВ – ПРЕДИКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Другим маркером, влияющим на высокий уровень резидуального риска, является повышенный уровень триглицеридов, превращающихся при липолизе в триглицерид-богатые липопротеидные частицы (ТГБ) с повышенным количеством эфиров холестерина. Первичная гипертриглицеридемия (ГТГ) представляет собой дислипидемию IV или V фенотипа по классификации Фредриксена, а вторичная ГТГ часто развивается на фоне инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома, ожирения. Внешние факторы, приводящие к развитию гипертриглицеридемии, включают в себя в первую очередь погрешности в диете: чрезмерное употребление простых

углеводов, жирной пищи, алкоголя [4]. Целевым уровнем триглицеридов является значение менее 1,7 ммоль/л, при более высоких уровнях ТГ липолиз приводит к значительному накоплению остатков хиломикронов и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), что фактически будет проявляться в виде остаточного ремнантного холестерина (RC) [16]. Он представляет собой холестерин всех атерогенных частиц, содержащийся в хиломикронах, ЛПОНП, богатых ТГ, и липопротеинах промежуточной плотности (ЛППП) [17]. Он способен накапливаться в клетках интимы с развитием пристеночного воспаления и вместе с тем прогрессирования атеросклероза сосудов. Многие исследования, метаанализы указывают на то, что у пациентов с высоким уровнем ремнантного холестерина в крови повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений, независимо от того, был ли у пациентов ранее установлен диагноз ИБС [18, 19]. Например, в исследовании BARI-2D, изучавшем уровень сердечно-сосудистого риска у пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания и с сопутствующей гипертриглицеридемией, сахарным диабетом 2-го типа было установлено, что с каждым повышением уровня ТГ в крови на 50 мг/дл риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний / инфаркта миокарда / инсульта повышался на 3,8% (первичная конечная точка) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 6,4% (вторичная конечная точка) [20].

Исследование J. Yang et al., рассматривающее связь уровня ремнантного холестерина с развитием сердечно-сосудистого события, выявило, что повышенный уровень остаточного холестерина ассоциирован с более высоким уровнем ТГ в крови, а также у пациентов с более высоким уровнем ремнантного холестерина ($0,79 \pm 0,33$ ммоль/л) риск сердечно-сосудистых осложнений оказался выше, чем у пациентов с более низким уровнем ($0,32 \pm 0,11$ ммоль/л): 16,9 против 11,5% [21]. У пациентов со стабильной ИБС и достигнутым целевым уровнем ЛПНП <70 мг/дл развитие сердечно-сосудистых осложнений (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда, стенокардия с необходимостью проведения реваскуляризации) наблюдалось чаще у пациентов с уровнем ремнантных липопротеинов $>3,9$ мг/дл, чем у пациентов с уровнем ремнантных липопротеинов $<3,9$ мг/дл [22].

Резидуальный риск, связанный с повышенным уровнем ремнантного холестерина, вероятно, более выражен у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Исследование пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, проведенное Q. Shao et al, показало, что при высоком уровне RC $>0,79$ ммоль/л наблюдалось повышение риска развития сердечно-сосудистых событий на 66,7% у пациентов, больных диабетом, и на 50,1% у пациентов без сахарного диабета [23]. В исследовании Y.X. Cao et al по оценке резидуального риска у пациентов с разным гликемическим статусом и повышенным уровнем ремнантного холестерина в течение 5,1 лет было определено, что сердечно-сосудистые события возникли в 10,1% случаев у пациентов с нормогликемией, 11,7% случаев у пациентов с предиабетом и в 13,7% случаев у пациентов с сахарным диабетом [24].

Немедикаментозное снижение уровней триглицеридов возможно: в протоколах по лечению дислипидемий ESC и EAS рекомендуется снижение массы тела ($IMT = 20-25$ кг/м²), снижение употребления простых углеводов и алкоголя, повышение физической нагрузки (как минимум до 30 мин. ежедневно) [4].

Медикаментозное лечение гипертриглицеридемии включает в себя терапию статинами с добавлением омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) или фенофибрата; последний представляет собой гиполипидемический лекарственный препарат, основными механизмами действия которого являются ускорение окисления ЛП, богатых ТГ и нарушение синтеза жирных кислот, которые используются для синтеза ЛПОНП за счет активации α -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом [25]. Согласно европейским клиническим рекомендациям по лечению дислипидемий, пациентам с уровнем ТГ $<2,3$ ммоль/л рекомендуется назначение омега-3 ПНЖК, пациентам с уровнем ТГ $= 2,3-5,0$ ммоль/л рекомендуется назначать комбинацию статин + фенофибрат. Пациентам с ТГ $>5,0$ ммоль/л назначаются омега-3 ПНЖК и фенофибрат [26].

В исследовании ACCORD, а позже и дополнительном исследовании ACCORDION исследовалась эффективность фенофибрата в комбинации с симвастатином по сравнению с комбинацией симвастатин + плацебо. Результаты исследования ACCORD не показали эффективности фенофибрата в снижении сердечно-сосудистого риска, однако позже, в исследовании ACCORDION, которое проводилось среди участников предшествующего исследования было выяснено, что использование фенофибрата снижало смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, а также риск нефатального инфаркта миокарда и инсульта по сравнению с плацебо, что вероятно объяснялось «эффектом наследия». Тем не менее данный гиполипидемический препарат не показан к длительному приему и имеет достаточно обширные побочные эффекты, например диспепсический синдром, миалгии, холелитиаз [27].

Исследование PROMINENT завершено в III фазе по изучению эффективности пемафибрата по сравнению с плацебо в снижении уровня триглицеридов в крови [28]. В нем участвовали пациенты с установленным диагнозом сахарного диабета 2-го типа, уровнем ТГ в крови натошак 200–499 мг/дл и уровнем ЛПНП <40 мг/дл. Среднее изменение уровня ТГ в процентах составило – 31,1% у пациентов у группе пемафибрата и – 6,9% в группе плацебо [29].

Что касается препаратов омега-3 ПНЖК, то к ним относятся эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты, которые подавляют синтез атерогенных фракций липидов и усиливают их экскрецию. Особенностью омега-3 ПНЖК является практически отсутствие побочных эффектов, что делает их перспективным объектом для исследований и по возможности включения в гиполипидемическую терапию в качестве комбинаций с другими гиполипидемическими препаратами [30].

Исследование REDUCE-IT проводилось у пациентов с гипертриглицеридемией, принимающих статин и икозапентил (в дозе 4 г/сут). За первичную конечную точку были приняты смерть от сердечно-сосудистых заболеваний,

нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация, нестабильная стенокардия. Первичная точка была достигнута в 17,2% случаев у пациентов, принимавших икозапент этил, и в 22,0% у пациентов из группы плацебо. При этом за 1 год исследования уровень ТГ у пациентов в группе омега-3 ПНЖК снизился на 18,3% по сравнению с повышением на 2,2% у пациентов в группе плацебо [31].

Однако следует также отметить, что в исследованиях ASCEND и VITAL омега-3 ПНЖК не дали положительного эффекта в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и снижении уровня триглицеридов. Исследование ASCEND проводилось у пациентов с сахарным диабетом, разделенных на 2 группы: принимавшие омега-3 ПНЖК или плацебо. За первичную конечную точку принимались нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, транзиторная ишемическая атака, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (т. е. впервые возникшее сердечно-сосудистое событие). Первичная точка наблюдалась у 8,9% пациентов в группе омега-3 ПНЖК и у 9,2% в группе плацебо. Вторичная конечная точка включала в себя впервые возникшее сердечно-сосудистое событие и любую артериальную реваскуляризацию. Вторичная точка была достигнута у 11,4% пациентов в группе омега-3 ПНЖК и 11,5% пациентов в группе плацебо [32]. Исследование VITAL также изучало эффективность омега-3 ПНЖК в снижении сердечно-сосудистого риска. Пациенты были разделены на группу омега-3 ПНЖК и плацебо. У пациентов в группе омега-3 ПНЖК сердечно-сосудистое событие возникло в 3,0% случаев, а у пациентов в группе плацебо – в 3,2% случаев [33]. Возможно, на отсутствие эффективности омега-3 ПНЖК в данных исследованиях могли повлиять аддитивные факторы, поэтому требуется проведение дополнительных исследований для уточнения роли омега-3 ПНЖК в снижении сердечно-сосудистого риска, особенно у пациентов с гипертриглицеридемией или диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями [34].

J.E. Jun et al. провели исследование по оценке эффективности комбинации омега-3 ПНЖК с аторвастатином у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и без него. Первичная конечная точка включала в себя процентное изменение уровней ТГ и не-ЛПВП после 8 нед. исследования. Ко вторичной конечной точке были отнесены процентные изменения других компонентов липидограммы – общего холестерина, ЛПОНП, ЛПВП, апоВ и Лп (а). У пациентов без сахарного диабета в обеих группах (аторвастатин + омега-3 ПНЖК и аторвастатин + плацебо) наблюдалось снижение уровня ТГ ($-16,9 \pm 41,6\%$ и $-14,0 \pm 30,6\%$ соответственно). Однако у пациентов с сахарным диабетом наиболее эффективным методом терапии оказалась комбинация омега-3 ПНЖК + аторвастатин: снижение ТГ ($-31,3 \pm 29,8\%$) и не-ЛПВП ($-11,1 \pm 19,6\%$), а комбинация аторвастатин + плацебо повышала уровни ТГ ($6,4 \pm 38,0\%$) и не-ЛПВП ($6,7 \pm 23,9\%$) по сравнению с исходным уровнем [35].

Другой группой препаратов, блестяще проявившей себя в снижении абсолютного риска, являются ингибиторы PCSK9 (иPCSK9), с ними можно также прогнозировать

и влияние на резидуальный риск. Механизм действия связан с предотвращением утилизации рецептора к ЛПНП и обеспечением нормального его функционирования, таким образом, атерогенные частицы могут и дальше беспрепятственно удаляться из плазмы крови (без разрушения работающего рецептора), что в полной мере сказывается и на уменьшении резидуального сердечно-сосудистого риска, соответственно. А.Р. Morise et al. провели исследование у пациентов с ИБС и семейной гиперхолестеринемией, непереносимостью статинов и высоким уровнем ЛПНП, в котором изучался эффект ингибиторов PCSK9 по снижению уровня ремнантного холестерина в крови. Пациенты принимали эволокумаб (140 мг) или алирокумаб (75 или 150 мг). В результате, помимо снижения уровня ЛПНП ($-58,0\%$ с использованием формулы Фридевальда) и ОХ ($-41,0\%$), наблюдалось также снижение уровня триглицеридов ($-24,0\%$), не-ЛПВП ($-50,0\%$), остаточного холестерина ($24,0\%$ с использованием формулы Фридевальда). Более выраженное снижение триглицеридов наблюдалось у пациентов с более высоким исходным уровнем ТГ в крови [36].

Перспективной точкой применения современных генно-инженерных гиполипидемических препаратов является снижение всех атерогенных фракций липопротеинов – т. е. ХС-неЛПВП (за исключением липопротеинов высокой плотности), которое приведет и к снижению резидуального риска, соответственно. В исследовании ORION оценивалась гиполипидемическая эффективность инклизирана (миРНК, ингибирующая PCSK9) у пациентов с риском развития сердечно-сосудистого события и уровнем ЛПНП $>2,6$ ммоль/л, несмотря на максимально переносимую дозировку принимаемых статинов или других гиполипидемических препаратов. Что касается не-ЛПВП, то для группы инклизирана среднее изменение уровня холестерина не-ЛПВП и апоВ по сравнению с плацебо на 510-й день составило $-39,5$ и $-35,8\%$ соответственно [37].

В исследовании TRANSLATE-TIMI 70 изучался эффект антисмыслового олигонуклеотида вупанорсена, который ингибирует синтез ангиопоэтинподобного белка-3 (ANGPTL3), с участием пациентов с уровнем не-ЛПВП ≥ 100 мг/дл, триглицеридов 150–500 мг/дл. Первичной конечной точкой считалось процентное изменение уровня холестерина не-ЛПВП в группе плацебо через 24 нед. Вторичная конечная точка включала процентные изменения уровня триглицеридов, холестерина ЛПНП, апоВ и ANGPTL3 через 24 нед., а также изменения уровня холестерина не-ЛПВП и дополнительных липидных показателей через 16 нед. Лечение вупанорсеном привело к снижению уровня холестерина не-ЛПВП через 24 нед. на 22,0% в группе, принимавшей 60 мг, и на 27,7% в группе, принимавшей 80 мг. Вупанорсен снижал уровни триглицеридов в зависимости от дозы: на 41,3% в группе, принимавшей 120 мг, и на 56,8% в группе, принимавшей 160 мг. Эффекты вупанорсена на уровень холестерина ЛПНП и апоВ, а также вЧСРБ были незначительными. Однако позже от дальнейших исследований пришлось отказаться на фоне развития побочных эффектов при использовании вупанорсена: у пациентов наблюдалось развитие жирового гепатоза [38].

Исследование APPROACH изучало эффекты воланесорсена (антисмыслового олигонуклеотида, ингибирующего мРНК АРОС3) при лечении семейной хиломикронемии. Участники исследования имели подтвержденную генетическим анализом семейную хиломикронемию и были разделены на 2 группы, одна группа получала воланесорсен, другая – плацебо. У пациентов в группе воланесорсена уровень триглицеридов снизился на 77% (в среднем – 19,3 ммоль/л), у пациентов в группе плацебо уровень триглицеридов наоборот повысился на 18% (в среднем – 1,0 ммоль/л) [39].

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК, ИНТЕРЛЕЙКИН-6, ИНТЕРЛЕЙКИН-1 β КАК МАРКЕРЫ РЕЗИДУАЛЬНОГО РИСКА

Следующим патогенетическим звеном высокого остаточного сердечно-сосудистого риска служит процесс асептического воспаления. На фоне атеросклеротического поражения сосудов и развития эндотелиальной дисфункции развивается хроническое системное воспаление, основными факторами риска которого для пациентов с ИБС являются ожирение и сахарный диабет 2-го типа, а также, вероятно, ревматологические и аутоиммунные заболевания [2]. Основным цитокином, который запускает процесс воспаления в эндотелии и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, является интерлейкин-1 β (IL-1 β). Он также повышает регуляцию интерлейкина-6, который в свою очередь усиливает продукцию острофазовых белков в печени, в особенности С-реактивного белка (СРБ) [40]. Поэтому одними из диагностических показателей сохранного и высокого остаточного риска принято считать IL-1 β , СРБ (в частности, высокочувствительный СРБ) и интерлейкин-6. Наибольший остаточный риск будет наблюдаться у пациентов с одновременно повышенными уровнями вЧСРБ и IL-6 [41].

Как правило, значение высокого резидуального риска справедливо применяется к пациентам с уровнем СРБ >2 мг/дл. Однако сам по себе СРБ не участвует в процессе атеротромбоза, а лишь является маркером системного воспаления и может повышаться при многих других состояниях, тогда как активная роль в данном патологическом процессе свойственна IL-1 β и IL-6, которые усиливают адгезию лейкоцитов к клеткам эндотелия, стимулируют пролиферацию эндотелия и продукцию коллагеназ [42].

Исследование Н.Н. Liu et al., изучавшее пациентов с уже установленным диагнозом ИБС, выявило, что у пациентов с повышенными уровнями ремнантного холестерина, Лп (а) и вЧСРБ риск сердечно-сосудистых осложнений значительно повышался, особенно у пациентов с уровнем ЛПНП >2,6 ммоль/л. При этом у отдельной группы пациентов только с повышенным уровнем вЧСРБ риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивался незначительно, что вероятно указывает на преимущественную роль ремнантных липопротеинов в атерогенезе, а вЧСРБ рассматривается лишь как показатель системного воспаления, которое сопровождается атеросклеротическими изменениями сосудов. Корреляционный анализ показал, что существует значительная связь между повышением ремнантного холестерина, Лп (а) и вЧСРБ [43].

Относительно повышенный уровень С-реактивного белка (1–3 мг/л – средний уровень риска развития сердечно-сосудистых осложнений, >3 мг/л – высокий), определенный высокочувствительным методом, в некоторых случаях также может стать маркером сосудистого воспаления. В исследовании FOURIER была доказана эффективность эволокумаба в снижении ЛПНП и сердечно-сосудистого риска. В дополнительном исследовании его влияния на уровень вЧСРБ пациенты были разделены на 3 группы по уровню вЧСРБ (<1 мг/дл, 1–3 мг/дл, >3 мг/дл). За первичную конечную точку были приняты смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или коронарная реваскуляризация. Вторичная конечная точка включала в себя смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда и инсульт. В группе плацебо у пациентов первичная конечная точка была достигнута в 12,0, 13,7, 18,1% случаев для групп вЧСРБ <1 мг/дл, 1–3 мг/дл, >3 мг/дл соответственно, вторичная конечная точка – 7,4, 9,1 и 13,2% соответственно. Сравнительно с этим, в группе эволокумаба первичная конечная точка была достигнута в 1,6, 1,8 и 2,6% случаев, вторичная – в 0,8, 2,0 и 3,0% случаев соответственно. Однако изменение медианы уровня вЧСРБ, составившей 1,8 мг/дл, в обеих группах составило -0,2 мг/дл, что говорит о том, что эволокумаб не влияет на системное воспаление, а сердечно-сосудистый риск снизился за счет снижения уровня ЛПНП. А также следует помнить, что на уровень СРБ влияют и другие процессы организма в зависимости от сопутствующей патологии [44].

В исследованиях SPIRE-1 и SPIRE-2 оценивалась гиполипидемическая эффективность бокоцизумаба. В дальнейшем исследовании участников SPIRE-1 и SPIRE-2 изучали эффективность бокоцизумаба в снижении системного воспаления, ориентируясь на уровень вЧСРБ в крови. По сравнению с плацебо применение бокоцизумаба было связано со статистически значимым снижением уровня ЛПНП (-60,5%), не-ЛПВП-Х (-54,9%), апоВ (-56,0%) и ТГ (-19,9%), а также увеличением уровня холестерина ЛПВП (+6,4%). Как и в случае с эволокумабом, существенного влияния на вЧСРБ не наблюдалось; изменение составило +6,6% за 14 нед. и +6,7% за 52 нед. [45].

В исследовании COLCOT пациенты, перенесшие инфаркт миокарда в предыдущие 30 дней, получали малые дозы колхицина (0,5 мг) или плацебо. Все пациенты получали антиагрегантную терапию и статины. За первичную конечную точку были приняты смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, реанимационные мероприятия по поводу остановки сердца, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, потребовавшая реваскуляризации. Ко вторичной конечной точке были отнесены компоненты первичной, а также общая смертность. Дополнительно была предложена исследовательская конечная точка, включающая определение уровня вЧСРБ, а также изменение уровня лейкоцитов в крови за 12 мес. Первичная точка была достигнута в 5,5% случаев в группе пациентов, принимавших колхицин, и в 7,1% случаев у пациентов, принимавших плацебо.

Вторичная конечная точка наблюдалась в 4,7% у пациентов в группе колхицина и в 5,5% в группе плацебо. Что касается вЧСРБ, то он измерялся лишь у части пациентов (207 человек), однако нужно отметить, что уровень вЧСРБ через 6 мес. после инфаркта миокарда снизился на 70,0% в группе пациентов, принимавших колхицин, и на 66,6% в группе плацебо. Различия в снижении количества лейкоцитов в крови у пациентов обеих групп оказалось незначительным (-18,8% в группе колхицина, -19,0% в группе плацебо) [46].

В дальнейшем результаты исследования COLCOT были вновь проанализированы для оценки эффективности колхицина при начале терапии в первые 3 дня после перенесенного инфаркта миокарда. За первичную конечную точку были приняты смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, реанимационные мероприятия по поводу остановки сердца, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, потребовавшая реваскуляризации. К вторичной конечной точке отнесли компоненты первичной конечной точки и общую смертность. Что касается первичной конечной точки, она возникла в 4,3% случаев у пациентов в группе колхицина и 8,3% – в группе плацебо. Вторичная конечная точка наблюдалась в 3,3% случаев в группе колхицина и в 6,1% случаев в группе плацебо. Таким образом, противовоспалительная терапия колхицином позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда [47].

В исследовании CANTOS изучался эффект канакинумаба в качестве противовоспалительного препарата у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и уровнем вЧСРБ более 2 мг/л. При этом исследовалась эффективность 3 доз – 50, 150, 300 мг. Канакинумаб вводился подкожно. За первичную конечную точку были приняты подтвержденный повторный инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть. За вторичную точку были приняты компоненты первичной точки, а также нестабильная стенокардия с потребностью в экстренной реваскуляризации. Известно, что канакинумаб представляет собой моноклональное антитело, ингибирующее IL-1 β , что позволяет снизить сердечно-сосудистый риск у пациентов без снижения уровня липопротеинов. Однако неясно, насколько канакинумаб способен повлиять на уровень IL-6. В данном исследовании измерялся уровень IL-6 в группах канакинумаба и плацебо. В целом, по сравнению с плацебо, прием канакинумаба позволил достичь снижения уровня IL-6 через 3 мес. на 34,9%, при этом была выявлена связь противовоспалительного эффекта с дозой: снижение уровня IL-6 через 3 мес. составило 24,5, 35,8 и 42,7% для доз 50, 150 и 300 мг соответственно. При этом у участников исследования, которые достигли уровня IL-6 <1,65 нг/л, наблюдалось снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 36% [48].

Дополнительно по результатам CANTOS было проведено исследование, оценивающее не только уровень вЧСРБ, IL-6, но и IL-18, поскольку существуют сведения, что IL-18 активно участвует в механизмах иммунотромбоза. Так же, как и в изначальном исследовании, канакинумаб снижал уровни вЧСРБ в соответствии с дозой, т. е. снижение вЧСРБ

через 3 мес. составило 32,9, 42,4 и 51,3% для доз 50, 150 и 300 мг соответственно по сравнению с плацебо. Что касается IL-6, по сравнению с плацебо, канакинумаб снижал уровни IL-6 на 24,8, 36,3 и 43,2% для 50, 150 и 300 мг соответственно. Однако было определено, что канакинумаб не оказывал существенного влияния ни в какой дозе на уровни IL-18, измеренные через 3 мес., по сравнению с исходным уровнем. При этом было доказано, что каждое терцильное увеличение уровня IL-18 до лечения канакинумабом связано с увеличением сердечно-сосудистого риска на 15%, в то время как каждое терцильное увеличение уровня IL-6 было связано с увеличением риска на 50%, что говорит о необходимости дальнейших исследований методов противовоспалительной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [49].

Проводились также исследования по использованию малых доз метотрексата в качестве противовоспалительной терапии с инфарктом миокарда в анамнезе, у которых также присутствовал метаболический синдром или сахарный диабет 2-го типа (CIRT). За первичную конечную точку были приняты нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нестабильная стенокардия, потребовавшая экстренной реваскуляризации. Вторичной конечной точкой являлись общая смертность, госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности, проведение реваскуляризации. У пациентов измерялись уровни вЧСРБ, IL-6, IL-1 β . Однако через 8 мес. после начала исследования лечение метотрексатом в низких дозах не показало достаточной эффективности в снижении уровней С-реактивного белка, интерлейкина-1 β или интерлейкина-6 по сравнению с плацебо [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, резидуальный риск – многокомпонентное понятие, характеризующее пациентов с ишемической болезнью сердца; он подразумевает сохранение высокого риска наступления сердечно-сосудистых осложнений даже при проведении адекватной гиполипидемической терапии и достижении целевых показателей ЛПНП. Снижение резидуального риска играет важную роль при проведении вторичной профилактики у пациентов с ИБС, т. к. это позволит дополнительно снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, однако определение остаточного риска связано с трудностями выработки единого международного подхода к его диагностике и трактовке результатов. Существуют общие тенденции единого мнения на управление резидуальным риском, включающие контроль уровня ремнантного холестерина, вЧСРБ, Лп (а), а также снижения и устранения вялотекущего системного воспаления, возникающего на фоне атеросклероза сосудов. Подтверждение высокого значения резидуального риска у пациента позволяет выявить несостоятельность проводимых мероприятий вторичной профилактики и рассмотреть более современные комплексные методы его снижения. 

Поступила / Received 16.11.2023
Поступила после рецензирования / Revised 27.12.2023
Принята в печать / Accepted 10.01.2024

Список литературы / References

- Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ, Алиева АС, Анциферов МБ, Аншелес АА и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansheles AA et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
- Берштейн ЛЛ. Новые возможности снижения резидуального риска при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2020;60(11):110–116. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n1370>.
- Bershtein LL. New Possibilities to Reduce the Residual Risk in Patients with Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya*. 2020;60(11):110–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n1370>.
- Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama A. Atherogenic Lipoproteins for the Statin Residual Cardiovascular Disease Risk. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13499. <https://doi.org/10.3390/ijms232113499>.
- 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>.
- Grundt SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082–e1143. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>.
- Wang Z, Zhai X, Xue M, Cheng W, Hu H. Prognostic value of lipoprotein (a) level in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):150. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1092-6>.
- Matsushita K, Hibi K, Komura N, Kimura Y, Matsuzawa Y, Konishi M et al. Impact of serum lipoprotein (a) level on coronary plaque progression and cardiovascular events in statin-treated patients with acute coronary syndrome: a yokohama-accs substudy. *J Cardiol*. 2020;76(1):66–72. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2020.01.005>.
- de Boer LM, Oorthuys AO, Wiegman A, Langendam MW, Kroon J, Spijker R et al. Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(5):779–792. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab171>.
- Tsimikas S, Gortds PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2275–2284. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz310>.
- Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Pirro M, Banach M, Watts GF, Sirtori C et al. Impact of ezetimibe on plasma lipoprotein(a) concentrations as monotherapy or in combination with statins: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2018;8(1):17887. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36204-7>.
- Schwartz GG, Szarek M, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, Jukema JW et al. Lipoprotein(a) and Benefit of PCSK9 Inhibition in Patients With Nominally Controlled LDL Cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(5):421–433. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.102>.
- Swerdlow DI, Rider DA, Yavari A, Wikström Lindholm M, Campion GV, Nissen SE. Treatment and prevention of lipoprotein(a)-mediated cardiovascular disease: the emerging potential of RNA interference therapeutics. *Cardiovasc Res*. 2022;118(5):1218–1231. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab100>.
- Raina R, Young C, Krishnappa V, Chanchlani R. Role of Lipoprotein Apheresis in Cardiovascular Disease Risk Reduction. *Blood Purif*. 2019;47(4):301–316. <https://doi.org/10.1159/000497447>.
- Schettler VJ, Neumann CL, Peter C, Zimmermann T, Julius U, Hohenstein B et al. Lipoprotein apheresis is an optimal therapeutic option to reduce increased Lp(a) levels. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2019;14(Suppl 1):33–38. <https://doi.org/10.1007/s11789-019-00094-4>.
- Parhofer KG. Apheresis: What Should a Clinician Know? *Curr Atheroscler Rep*. 2023;25(3):77–83. <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01081-7>.
- Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Aversa M et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2021;42(47):4791–4806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab551>.
- Уткина ЕА, Афанасьева ОИ, Покровский СН. Гетерогенность липопротеидов и их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2019;5(5):82–89. Режим доступа: https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/3320?locale=ru_RU.
- Utkina EA, Afanasieva OI, Pokrovsky SN. The heterogeneity of lipoproteins and their role in the development of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;5(5):82–89. (In Russ.) Available at: https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/3320?locale=ru_RU.
- Wadström BN, Pedersen KM, Wulff AB, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease in diabetes: a population-based prospective cohort study. *Diabetologia*. 2023;66(12):2238–2249. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06016-0>.
- Delialis D, Georgiopoulos G, Aivalioti E, Konstantaki C, Oikonomou E, Bampatsias D et al. Remnant cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Hellenic J Cardiol*. 2023;74:48–57. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2023.04.007>.
- Nelson AJ, Navar AM, Mulder H, Wojdyla D, Philip S, Granowitz C et al. Association Between Triglycerides and Residual Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Cardiovascular Disease (From the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes [BARI 2D] Trial). *Am J Cardiol*. 2020;132:36–43. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.07.005>.
- Yang J, Wang Y, Xi Z, Ma Y, Shao C, Wang W, Tang YD. Remnant-Like Particle Cholesterol and the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(12):452. <https://doi.org/10.3390/jcdd9120452>.
- Fujihara Y, Nakamura T, Horikoshi T, Obata JE, Fujioka D, Watanabe Y et al. Remnant Lipoproteins Are Residual Risk Factor for Future Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease and On-Statins Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels <70 mg/dL. *Circ J*. 2019;83(6):1302–1308. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0047>.
- Shao Q, Yang Z, Wang Y, Li Q, Han K, Liang J et al. Elevated Remnant Cholesterol is Associated with Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2022;29(12):1808–1822. <https://doi.org/10.5551/jat.63397>.
- Cao YX, Zhang HW, Jin JL, Liu HH, Zhang Y, Gao Y et al. The longitudinal association of remnant cholesterol with cardiovascular outcomes in patients with diabetes and pre-diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):104. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01076-7>.
- Сусков АВ. Фенофибрат при лечении больных с гипертриглицеридемией и атеросклерозом: новые данные. *Лечебное дело*. 2020;1(1):24–37. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2020-12189>.
- Susekov AV. Fenofibrate in the treatment of patients with hypertriglyceridemia and atherosclerosis: new data. *Lechebnoe Delo*. 2020;1(1):24–37. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2020-12189>.
- Объедкова НЮ, Маль ГС, Селихова ЕМ, Объедков ЕГ. Прогрессирование гиперлипидемии как результат перенесенной новой коронавирусной инфекции у больных ишемической болезнью сердца. *Innova*. 2023;9(2):59–62. Режим доступа: <https://www.innova-journal.ru/jour/article/view/405>.
- Obedkova NYu, Mal GS, Selikhova EM, Obedkov EG. Progression of hyperlipidemia as a result of a new coronavirus infection in patients with coronary heart disease. *Innova*. 2023;9(2):59–62. (In Russ.) Available at: <https://www.innova-journal.ru/jour/article/view/405>.
- Zhu L, Hayden A, Bell KJL. Legacy effect of fibrates add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):28. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01002-x>.
- Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarencu P, Elam M 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. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.09.011>.
- Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2022;387(21):1923–1934. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>.
- Кыткова ОЮ, Новгородцева ТП, Денисенко ЮК, Антонюк МВ, Гвозденко ТА. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в коррекции дислипидемии и снижении остаточного риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2023;8(7):124–137. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-124-137>.
- Kytikova OY, Novgorodtseva TP, Denisenko YK, Antonyuk MV, Gvozdenko TA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the management of dyslipidemia and reduction of residual cardiovascular risk. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2023;8(7):124–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-124-137>.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>.
- Bowman L, Maffham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1540–1550. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804989>.
- Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(1):23–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811403>.
- Perez-Martinez P, Katsiki N, Mikhailidis DP. The Role of n-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease: Back to the Future. *Angiology*. 2020;71(1):10–16. <https://doi.org/10.1177/0003319719842005>.
- Jun JE, Jeong IK, Yu JM, Kim SR, Lee IK, Han KA et al. Efficacy and Safety of Omega-3 Fatty Acids in Patients Treated with Statins for Residual Hypertriglyceridemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled

- Clinical Trial. *Diabetes Metab J*. 2020;44(1):78–90. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0265>.
36. Morise AP, Tennant J, Holmes SD, Tacker DH. The Effect of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors on Nonfasting Remnant Cholesterol in a Real World Population. *J Lipids*. 2018;2018:9194736. <https://doi.org/10.1155/2018/9194736>.
 37. Ray KK, Kallend D, Leiter LA, Raal FJ, Koenig W, Jaros MJ et al. Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial. *Eur Heart J*. 2022;43(48):5047–5057. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac615>.
 38. Bergmark BA, Marston NA, Bramson CR, Curto M, Ramos V, Jevne A et al. Effect of Vupanorsen on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Treated Patients With Elevated Cholesterol: TRANSLATE-TIMI 70. *Circulation*. 2022;145(18):1377–1386. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059266>.
 39. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med*. 2019;381(6):531–542. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715944>.
 40. Lutgens E, Atzler D, Döring Y, Duchene J, Steffens S, Weber C. Immunotherapy for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2019;40(48):3937–3946. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz283>.
 41. Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, Bradwin G, Hasan AA, Rifai N. Comparison of interleukin-6, C-reactive protein, and low-density lipoprotein cholesterol as biomarkers of residual risk in contemporary practice: secondary analyses from the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial. *Eur Heart J*. 2020;41(31):2952–2961. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa160>.
 42. Ridker PM. Clinician's Guide to Reducing Inflammation to Reduce Atherothrombotic Risk: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(25):3320–3331. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.082>.
 43. Liu HH, Guo YL, Zhu CG, Wu NQ, Gao Y, Xu RX et al. Synergistic effect of the commonest residual risk factors, remnant cholesterol, lipoprotein(a), and inflammation, on prognosis of statin-treated patients with chronic coronary syndrome. *J Transl Med*. 2022;20(1):243. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03448-x>.
 44. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, Verma S, Park JG, Sever PS et al. Inflammation and Cholesterol Risk in the FOURIER Trial. *Circulation*. 2018;138(2):131–140. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034032>.
 45. Pradhan AD, Aday AW, Rose LM, Ridker PM. Residual Inflammatory Risk on Treatment With PCSK9 Inhibition and Statin Therapy. *Circulation*. 2018;138(2):141–149. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034645>.
 46. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497–2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>.
 47. Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, Pinto FJ, Maggioni AP, Diaz R et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J*. 2020;41(42):4092–4099. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa659>.
 48. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, Thuren T, Ballantyne C, Fonseca F et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J*. 2018;39(38):3499–3507. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy310>.
 49. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Libby P. Residual inflammatory risk associated with interleukin-18 and interleukin-6 after successful interleukin-1β inhibition with canakinumab: further rationale for the development of targeted anti-cytokine therapies for the treatment of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2020;41(23):2153–2163. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz542>.
 50. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019;380(8):752–762. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809798>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.С. Маль

Написание текста – Н.Ю. Обьедкова, Е.Г. Обьедков

Сбор и обработка материала – А.А. Гуслякова

Обработка материала – Н.Ю. Обьедкова

Редактирование – Е.Г. Обьедков

Утверждение окончательного варианта статьи – Г.С. Маль

Contribution of authors:

Concept of the article – Galina S. Mal

Text development – Natal'ja Yu. Obedkova, Evgenij G. Obedkov

Collection and processing of material – Anastasiya A. Guslyakova

Processing of material – Natal'ja Yu. Obedkova

Editing – Evgenij G. Obedkov

Approval of the final version of the article – Galina S. Mal

Информация об авторах:

Наталья Юрьевна Обьедкова, ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3; obedkovany@kursksmu.net

Анастасия Андреевна Гуслякова, студент, Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3; guslyakova.a@mail.ru

Галина Сергеевна Маль, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии, Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3; malgs@kursksmu.net

Евгений Геннадьевич Обьедков, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 1, Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3; obiedkoveg@kursksmu.net

Information about the authors:

Natal'ja Yu. Obedkova, Assistant of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice; Kursk State Medical University; 3, K. Marx St., Kursk, 305041, Russia; obedkovany@kursksmu.net

Anastasiya A. Guslyakova, Student, Kursk State Medical University; Kursk State Medical University; 3, K. Marx St., Kursk, 305041, Russia; guslyakova.a@mail.ru

Galina S. Mal, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology, Kursk State Medical University; Kursk State Medical University; 3, K. Marx St., Kursk, 305041, Russia; malgs@kursksmu.net

Evgenij G. Obedkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgical Diseases №1; Kursk State Medical University; 3, K. Marx St., Kursk, 305041, Russia; obiedkoveg@kursksmu.net