ЕОК
Европейское общество кардиологов

European Heart Journal (2019) **00**, 1–78
doi:10.1093/eurheartj/ehz455

РЕКОМЕНДАЦИИ ЕОК/ЕОА

Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2019: *коррекция нарушений липидного обмена для снижения сердечно-сосудистого риска*

Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества атеросклероза (ЕОА) по диагностике и лечению дислипидемий

Авторы/члены рабочей группы: François Mach* (председатель) (Швейцария), Colin Baigent* (председатель) (Великобритания), Alberico L. Catapano[1]* (председатель) (Италия), Konstantinos C. Koskinas (Швейцария), Manuela Casula[1] (Италия), Lina Badimon (Испания), M. John Chapman[1] (Франция), Guy G. De Backer (Бельгия), Victoria Delgado (Нидерланды), Brian A. Ference (Великобритания), Ian M. Graham (Ирландия), Alison Halliday (Великобритания), Ulf Landmesser (Германия), Borislava Mihaylova (Великобритания), Terje R. Pedersen (Норвегия), Gabriele Riccardi[1] (Италия), Dimitrios J. Richter (Греция), Marc S. Sabatine (США), Marja-Riitta Taskinen[1] (Финляндия), Lale Tokgozoglu[1] (Турция), Olov Wiklund[1] (Швеция)

Трое председателей внесли равный вклад в создание документа.
*Авторы, ответственные за переписку: François Mach, Cardiology Department, Geneva University Hospital, 4 Gabrielle-Perret-Gentil, 1211 Geneva, Switzerland. Тел.: +41 223 727 192, Факс: +41 223 727 229, Эл. почта: francois.mach@hcuge.ch. Colin Baigent, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Richard Doll Building, Roosevelt Drive, Oxford OX3 7LF, United Kingdom. Тел.: +44 1865 743 741, Факс: +44 1865 743 985, Эл. почта: colin.baigent@ndph.ox.ac.uk. Alberico L. Catapano, Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University ofMilan, Via Balzaretti, 9, 20133 Milan, and Multimedica IRCCS, Milan, Italy. Тел.: +39 02 5031 8401, Факс: +39 02 5031 8386, Эл. почта: alberico.catapano@unimi.it.

Сведения о принадлежности рецензентов Комитета по практическим рекомендациям (КПР) ЕОК, Национальных кардиологических обществ ЕОК и авторов/членов рабочей группы: перечислены в приложении.

[1]Представитель ЕОА.

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ЕОК (ESC):

Ассоциации: Ассоциация специалистов по неотложной помощи при острых сердечно-сосудистых заболеваниях (Acute Cardiovascular Care Association, ACCA), Ассоциация специалистов по сестринскому уходу за больными с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смежным профессиям (Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions, ACNAP), Европейская ассоциация специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI), Европейская ассоциация по профилактической кардиологии (European Association of Preventive Cardiology, EAPC), Европейская ассоциация по чрескожным сердечно-сосудистым вмешательствам (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, EAPCI).

Советы: Совет по кардиологической практике (Council for Cardiology Practice), Совет по артериальной гипертензии (Council on Hypertension), Совет по инсульту (Council on Stroke).

Рабочие группы: Заболевания аорты и периферических сосудов (Aorta and Peripheral Vascular Diseases), Атеросклероз и сосудистая биология (Atherosclerosis and Vascular Biology), Сердечно-сосудистая фармакотерапия (Cardiovascular Pharmacotherapy), Э-кардиология (e-Cardiology), Тромбоз (Thrombosis).

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским обществом кардиологов (ЕОК), опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ЕОК не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ЕОК. Для получения данного согласия письменная заявка должна быть направлена в «Оксфорд Юниверсити Пресс» (Oxford University Press) — организацию, издающую *European Heart Journal* и официально уполномоченную ЕОК рассматривать подобные заявки (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Отказ от ответственности. Рекомендации ЕОК/ЕОА отражают взгляды ЕОК и ЕОА и основаны на тщательном анализе научных и медицинских данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. ЕОК и ЕОА не несут ответственности в случае противоречий, расхождений и/или неоднозначных моментов между рекомендациями ЕОК/ЕОА и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными соответствующими организациями здравоохранения, в

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

особенности в отношении правильного использования стратегий медицинского обслуживания и лечения. Медицинским работникам следует придерживаться рекомендаций ЕОК/ЕОА в процессе принятия клинических решений, а также при определении и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. В то же время данные рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Рекомендации ЕОК/ЕОА не освобождают медицинских работников от необходимости тщательно изучать соответствующие официальные обновленные рекомендации или руководства, подготовленные компетентными органами здравоохранения, чтобы лечение каждого пациента было основано на научных данных в соответствии с этическими и профессиональными обязательствами. Медицинские работники также несут ответственность за дополнительную проверку всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинских изделий.

© Европейское общество кардиологов и Европейское общество атеросклероза, 2019. Все права защищены.
Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com.

Рецензенты: Christian Mueller (координатор рецензентов ЕОК) (Швейцария), Heinz Drexel (координатор рецензентов ЕОА) (Австрия), Victor Aboyans (Франция), Alberto Corsini[1] (Италия), Wolfram Doehner (Германия), Michel Farnier (Франция), Bruna Gigante (Швеция), Meral Kayikcioglu[1] (Турция), Goran Krstacic (Хорватия), Ekaterini Lambrinou (Кипр), Basil S. Lewis (Израиль), Josep Masip (Испания), Philippe Moulin[1] (Франция), Steffen Petersen (Великобритания), Anna Sonia Petronio (Италия), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Xavier Pinto[1] (Испания), Lorenz Raber (Швейцария), Kausik K. Ray[1] (Великобритания), Zeljko Reiner[1] (Хорватия), Walter F. Riesen (Швейцария), Marco Roffi (Швейцария), Jean-Paul Schmid (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Российская Федерация), Iain A. Simpson (Великобритания), Erik Stroes[1] (Нидерланды), Isabella Sudano (Швейцария), Alexandros D. Tselepis[1] (Греция), Margus Viigimaa[1] (Эстония), Cecile Vindis (Франция), Alexander Vonbank (Австрия), Michal Vrablik[1] (Чешская Республика), Mislav Vrsalovic (Хорватия), Jose Luis Zamorano Gomez (Испания), Jean-Philippe Collet (руководитель КПР ЕОК) (Франция).

Заявления о конфликте интересов всех экспертов, участвовавших в разработке настоящих рекомендаций, доступны на сайте ЕОК www.escardio.org/guidelines

Дополнительные данные, включающие справочную информацию и подробное обсуждение данных, послуживших основой для рекомендаций, см. по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehz455#supplementary-data

Ключевые слова рекомендации, дислипидемии, холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, аполипопротеин B, липопротеин(a), остатки липопротеинов, общий сердечно-сосудистый риск, образ жизни, лекарственные средства, приверженность к лечению, липопротеины очень низкой плотности, семейная гиперхолестеринемия

Содержание

Сокращения и условные обозначения 8
1. Предисловие 12
2. Введение 14
2.1. Что нового в рекомендациях 2019 года? 15
3. Что такое профилактика сердечно-сосудистых заболеваний? 15
3.1. Определение и обоснование 15
3.2. Разработка рекомендаций по диагностике и лечению дислипидемий объединенной рабочей группой 15
4. Общий сердечно-сосудистый риск 16
4.1. Оценка общего сердечно-сосудистого риска 16
4.1.1. Обоснование оценки общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний 19
4.1.2. Как пользоваться таблицами оценки риска 23
4.2. Уровни риска 25
4.2.1. Роль неинвазивных методов визуализации сердечно-сосудистой системы в оценке общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний 27
4.2.2. Стратегии вмешательств в зависимости от категории риска 29

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

5. Липиды и липопротеины 29
5.1. Биологическая роль липидов и липопротеинов 29
5.2. Роль липидов и липопротеинов в патофизиологии атеросклероза 30
5.3. Доказательства причинно-следственной связи между уровнем липидов и липопротеинов и риском развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания 31
5.3.1. Холестерин липопротеинов низкой плотности и риск развития атеросклероза 31
5.3.2. Липопротеины, богатые триглицеридами, и риск развития атеросклероза 31
5.3.3. Холестерин липопротеинов высокой плотности и риск развития атеросклероза 32
5.3.4. Липопротеин(а) и риск развития атеросклероза 32
5.4. Лабораторный анализ уровня липидов и липопротеинов 33
5.4.1. Измерение уровня липопротеинов 33
5.4.2. Измерение уровня липидов 33
5.5. Рекомендации по измерению уровня липидов и липопротеинов для оценки риска развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания 35
6. Цели лечения и целевые уровни факторов риска 36
7. Изменение образа жизни для улучшения липидного профиля плазмы крови 38
7.1. Влияние образа жизни на уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности 41
7.2. Влияние образа жизни на уровень триглицеридов 41
7.3. Влияние образа жизни на уровень холестерина липопротеинов высокой плотности 42
7.4. Рекомендации по изменению образа жизни для улучшения липидного профиля плазмы крови 43
7.4.1. Масса тела и физическая активность 43
7.4.2. Жиры в рационе 43
7.4.3. Углеводы и клетчатка в рационе 44
7.4.4. Алкоголь 44
7.4.5. Курение 44
7.5. Биологически активные добавки и функциональные продукты питания для коррекции дислипидемии ..44
7.5.1. Фитостеролы 45
7.5.2. Монаколин и красный ферментированный рис 45
7.5.3. Пищевые волокна 45
7.5.4. Соя 46
7.5.5. Поликозанол и берберин 46
7.5.6. Омега-3 ненасыщенные жирные кислоты 46
8. Лекарственные средства, применяемые для лечения дислипидемий 46
8.1. Статины 46
8.1.1. Механизм действия 46
8.1.2. Влияние на уровень липидов 47
8.1.2.1. Холестерин липопротеинов низкой плотности. 47
8.1.2.2. Триглицериды. 47
8.1.2.3. Холестерин липопротеинов высокой плотности. 47
8.1.2.4. Липопротеин(а) 47
8.1.3. Другие эффекты статинов 47
8.1.3.1. Влияние на заболеваемость ССЗ и смертность от ССЗ. 48
8.1.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия 49
8.1.4.1. Нежелательные эффекты со стороны скелетной мускулатуры. 49
8.1.4.2. Нежелательные эффекты со стороны печени. 50

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

8.1.4.3. Повышенный риск впервые выявленного сахарного диабета. 50
8.1.4.4. Повышенный риск геморрагического инсульта. 50
8.1.4.5. Нежелательные эффекты со стороны почек. 50
8.1.4.6. Лекарственные взаимодействия. 51
8.2. Ингибиторы абсорбции холестерина 52
8.2.1. Механизм действия 52
8.2.2. Влияние на уровень липидов 52
8.2.3. Влияние на заболеваемость ССЗ и смертность от ССЗ 52
8.2.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия 53
8.3. Секвестранты желчных кислот 53
8.3.1. Механизм действия 53
8.3.2. Влияние на уровень липидов 53
8.3.3. Влияние на заболеваемость ССЗ и смертность от ССЗ 53
8.3.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия 54
8.4. Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 54
8.4.1. Механизм действия 54
8.4.2. Влияние на уровень липидов 54
8.4.2.1. Холестерин липопротеинов низкой плотности. 54
8.4.2.2. Триглицериды и холестерин липопротеинов высокой плотности. 55
8.4.2.3. Липопротеин(а) 55
8.4.3. Влияние на заболеваемость ССЗ и смертность от ССЗ 55
8.4.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия 56
8.5. Ломитапид 56
8.6. Мипомерсен 57
8.7. Фибраты 57
8.7.1. Механизм действия 57
8.7.2. Влияние на уровень липидов 57
8.7.3. Влияние на заболеваемость ССЗ и смертность от ССЗ 58
8.7.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия 58
8.8. Омега-3 жирные кислоты 59
8.8.1. Механизм действия 59
8.8.2. Влияние на уровень липидов 59
8.8.3. Влияние на заболеваемость ССЗ и смертность от ССЗ 59
8.8.4. Безопасность и лекарственные взаимодействия 60
8.9. Никотиновая кислота 60
8.10. Ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина 60
8.11. Дальнейшие перспективы 61
8.11.1. Новые подходы к снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности 61
8.11.2. Новые подходы к снижению уровня богатых триглицеридами липопротеинов и ремнантных частиц 61
8.11.3. Новые подходы к увеличению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности 62
8.11.4. Новые подходы к снижению уровня липопротеина(а) 62
8.12. Стратегии контроля уровня холестерина в плазме крови 62
8.13. Стратегии контроля уровня триглицеридов в плазме крови 63
9. Лечение дислипидемий в различных клинических ситуациях 66
9.1. Наследственные дислипидемии 66

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

9.1.1. Семейная комбинированная гиперлипидемия ... 66
9.1.2. Семейная гиперхолестеринемия ... 67
9.1.2.1. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия. ... 67
9.1.2.2. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия. ... 70
9.1.2.3. Семейная гиперхолестеринемия у детей. ... 70
9.1.3. Семейная дисбеталипопротеинемия ... 70
9.1.4. Генетические причины гипертриглицеридемии ... 71
9.1.4.1. Меры профилактики острого панкреатита при тяжелой гипертриглицеридемии. ... 71
9.1.5. Другие генетические нарушения метаболизма липопротеинов ... 72
9.2. Женщины ... 72
9.2.1. Эффекты статинов в первичной и вторичной профилактике ... 72
9.2.2. Гиполипидемические препараты, не относящиеся к статинам ... 73
9.2.3. Гормональная терапия ... 73
9.3. Лица пожилого возраста ... 73
9.3.1. Эффекты статинов в первичной и вторичной профилактике ... 73
9.3.2. Побочные эффекты, лекарственное взаимодействие и приверженность к лечению ... 74
9.4. Сахарный диабет и метаболический синдром ... 74
9.4.1. Специфические черты дислипидемии на фоне инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа ... 75
9.4.2. Данные по гиполипидемической терапии ... 76
9.4.2.1. Холестерин липопротеинов низкой плотности. ... 76
9.4.2.2. Триглицериды и холестерин липопротеинов высокой плотности. ... 77
9.4.3. Сахарный диабет 1 типа ... 78
9.4.4. Лечение дислипидемии у беременных женщин с сахарным диабетом ... 78
9.5. Пациенты с острым коронарным синдромом и пациенты, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство ... 79
9.5.1. Гиполипидемическая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом ... 79
9.5.1.1. Статины ... 79
9.5.1.2. Эзетимиб. ... 80
9.5.1.3. Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 ... 80
9.5.1.4. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. ... 81
9.5.1.5. Ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина. ... 81
9.5.2. Гиполипидемическая терапия у пациентов, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство ... 81
9.6. Инсульт ... 82
9.7. Сердечная недостаточность и пороки сердца ... 83
9.7.1. Профилактика сердечной недостаточности у пациентов ишемической болезнью сердца ... 83
9.7.2. Хроническая сердечная недостаточность ... 83
9.7.3. Пороки сердца ... 84
9.8. Хроническая болезнь почек ... 85
9.8.1. Липидный профиль при хронической болезни почек ... 85
9.8.2. Доказательства снижения риска на фоне терапии статинами у пациентов с хронической болезнью почек ... 85
9.8.3. Безопасность гиполипидемической терапии у пациентов с хронической болезнью почек ... 86
9.9. Трансплантация ... 86
9.10. Заболевания периферических артерий ... 87
9.10.1. Атеросклероз артерий нижних конечностей ... 88

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

9.10.2. Поражение сонных артерий ... 88
9.10.3. Поражение сосудов сетчатки ... 88
9.10.4. Вторичная профилактика у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты ... 88
9.10.5. Атеросклероз почечных артерий ... 89
9.11. Другие особые группы пациентов с высоким риском развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания ... 89
10. Воспаление ... 89
11. Контроль уровня липидов и ферментов у пациентов, получающих гиполипидемическую терапию ... 91
12. Экономическая эффективность профилактики сердечно-сосудистых заболеваний путем модификации липидного профиля ... 92
13. Стратегии формирования здорового образа жизни и повышения приверженности к липид-модифицирующей терапии ... 96
14. Ключевая информация ... 97
15. Пробелы в данных ... 99
16. Основные позиции настоящих рекомендаций ... 100
17. Дополнительные данные ... 102
18. Приложение ... 102
19. Список литературы ... 104

Таблицы рекомендаций

Рекомендации по визуализации сердечно-сосудистой системы для оценки риска развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания ... 28
Рекомендации по оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний ... 29
Рекомендации по анализам показателей липидного обмена для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний ... 37
Рекомендации по целевым уровням холестерина липопротеинов низкой плотности на фоне лечения ... 38
Рекомендации по медикаментозному снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности ... 63
Рекомендации по медикаментозной терапии у пациентов с гипертриглицеридемией ... 66
Рекомендации по выявлению и лечению пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией ... 69
Рекомендации по лечению дислипидемий у лиц пожилого возраста (старше 65 лет) ... 75
Рекомендации по лечению дислипидемий при сахарном диабете ... 78
Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом из группы очень высокого риска ... 82
Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов с очень высоким риском, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство ... 82
Рекомендации по гиполипидемической терапии для профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ишемических инсульт ... 83
Рекомендации по лечению дислипидемий при хронической сердечной недостаточности или пороках сердца ... 84
Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов с хронической болезнью почек умеренной и тяжелой степени (3–5 стадии согласно Инициативе по улучшению качества исходов заболеваний почек) ... 86
Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов, перенесших трансплантацию солидного органа ... 87
Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов с заболеваниями периферических артерий (в том числе с поражением сонных артерий) ... 89

Список таблиц

Таблица 1 Классы рекомендаций ... 13
Таблица 2 Уровни доказательности ... 14
Таблица 3 Новые рекомендации и новые или пересмотренные концепции ... 16
Таблица 4 Категории сердечно-сосудистого риска ... 26
Таблица 5 Стратегии вмешательства в зависимости от общего сердечно-сосудистого риска и уровней

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

холестерина липопротеинов низкой плотности до лечения ... 27
Таблица 6 Физические и химические характеристики липопротеинов плазмы крови человека ... 30
Таблица 7 Цели профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и целевые уровни факторов риска ... 39
Таблица 8 Влияние определенных изменений образа жизни на уровень липидов ... 40
Таблица 9 Рекомендации по выбору продуктов питания для снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и улучшения общего липидного профиля ... 42
Таблица 10 Лекарственные средства, при применении которых могут наблюдаться взаимодействия со статинами, метаболизируемыми с участием изофермента 3A4 цитохрома P450, что связано с повышенным риском развития миопатии и рабдомиолиза ... 51
Таблица 11 Другие генетические нарушения метаболизма липопротеинов ... 67
Таблица 12 Диагностические критерии семейной гиперхолестеринемии Голландской сети клиник по лечению липидных нарушений ... 68
Таблица 13 Резюме рекомендаций по мониторингу уровня липидов и активности ферментов у пациентов до начала и во время проведения гиполипидемической терапии ... 92

Список рисунков

Рисунок 1 Таблица систематической оценки коронарного риска для европейских популяций с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. ... 21
Рисунок 2 Таблица систематической оценки коронарного риска для европейских популяций с низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. ... 22
Рисунок 3 Ожидаемая клиническая польза терапии, направленной на снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. ... 64
Рисунок 4 (A) Алгоритм лечения для медикаментозного снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. ... 65
Рисунок 5 Пирамида воздействия на здоровье. ... 94
Рисунок 6 Абсолютное снижение количества больших сосудистых событий на фоне терапии статинами. ... 95

Список табличных перечней

Табличный перечень 1 Как пользоваться таблицами оценки риска ... 23
Табличный перечень 2 Таблицы оценки риска для разных стран ... 23
Табличный перечень 3 Ограничительные условия ... 24
Табличный перечень 4 Факторы, влияющие на оценку SCORE ... 24
Табличный перечень 5 Оценка риска: ключевые положения ... 25
Табличный перечень 6 Лечение дислипидемии у женщин ... 73
Табличный перечень 7 Сводные данные по дислипидемии при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа ... 76
Табличный перечень 8 Ключевая информация ... 96
Табличный перечень 9 Пробелы в данных ... 96
Табличный перечень 10 Методы повышения приверженности к изменению образа жизни ... 96

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Сокращения и условные обозначения

ЛПИ	Лодыжечно-плечевой индекс
ACCELERATE	Оценка клинических эффектов ингибирующего действия эвацетрапиба на белок-переносчик эфиров холестерина у пациентов с высоким риском развития сосудистых осложнений (Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High-Risk for Vascular Outcomes)
ACCORD	Меры по контролю сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)
ОКС	Острый коронарный синдром
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
ANGPTL3	Ангиопоэтин-подобный белок 3 (Angiopoietin-like protein 3)
Апо	Аполипопротеин
АРТ	Антиретровирусная терапия
ASCEND	Исследование сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете (A Study of Cardiovascular Events iN Diabetes)
ASCOT-LLA	Англо-скандинавское исследование кардиальных исходов — группа гиполипидемической терапии (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial —Lipid-Lowering Arm)
АССЗ	Атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание
ASSIGN	модель оценки сердечно-сосудистого риска Шотландской межуниверситетской сети по разработке клинических руководств (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)
AURORA	Исследование по оценке применения розувастатина у пациентов, находящихся на регулярном гемодиализе: оценка выживаемости и сердечно-сосудистых событий (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events)
2 р/сут	Два раза в сутки
BIOSTAT-CHF	Исследование с использованием системного биологического подхода для оптимизации лечения хронической сердечной недостаточности (Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure)
BIP	Исследование безафибрата в профилактике инфаркта миокарда (Bezafibrate Infarction Prevention)
ИМТ	Индекс массы тела
АД	Артериальное давление
АКШ	Аортокоронарное шунтирование
CAC	Коронарный кальций (Coronary artery calcium)
КА	Коронарный атеросклероз
CANTOS	Исследование противовоспалительного действия канакинумаба при тромбозе (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study)
CETP	Белок-переносчик эфиров холестерина (Cholesteryl ester transfer protein)
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ДИ	Доверительный интервал
ХИВЗ	Хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание
CIRT	Исследование уменьшения воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial)
КК	Креатинкиназа
ХБП	Хроническая болезнь почек
COM-B	Способность, возможность и мотивация (Capability, Opportunity and Motivation)
CORONA	Международное контролируемое исследование применения розувастатина при сердечной недостаточности (Controlled Rosuvastatin

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

	Multinational Trial in Heart Failure)
КПР	Комитет по практическим рекомендациям
КТ	Компьютерная томография
CTT	Объединенная группа исследователей лечения гиперхолестеринемий (Cholesterol Treatment Trialists)
ССР	Сердечно-сосудистый риск
ССЗ	Сердечно-сосудистое заболевание
CYP	Цитохром P450
4D	Немецкое исследование у пациентов с сахарным диабетом, находящихся на диализе (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie)
dal-OUTCOMES	Эффекты дальцетрапиба у пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом (Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome)
DASH	Диетические подходы к предотвращению гипертензии (Dietary Approaches to Stop Hypertension)
ДГАТ-2	Диацилглицерол-ацилтрансфераза-2
ДГК	Докозагексаеновая кислота
СД	Сахарный диабет
EAPC	Европейская ассоциация по профилактической кардиологии (European Association of Preventive Cardiology)
ЕОА (EAS)	Европейское общество атеросклероза (European Atherosclerosis Society)
EBBINGHAUS	Оценка влияния связывающих антител к PCSK9 на когнитивное здоровье у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском (Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects)
рСКФ	Расчетная скорость клубочковой фильтрации
EMA	Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency)
ЭПК	Эйкозапентаеновая кислота
ЕОК (ESC)	Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology)
EVOLVE	Применение препарата Эпанова для лечения тяжелой гипертриглицеридемии (EpanoVa for Lowering Very high triglycerides)
EVOPACS	Эволокумаб для раннего снижения уровня холестерина ЛПНП у пациентов с острым коронарным синдромом (EVOlocumab for early reduction of LDL-cholesterol levels in patients with Acute Coronary Syndromes)
СКГЛ	Семейная комбинированная гиперлипидемия
ССХ	Синдром семейной хиломикронемии
FDA	Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (US Food and Drug Administration)
СГХС	Семейная гиперхолестеринемия
FIELD	Исследование влияния фенофибрата на снижение частоты осложнений сахарного диабета (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)
FOCUS	Фиксированная комбинация для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention)
FOURIER	Дальнейшее изучение сердечно-сосудистых исходов при ингибировании PCSK9 у лиц с повышенным риском (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk)
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
GISSI	Итальянская группа по изучению выживаемости после инфаркта миокарда (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione)

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

HbA1c	Гликированный гемоглобин
ГеСГХС	Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия
ЛПВП	Липопротеины высокой плотности
ХС-ЛПВП	Холестерин липопротеинов высокой плотности
СН	Сердечная недостаточность
HHS	Хельсинкское исследование сердца (Helsinki Heart Study)
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ГМГ-КоА	Гидроксиметилглутарил-кофермент А
ГоСГХС	Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия
HPS2-THRIVE	Исследование защиты сердца 2 — повышение уровня ЛПВП для снижения частоты сосудистых событий (Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events)
HR	Отношение рисков
ГТГ	Гипертриглицеридемия
IDEAL	Нарастающее уменьшение частоты конечных точек путем агрессивного снижения уровня липидов (Incremental Decrease In End-points Through Aggressive Lipid-lowering)
ЛППП	Липопротеины промежуточной плотности
ИЛ	Интерлейкин
ILLUMINATE	Исследование воздействия на уровень липидов для понимания его влияния на атеросклеротические события (Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events)
IMPROVE-IT	Оптимизированное снижение частоты конечных точек: международное исследование эффективности препарата Виторин (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)
IPD	Данные отдельных участников (Individual participant data)
JUPITER	Обоснование применения статинов для профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)
KDIGO	Инициатива по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)
ЛХАТ	Лецитинхолестеринацилтрансфераза
ЛПНП	Липопротеины низкой плотности
ХС-ЛПНП	Холестерин липопротеинов низкой плотности
Р-ЛПНП	Рецептор липопротеинов низкой плотности
АНК	Атеросклероз артерий нижних конечностей
LEADER	Исследование снижения частоты атеросклероза артерий нижних конечностей (Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction)
ЛПЛ	Липопротеинлипаза
Лп(а)	Липопротеин(а)
мАТ	Моноклональное антитело
MACE	Большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события (Major adverse cardiovascular events)
MESA	Многоэтническое исследование атеросклероза (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)
МС	Метаболический синдром
ИМ	Инфаркт миокарда
мРНК	Матричная РНК
MTP	Микросомальный белок-переносчик триглицеридов (Microsomal triglyceride transfer protein)
НАЖБП	Неалкогольная жировая болезнь печени
ЧБНЛ	Число больных, которых необходимо лечить
NPC1L1	Белок 1, подобный белку Ниманна — Пика типа С1 (Niemann-Pick C1-like protein 1)

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

ОКСБПST	Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
1 р/сут	Один раз в сутки
ODYSSEY Outcomes	Оценка влияния алирокумаба на сердечно-сосудистые исходы у пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома
ЗПА	Заболевания периферических артерий
ЧКВ	Чрескожное коронарное вмешательство
PCSK9	Пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9
PPAR-α	Рецептор-α, активируемый пролифератором пероксисом (Peroxisome proliferator-activated receptor-α)
PREDIMED	Профилактика с помощью средиземноморской диеты (Prevencion con Dieta Mediterranea)
PROCAM	Проспективное Мюнстерское исследование сердечно-сосудистых заболеваний (Prospective Cardiovascular Munster Study)
PROMINENT	Применение пемафибрата с целью снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений путем снижения уровня триглицеридов у пациентов с сахарным диабетом (Pemafibrate to Reduce Cardiovascular OutcoMes by Reducing Triglycerides IN PatiENts With DiabeTes)
ПНЖК	Полиненасыщенные жирные кислоты
PURE	Проспективное эпидемиологическое исследование в городских и сельских поселениях (Prospective Urban Rural Epidemiology)
РА	Ревматоидный артрит
РКИ	Рандомизированное контролируемое исследование
REDUCE-IT	Снижение частоты сердечно-сосудистых событий с применением эйкозапентаеновой кислоты — интервенционное исследование (Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial)
REVEAL	Рандомизированная оценка эффектов анацетрапиба на основе модификации липидного профиля (Randomized EValuation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid modification)
RR	Относительный риск
КФР	Красный ферментированный рис
САМС	Статин-ассоциированные мышечные симптомы
САД	Систолическое артериальное давление
SCORE	Систематическая оценка коронарного риска (Systematic Coronary Risk Estimation)
SEAS	Симвастатин и эзетимиб при аортальном стенозе (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis)
SECURE-PCI	Оценка эффективности статинов при проведении коронарных вмешательств (Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization)
НЖК	Насыщенные жирные кислоты
SHARP	Исследование защиты сердца и почек (Study of Heart and Renal Protection)
миРНК	Малая интерферирующая РНК
ТПЗ	Тяжелое психическое заболевание
SPARCL	Профилактика инсульта посредством агрессивного снижения уровня холестерина (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)
STAREE	Терапия статинами для снижения частоты неблагоприятных событий у лиц пожилого возраста (STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly)
ИМСПST	Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
STRENGTH	Исследование исходов по оценке снижения остаточного риска на фоне применения статинов в комбинации с препаратом Эпанова у пациентов с гипертриглицеридемией и высоким сердечно-сосудистым риском (Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGh CV Risk PatienTs with Hypertriglyceridemia)

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

ОХС	Общий холестерин
СД1	Сахарный диабет 1 типа
СД2	Сахарный диабет 2 типа
ТГ	Триглицериды
ТИА	Транзиторная ишемическая атака
TIMI	Тромболизис при инфаркте миокарда (Thrombolysis In Myocardial Infarction)
ФНО	Фактор некроза опухоли
TNT	Терапия до достижения новых целевых значений (Treating to New Targets)
ТГЛП	Богатые триглицеридами липопротеины
ВГН	Верхняя граница нормы
VA-HIT	Интервенционное исследование липопротеинов высокой плотности, проводимое Министерством по делам ветеранов (Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial)
VITAL	Исследование по оценке применения витамина D и омега-3 жирных кислот (VITamin D and OmegA-3 Trial)
ЛПОНП	Липопротеины очень низкой плотности
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
WOSCOPS	Исследование профилактики коронарных событий в Западной Шотландии (West of Scotland Coronary Prevention Study)

1. Предисловие

В рекомендациях кратко описываются и оцениваются существующие доказательные данные, которые могут помочь практикующим врачам в выборе наилучшей тактики ведения конкретного пациента с определенным заболеванием. Целью рекомендаций является облегчение процесса принятия решения врачом в повседневной практике. Однако окончательное решение в каждом конкретном случае лечащий врач должен принимать после обсуждения с пациентом и при необходимости с опекуном или попечителем.

За последние годы Европейское общество кардиологов (ЕОК) и его партнеры (например, Европейское общество атеросклероза [ЕОА]), а также другие общества и организации, подготовили большое количество рекомендаций. Поскольку они оказывают влияние на клиническую практику, были установлены критерии качества для разработки рекомендаций, которые обеспечивают прозрачность процесса принятия решений для пользователей. Принципы формулировки и публикации рекомендаций ЕОК представлены на веб-сайте ЕОК (http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines). Рекомендации ЕОК представляют официальную позицию ЕОК по конкретной теме и регулярно обновляются.

ЕОК ведет ряд регистров, необходимых для оценки диагностических/терапевтических процессов, использования ресурсов и соблюдения рекомендаций. Их цель — более полное понимание порядка оказания медицинской помощи в Европе и во всем мире путем получения данных из рутинной клинической практики.

Рекомендации разработаны совместно с производным учебным материалом, касающимся культурных и профессиональных аспектов деятельности кардиологов и смежных специалистов. Сбор высококачественных наблюдательных данных в соответствующий период времени после выпуска Рекомендаций ЕОК поможет оценить уровень реализации рекомендаций и проверить приоритетный порядок ключевых конечных точек, определенных рекомендациями ЕОК и комитетами по образованию, а также ответственными членами рабочей группы.

Члены этой рабочей группы были выбраны ЕОК и ЕОА, включая представителей соответствующих специализированных подразделений ЕОК, из числа специалистов, участвующих в оказании медицинской помощи пациентам с данной патологией. Выбранные эксперты в данной области из обоих обществ провели всесторонний обзор опубликованных данных по диагностике и лечению рассматриваемых состояний в соответствии с политикой Комитета по практическим рекомендациям (КПР) ЕОК. Была проведена критическая оценка

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

диагностических и лечебных процедур, включая оценку соотношения пользы и риска. Уровни доказательности и сила рекомендаций по конкретным методам диагностики и лечения взвешены и классифицированы в соответствии с заранее определенными шкалами ЕОК, которые приведены в таблицах ниже.

Эксперты, принимавшие участие в написании и рецензировании документа, представили заявления о конфликте интересов с указанием любых форм взаимоотношений, которые могут быть истолкованы как реальные или потенциальные источники конфликта интересов. Эти формы были собраны в один файл, который можно найти на веб-сайте ЕОК (http://www.escardio.org/guidelines). О любых изменениях в заявлениях о конфликте интересов, возникших в период написания рекомендаций, сообщалось председателям ЕОК и ЕОА с последующем обновлением соответствующей информации. Рабочая группа получила финансовую поддержку исключительно от ЕОК и ЕОА без какого-либо участия со стороны индустрии здравоохранения.

Подготовку новых рекомендаций контролирует и координирует КПР ЕОК. Комитет также несет ответственность за одобрение настоящих рекомендаций. Рекомендации ЕОК проходят тщательный анализ со стороны КПР и независимых экспертов. После соответствующего рецензирования рекомендации должны быть одобрены всеми экспертами рабочей группы. Окончательный документ утверждается КПР и ЕОА для публикации в журналах *European Heart Journal* и *Atherosclerosis Journal*. Рекомендации были разработаны после тщательного анализа имеющихся на момент их создания научных и медицинских данных и доказательной базы.

Задача разработки рекомендаций ЕОК/ЕОА также включает создание обучающих инструментов и программ реализации рекомендаций, включающих краткие «карманные» версии рекомендаций, обзорные презентации, буклеты с основными тезисами, карты со сводными данными для неспециалистов и электронные версии для цифровых приложений (для смартфонов и т. п.). Эти версии являются сокращенными, и, соответственно, при необходимости получения более подробной информации пользователь может обратиться к полнотекстовой версии рекомендаций, находящейся в свободном доступе на веб-сайтах ЕОК и ЕОА, а также на веб-сайтах их журналов (*EHJ* и *Atherosclerosis Journal*).

Таблица 1 Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Доказано или достигнуто соглашение, что конкретный метод лечения или процедура имеют преимущества, полезны, эффективны	Рекомендуется/показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры	
Класс IIa	Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности	Целесообразно применять
Класс IIb	Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности	Можно применять
Класс III	Доказано или достигнуто соглашение, что конкретный метод лечения или процедура не полезны/не эффективны, а в некоторых случаях могут быть вредны	Не рекомендуется

©ESC 2019

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Таблица 2 Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

©ESC 2019

Национальным кардиологическим обществам в составе ЕОК предлагается одобрить, перевести и внедрить рекомендации ЕОК. Программы их внедрения необходимы потому, что, согласно проведенным исследованиям, тщательное следование клиническим рекомендациям может положительно влиять на исход заболеваний.

Медицинским работникам следует придерживаться рекомендаций ЕОК/ЕОА в процессе принятия клинических решений, а также при определении и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. В то же время данные рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Медицинские работники также несут ответственность за дополнительную проверку всех требований и правил, действующих в каждой стране, перед назначением лекарственных средств и использованием медицинских изделий.

2. Введение

Предыдущие рекомендации ЕОК/ЕОА по дислипидемиям были опубликованы в августе 2016 года.[1] Однако появление значительного объема данных за последние несколько лет обуславливает необходимость создания новых актуальных рекомендаций.

Новые данные подтверждают, что атерогенез обусловлен в первую очередь удерживанием в стенках артерий холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и других богатых холестерином липопротеинов, содержащих аполипопротеин (апо) В.[2] В ряде недавних плацебо-контролируемых клинических исследований было показано, что дополнительное назначение эзетимиба или моноклональных антител (мАТ) к пропротеиновой конвертазе субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) к терапии статинами обеспечивает дальнейшее снижение риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), что напрямую и положительно коррелирует с постепенным абсолютным снижением уровня ХС-ЛПНП. Кроме того, эти клинические исследования ясно показали, что чем ниже достигнутые значения ХС-ЛПНП, тем ниже риск последующих сердечно-сосудистых событий, без нижнего предела для значений ХС-ЛПНП или эффекта J-кривой. Кроме того, результаты исследований клинической безопасности этих очень низких достигнутых значений ХС-ЛПНП оказались обнадеживающими, хотя и необходим мониторинг в течение более длительных периодов времени. В отношении повышения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в недавних исследованиях было показано, что доступные в настоящее время методы терапии не снижают риск развития АССЗ. Наконец, в исследованиях у человека с использованием метода менделевской рандомизации продемонстрирована критическая роль ХС-ЛПНП и других богатых холестерином липопротеинов, содержащих апоВ, в формировании атеросклеротических бляшек и связанных с ними последующих сердечно-сосудистых событий.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Таким образом, роль ХС-ЛПНП больше не является гипотезой, поскольку доказано, что повышенные значения ХС-ЛПНП имеют причинно-следственную связь с АССЗ, а максимально возможное уменьшение количества частиц ЛПНП и других липопротеинов, содержащих апоВ, снижает риск сердечно-сосудистых событий.

Для учета этих новых результатов члены рабочей группы ЕОК/ЕОА, составившие данные рекомендации, предложили новые целевые уровни ХС-ЛПНП, а также пересмотрели стратификацию сердечно-сосудистого риска (ССР), что имеет особое значение для пациентов с высоким и очень высоким риском.

В этом новом руководстве ЕОК/ЕОА по дислипидемиям предоставлены важные новые рекомендации по диагностике и лечению пациентов, которые позволят большему количеству клиницистов успешно и безопасно снижать ССР за счет модификации липидного профиля.

2.1. Что нового в рекомендациях 2019 года?

Новые рекомендации, а также новые и пересмотренные концепции представлены в *таблице 3*.

3. Что такое профилактика сердечно-сосудистых заболеваний?

3.1. Определение и обоснование

В Европе сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), главным компонентом которых является АССЗ, обусловлено > 4 миллионов смертей ежегодно. От них умирает больше женщин (2,2 млн), чем мужчин (1,8 млн), хотя в возрасте до 65 лет смертность от ССЗ выше среди мужчин (490 000 против 193 000).[3] Профилактика определяется как комплекс скоординированных мероприятий на популяционном и индивидуальном уровне, направленных на устранение или сведение к минимуму влияния ССЗ и связанной с ними потери трудоспособности. После первого эпизода ССЗ большинство пациентов выживают, но находятся в группе с высоким риском развития рецидивов. Кроме того, возрастает распространенность некоторых факторов риска, в частности сахарного диабета (СД) и ожирения. Важность профилактики АССЗ остается неоспоримой. Она должна проводиться в общей популяции путем популяризации здорового образа жизни[4] и на индивидуальном уровне путем борьбы с вредными привычками, а также за счет снижения высоких уровней причинных факторов ССР, таких как уровень холестерина ЛПНП или артериальное давление (АД).

3.2. Разработка рекомендаций по диагностике и лечению дислипидемий объединенной рабочей группой

Настоящие рекомендации представляют собой основанный на доказательных данных консенсус европейских рабочих групп ЕОК и ЕОА.

При оценке имеющихся данных и выявлении оставшихся пробелов в знаниях, касающихся диагностики и лечения дислипидемий, рабочая группа сформулировала рекомендации по мерам профилактики АССЗ в клинической практике путем модификации уровней липидов в плазме крови.

Этот документ был разработан для специалистов в области здравоохранения, чтобы помочь им информировать отдельных лиц об их уровне ССР и пользе от принятия и поддержания здорового образа жизни, а также ранней модификации связанного с липидами ССР. Кроме того, рекомендации описывают инструменты, которые позволят медицинским работникам продвигать новейшие стратегии вмешательства, интегрировать эти стратегии в программы профилактики на национальном или региональном уровне и применять их на местном уровне оказания медицинских услуг в соответствии с рекомендациями Доклада о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2014 г.[5]

В отношении ССР следует рассматривать подход, рассчитанный на всю продолжительность жизни.[1] Это означает, что следует не только настаивать на изменении образа жизни и снижении уровня факторов риска у пациентов с установленным диагнозом АССЗ и у

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

пациентов с повышенным риском развития АССЗ, но также и поощрять на принятие или поддержание здорового образа жизни людей всех возрастов.

4. Общий сердечно-сосудистый риск

4.1. Оценка общего сердечно-сосудистого риска

В контексте данных рекомендаций под ССР понимают вероятность возникновения у пациента атеросклеротического сердечно-сосудистого события в течение определенного периода времени.

Таблица 3 Новые рекомендации и новые или пересмотренные концепции

Новые рекомендации	
Визуализация сердечно-сосудистой системы для оценки риска АССЗ	
Оценку объема бляшек в артериях (сонных и/или бедренных) с помощью УЗИ следует рассматривать как модификатор риска у лиц с низким или умеренным риском.	
Визуализация сердечно-сосудистой системы для оценки риска АССЗ	
Индекс САС, определенный с помощью КТ, следует рассматривать как модификатор риска при оценке ССР у лиц без клинических симптомов с низким или умеренным риском.	
Анализы показателей липидного обмена для оценки риска ССЗ	
Измерение Лп(а) следует проводить по меньшей мере один раз в течение жизни у каждого взрослого человека для выявления лиц с наследственно обусловленным очень высоким уровнем Лп(а) > 180 мг/дл (> 430 нмоль/л). Риск АССЗ в течение жизни у таких пациентов эквивалентен риску, связанному с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.	
Медикаментозная терапия у пациентов с гипертриглицеридемией	
У пациентов из группы высокого риска (или выше) с уровнем триглицеридов от 1,5 до 5,6 ммоль/л (135–499 мг/дл) на фоне терапии статинами следует рассмотреть вопрос о применении омега-3 ПНЖК (этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты 2 × 2 г/сут) в комбинации со статинами.	
Лечение пациентов с гетерозиготной СГХС	
При первичной профилактике у пациентов с СГХС из группы очень высокого риска следует рассматривать снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного при целевом уровне ХС-ЛПНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл).	
Лечение дислипидемий у лиц пожилого возраста	
Лицам пожилого возраста до 75 лет в качестве первичной профилактики рекомендуется терапия статинами в зависимости от уровня риска.	
Лечение дислипидемий у лиц пожилого возраста	
Лицам в возрасте старше 75 лет назначение статинов в качестве первичной профилактики может целесообразным при наличии у них как минимум высокого риска.	
Лечение дислипидемий при СД	
У пациентов с СД2 из группы очень высокого риска рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного при целевом уровне ХС-ЛПНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл). У пациентов с СД2 из группы высокого риска рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного при целевом уровне ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл). Пациентам с СД1, имеющим высокий или очень высокий риск, рекомендуется назначать статины.	
Лечение дислипидемий при СД	
Прежде чем назначать комбинированную терапию, следует рассмотреть возможность интенсификации терапии статинами. Если целевой уровень не достигнут, следует рассмотреть вопрос о применении статина в комбинации с эзетимибом.	
Лечение дислипидемий при СД	
Терапия статинами не рекомендуется пациенткам с СД пременопаузального возраста, которые планируют беременность или не используют надлежащие методы контрацепции.	
Гиполипидемическая терапия у пациентов с ОКС	
У пациентов с ОКС, у которых уровень ХС-ЛПНП не соответствует целевому, несмотря на предшествующий прием статина в максимально переносимой дозе в комбинации с эзетимибом, следует рассматривать возможность назначения ингибитора PCSK9 в ранние сроки после развития события (во время госпитализации по поводу ОКС при наличии такой возможности).	
Изменения рекомендаций	
Обновление	
2016 г.	**2019 г.**
Анализы на липидный профиль для оценки риска ССЗ	**Анализы показателей липидного обмена для оценки риска ССЗ**

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

АпоВ должен рассматриваться в качестве альтернативного маркера степени риска, особенно в случае высокого уровня ТГ.	Определение уровня апоВ рекомендуется для оценки риска, особенно у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением, метаболическим синдромом или очень низким уровнем ХС-ЛПНП. Данный показатель можно использовать в качестве альтернативы ХС-ЛПНП (при наличии такой возможности), как основной показатель липидного профиля при проведении скрининга, диагностики и лечения, также ему может отдаваться предпочтение в сравнении с ХС-не-ЛПВП у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС-ЛПНП.
Лекарственная терапия гиперхолестеринемии	**Медикаментозное снижение уровня ХС-ЛПНП**
Если целевых значений показателей липидного обмена достичь не удается, необходимо рассмотреть вопрос о назначении статинов в комбинации с ингибиторами всасывания холестерина.	Если целевые показатели не достигнуты на фоне терапии статином в максимально переносимой дозе, рекомендуется добавить к лечению эзетимиб.
Лекарственная терапия гиперхолестеринемии	**Медикаментозное снижение уровня ХС-ЛПНП**
У пациентов с очень высоким риском, с устойчиво высокими показателями ХС-ЛНП, несмотря на применение максимальной переносимой дозы статинов в комбинации с эзетимибом, или у пациентов с непереносимостью статинов следует рассмотреть вопрос о назначении ингибитора PCSK9.	При вторичной профилактике у пациентов с очень высоким риском, у которых не достигнут целевой показатель на фоне терапии статином в максимально переносимой дозе в комбинации с эзетимибом, рекомендуется добавить к лечению ингибитор PCSK9. У пациентов с СГХС из группы очень высокого риска (т. е. при наличии АССЗ или другого значимого фактора риска), у которых не достигнут целевой показатель на фоне терапии статином в максимально переносимой дозе в комбинации с эзетимибом, рекомендуется добавить к лечению ингибитор PCSK9.
Лекарственная терапия гипертриглицеридемии	**Лекарственная терапия гипертриглицеридемии**
Статины можно рассматривать как препараты выбора для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов высокого риска с гипертриглицеридемией.	Статины рекомендуются в качестве терапии выбора для снижения риска ССЗ у пациентов с гипертриглицеридемией из группы высокого риска (ТГ > 2,3 ммоль/л [> 200 мг/дл]).
Лечение пациентов с гетерозиготной СГХС	**Лечение пациентов с гетерозиготной СГХС**
Целевым уровнем ХС-ЛНП является < 2,6 ммоль/л (< 100 мг/дл), или при наличии ССЗ < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл). При невозможности достичь целевых значений максимального снижения уровня ХС-ЛПНП следует добиваться при помощи комбинированного использования лекарственных средств в переносимых дозах.	У пациентов с СГХС и АССЗ, имеющих очень высокий риск, рекомендуется проводить лечение до снижения уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного и достижения уровня ХС-ЛПНП < 1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). При невозможности достигнуть целевых уровней рекомендуется применять комбинацию лекарственных средств.
Лечение пациентов с гетерозиготной СГХС	**Лечение пациентов с гетерозиготной СГХС**
Лечение ингибиторами PCSK9 следует рассматривать у пациентов с СГХС и ССЗ или другими факторами, относящими их к группе очень высокого риска ИБС, такими как семейный анамнез, высокий уровень Лп(а) или непереносимость статинов.	Лечение ингибитором PCSK9 рекомендуется назначать пациентам с СГХС из группы очень высокого риска, если целевой показатель лечения не удается достигнуть при применении максимально переносимой дозы статина в комбинации с эзетимибом.
Лечение дислипидемий у лиц пожилого возраста	**Лечение дислипидемий у лиц пожилого возраста**
Так как у пациентов пожилого возраста часто имеется сопутствующая патология, которая влияет на фармакокинетику, рекомендуется начинать проведение гиполипидемической терапии с низких доз, затем увеличивая дозу до достижения целевых уровней липидов, которые такие же, как для более молодых лиц.	При наличии значимого нарушения функции почек и/или возможности лекарственных взаимодействий терапию статином рекомендуется начинать с низкой дозы с последующим ее увеличением до достижения целевого уровня ХС-ЛПНП на фоне лечения.
Гиполипидемическая терапия у пациентов с ОКС	**Гиполипидемическая терапия у пациентов с ОКС**
Если целевой уровень ХС-ЛПНП не достигается на фоне наибольшей переносимой дозы статина и/или эзетимиба, можно рассматривать добавление ингибиторов PCSK9 к гиполипидемической терапии; или отдельно, или в сочетании с эзетимибом у пациентов с непереносимостью или противопоказаниями к приему статинов.	Если целевой уровень ХС-ЛПНП не достигнут спустя 4–6 недель терапии статином в максимально переносимой дозе в комбинации с эзетимибом, рекомендуется добавить к лечению ингибитор PCSK9.
Классы рекомендаций	

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Класс I	Класс IIa	Класс IIb	Класс III

Новые разделы

- Новый раздел посвящен использованию неинвазивной визуализации сердечно-сосудистой системы для классификации общего риска ССЗ. Использование данных методов влияет на рекомендуемую липид-модифицирующую терапию.
- Предоставлено больше данных о биологии и физиологии липидов и липопротеинов, а также о их роли в патофизиологии. Обсуждаются новые данные наблюдательных исследований, РКИ и генетических исследований (исследований с использованием метода менделевской рандомизации), однозначно указывающие на причинно-следственную связь ХС-ЛПНП с развитием АССЗ, и приводятся новые доказательства, касающиеся влияния ТГ и ЛПВП на риск АССЗ.
- В новых разделах описываются новые липид-модифицирующие препараты, а также новые подходы к снижению уровней ХС-ЛПНП, ТГ и Лп(а).
- В новом разделе обсуждается связанный с воспалением риск у пациентов из группы очень высокого риска и возможная роль воспаления как терапевтической мишени для снижения риска АССЗ.

- **Новые/пересмотренные концепции**

Более интенсивное снижение уровня ХС-ЛПНП для разных категорий ССР

- При вторичной профилактике у пациентов с очень высоким риском рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного при целевом уровне ХС-ЛПНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл).
- У пациентов с АССЗ с развитием второго сосудистого события в течение 2 лет (необязательно того же типа, что и первое событие) на фоне терапии статинами в максимально переносимых дозах в качестве целевого уровня ХС-ЛПНП следует рассматривать < 1,0 ммоль/л (< 40 мг/дл).
- При первичной профилактике у лиц с очень высоким риском, но без СГХС, рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного при целевом уровне ХС-ЛПНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл). При первичной профилактике у пациентов из группы очень высокого риска (то есть с другим фактором риска, но без АССЗ) следует рассматривать аналогичный целевой уровень ХС-ЛПНП.
- У пациентов с высоким риском рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного при целевом уровне ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл).
- У пациентов с умеренным риском следует рассматривать целевой уровень ХС-ЛПНП < 2,6 ммоль/л (< 100 мг/дл).
- У пациентов с низким риском можно рассматривать целевой уровень ХС-ЛПНП < 3,0 ммоль/л (< 116 мг/дл).

Обсуждается обоснование пересмотренных, более низких целевых уровней ХС-ЛПНП по категориям ССР, основанных на критическом обобщении имеющихся данных по липид-модифицирующим вмешательствам, приводящим к снижению ССР.

Фармакологические стратегии снижения уровня ХС-ЛПНП

В разделе, посвященном фармакологическим стратегиям снижения уровня ХС-ЛПНП, подчеркивается концепция, согласно которой абсолютное снижение уровня ХС-ЛПНП (определяемое уровнями ХС-ЛПНП до лечения и эффективностью препаратов, снижающих уровень ЛПНП) обуславливает снижение относительного риска, которое, в свою очередь, в зависимости от исходного ССР определяет связанное снижение абсолютного ССР у отдельных пациентов.

Классификация риска у пациентов с СГХС

Пациентов с СГХС при наличии АССЗ или другого значимого фактора риска относят к группе пациентов с очень высоким риском, а при отсутствии в анамнезе АССЗ или других факторов риска — к группе пациентов с высоким риском. Рекомендуемые целевые показатели лечения определены соответственно.

Нежелательные эффекты статинов

Подчеркивается различие между классической статиновой миопатией и так называемыми статин-ассоциированными мышечными симптомами и на основе новых соответствующих данных критически рассматривается несоответствие в частоте симптомов, зарегистрированных в РКИ по сравнению с наблюдательными исследованиями.

Ингибиторы PCSK9

Представлены новые данные исследований исходов при применении ингибиторов PCSK9 и обновленные рекомендации по их клиническому применению.

Экономическая эффективность

Обновлены данные по экономической эффективности липид-модифицирующих вмешательств с учетом изменений в доступности генерических препаратов статинов и эзетимиба, а также ингибиторов PCSK9.

ОКС — острый коронарный синдром; апоВ — аполипопротеин В; АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; САС — коронарный кальций; ИБС — ишемическая болезнь сердца; КТ — компьютерная томография; ССР — сердечно-сосудистый риск; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; СД — сахарный диабет; СГХС — семейная гиперхолестеринемия; ЛПВП — липопротеин высокой плотности; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; Лп(а) — липопротеин(а); PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9; ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты; РКИ — рандомизированные контролируемые исследования; СД1 — сахарный диабет 1 типа; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ТГ — триглицериды; УЗИ — ультразвуковое исследование.

© ЕОК, 2019

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Общий риск развития ССЗ отражает совокупное влияние ряда факторов риска на данную оценку риска. В этих рекомендациях мы рассматриваем связанный с липидами вклад в общий ССР и тактику в отношении него на клиническом уровне.

4.1.1. Обоснование оценки общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Во всех современных руководствах по профилактике АССЗ в клинической практике рекомендуется оценка общего риска ССЗ. Профилактика АССЗ у конкретного человека зависит от степени общего ССР: чем выше риск, тем активнее должны быть действия.

Существует много систем оценки риска, которые были всесторонне рассмотрены (*Дополнительная таблица 1* в *Дополнительных данных*). В большинстве руководств используется одна из этих систем оценки риска.[6–8] В идеале таблицы оценки риска должны основываться на когортных данных по отдельным странам. Они недоступны для большинства стран. Система SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation, систематическая оценка коронарного риска) может быть откалибрована для использования в различных популяциях путем коррекции с учетом многолетних изменений смертности от ССЗ и распространенности факторов риска. Доступны откалиброванные версии для многих европейских стран, которые можно найти на веб-сайте http://www.heartscore.org. В настоящее время они обновляются с целью предоставления повторно откалиброванных актуальных таблиц для всех европейских стран. Другие системы оценки риска (с учетом как фатальных, так и нефатальных событий) также могут быть повторно откалиброваны, однако этот процесс проще и надежнее, с научной точки зрения, для смертности, чем для событий в целом. Согласно Европейским рекомендациям по профилактике ССЗ в клинической практике (версии 2012 г.[9] и 2016 г.[10]), рекомендуется использовать систему SCORE, поскольку она основана на большом массиве репрезентативных европейских когортных данных, и поскольку ее относительно просто перекалибровать для отдельных стран.

Пациенты с подтвержденным АССЗ, СД 1 или 2 типа (СД1 и СД2 соответственно), очень высокими уровнями отдельных факторов риска или хронической болезнью почек (ХБП), как правило, относятся к группам очень высокого или высокого ССР. Для таких лиц модели оценки риска не требуются; все они нуждаются в активном контроле всех факторов риска. Для других, практически здоровых лиц, для оценки общего ССР рекомендуется использовать такую систему оценки риска, как SCORE, которая позволяет оценить 10-летний суммарный риск первого фатального атеросклеротического события, поскольку у многих людей имеется несколько факторов риска, которые в своем сочетании могут приводить к высоким уровням общего ССР.

Оценки риска представлены в виде таблиц для регионов Европы с высоким и низким риском (*рисунки 1 и 2*).[11] Учитываются все коды Международной классификации болезней, связанные со смертельными исходами от сосудистых причин, вызванных атеросклерозом. Система, оценивающая фатальные, а не суммарно фатальные и нефатальные события, была сохранена потому, что нефатальные события зависят от определения, изменения диагностических тестов и методов определения, все из которых могут варьировать, приводя к широкому разбросу коэффициентов для преобразования фатальных в общие события. Кроме того, таблицы общих событий в отличие от тех, которые основаны на смертности, сложнее откалибровать для соответствия разным популяциям. Тем не менее ведется работа по составлению региональных таблиц общих событий.

Данные SCORE показывают, что общий риск ССЗ примерно в три раза выше, чем риск фатального ССЗ у мужчин, таким образом, 5 % риск по шкале SCORE преобразуется в ~15 % риск по общим конечным точкам ССЗ (фатальные + нефатальные); коэффициент выше для женщин и ниже для лиц пожилого возраста.

Клиницисты часто запрашивают пороговые значения для начала определенных вмешательств. Это проблематично, так как риск присутствует всегда, и не существует никакого порогового уровня, при котором, например, может быть автоматически показано какое-то лекарственное средство. Это верно для всех непрерывных факторов риска, таких как уровень холестерина в плазме крови или систолическое АД (САД). Поэтому цели, предлагаемые в настоящем документе, отражают данную концепцию.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Определенная проблема связана с лицами молодого возраста с высоким уровнем факторов риска. Низкий абсолютный риск может скрывать очень высокий относительный риск, требующий как минимум интенсивной коррекции образа жизни. Чтобы мотивировать лиц молодого возраста (то есть в возрасте до 40 лет) не откладывать изменение своего нездорового образа жизни, может быть полезна оценка их относительного риска, которая покажет, что изменение образа жизни может существенно снизить относительный риск (*дополнительный рисунок 1*).

Другим подходом в решении этой проблемы является концепция сердечно-сосудистого возраста. Сердечно-сосудистым возрастом человека с несколькими факторами ССР является возраст человека с тем же уровнем риска, но с идеальными уровнями факторов риска. Таким образом, 40-летний человек с высоким риском будет иметь сердечно-сосудистый возраст ≥65 лет. Сердечно-сосудистый возраст можно оценить визуально, глядя на таблицу SCORE (как показано на *дополнительном рисунке 2*). На этой таблице сердечно-сосудистый возраст человека с факторами риска определяется как возраст, при котором человек с идеальными уровнями факторов риска достиг бы того же уровня риска. Идеальными факторами риска являются некурящий статус, общий холестерин (ОХС) ≤ 4 ммоль/л (≤ 155 мг/дл) и САД ≤ 120 мм рт. ст. Сердечно-сосудистый возраст также автоматически рассчитывается в рамках инструмента Heart Score последнего пересмотра (http://www.HeartScore.org).

Сердечно-сосудистый возраст, как было показано, не зависит от используемой сердечно-сосудистой конечной точки.[6,8] Он может быть использован для любой популяции, независимо от исходного риска или многолетних изменений смертности, и, следовательно, не требует перекалибровки.

Пожизненный риск — это еще один подход, иллюстрирующий влияние факторов риска, который может быть применим для лиц молодого возраста.[12] Чем больше бремя факторов риска, тем выше пожизненный риск. Согласно этому подходу, показатели риска у лиц молодого возраста будут выше из-за их более длительного воздействия в течение жизни. Поэтому данный подход более полезен для иллюстрации риска, но не в качестве руководства к лечению, так как исследования методов терапии основаны на фиксированном периоде последующего наблюдения, а не пожизненном риске.

Другая проблема связана с лицами пожилого возраста. В некоторых возрастных категориях у большинства людей, в особенности у мужчин, расчетные суммарные риски смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет будут превышать уровень 5–10 %, исходя только из возраста, даже при относительно низких уровнях других факторов ССР.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

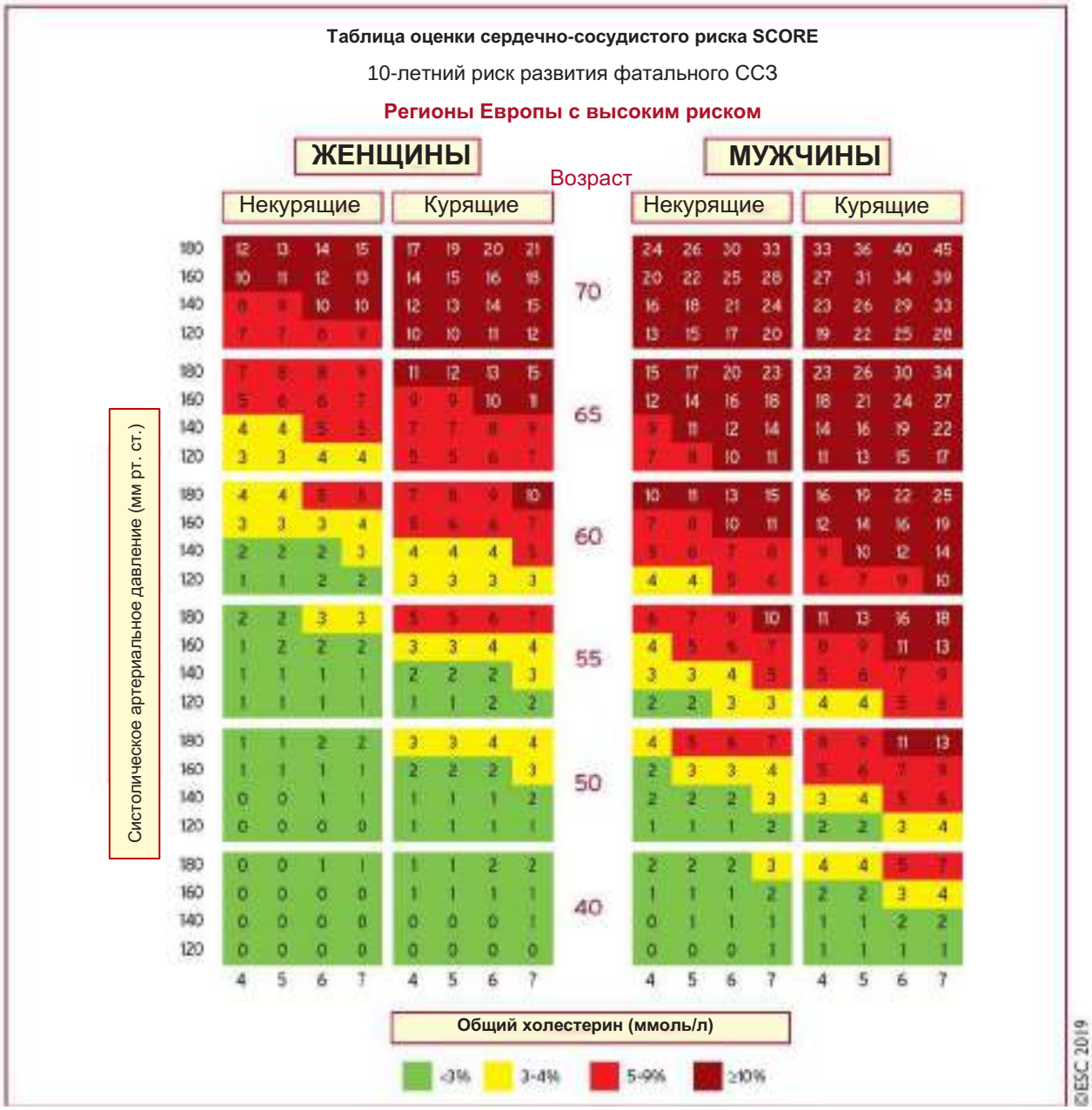

Рисунок 1 Таблица систематической оценки коронарного риска для европейских популяций с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Риск развития фатального сердечно-сосудистого заболевания в ближайшие 10 лет в популяциях высокого риска ССЗ на основании следующих факторов риска: возраст, пол, курение, систолическое артериальное давление и общий холестерин. Для преобразования риска фатального сердечно-сосудистого заболевания в общий риск развития сердечно-сосудистого заболевания (фатальное + нефатальное) необходимо полученное значение умножить на 3 у мужчин и 4 у женщин, риск несколько меньше у лиц пожилого возраста. Примечание: таблица систематической оценки коронарного риска SCORE используются у лиц без явных сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (1 и 2 типа), хронической болезни почек, семейной гиперхолестеринемии или очень высоких уровней индивидуальных факторов риска, поскольку такие лица уже находятся в группе высокого риска и нуждаются в интенсивном контроле факторов риска. Холестерин: 1 ммоль/л = 38,67 мг/дл. Таблицы оценки риска SCORE, представленные выше, незначительно отличаются от тех, что приведены в Рекомендациях Европейского общества кардиологов/Европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий 2016 года и в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2016 года, в том, что: (1) возраст был увеличен с 65 до 70 лет; (2) была учтена связь между возрастом и каждым из других факторов риска, что позволило снизить завышенную оценку риска у лиц пожилого возраста в исходных таблицах SCORE; и (3) полоса уровня холестерина 8 ммоль/л была удалена, так как таким лицам в любом случае необходима дальнейшая оценка. SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation (систематическая оценка коронарного риска).

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

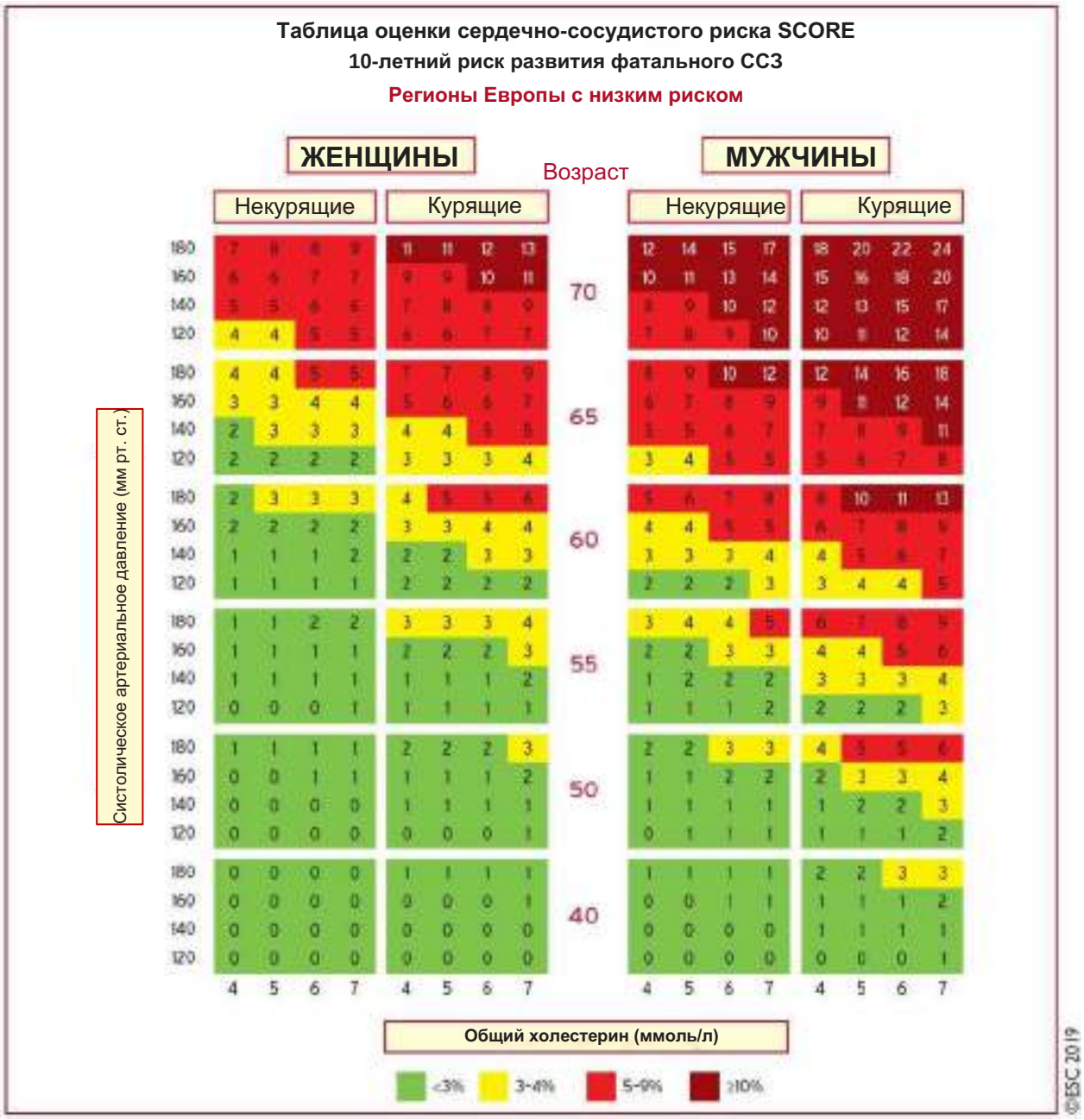

Рисунок 2 Таблица систематической оценки коронарного риска для европейских популяций с низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Риск развития фатального сердечно-сосудистого заболевания в ближайшие 10 лет в популяциях низкого риска ССЗ на основании следующих факторов риска: возраст, пол, курение, систолическое артериальное давление и общий холестерин. Для преобразования риска фатального сердечно-сосудистого заболевания в общий риск развития сердечно-сосудистого заболевания (фатальное + нефатальное) необходимо полученное значение умножить на 3 у мужчин и 4 у женщин, риск несколько меньше у лиц пожилого возраста. Примечание: таблица систематической оценки коронарного риска SCORE используются у лиц без явных сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (1 и 2 типа), хронической болезни почек, семейной гиперхолестеринемии или очень высоких уровней индивидуальных факторов риска, поскольку такие лица уже находятся в группе высокого риска и нуждаются в интенсивном контроле факторов риска. Холестерин: 1 ммоль/л = 38,67 мг/дл. Таблицы оценки риска SCORE, представленные выше, незначительно отличаются от тех, что приведены в Рекомендациях Европейского общества кардиологов/Европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий 2016 года и в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2016 года, в том, что: (1) возраст был увеличен с 65 до 70 лет; (2) была учтена связь между возрастом и каждым из других факторов риска, что позволило снизить завышенную оценку риска у лиц пожилого возраста в исходных таблицах SCORE; и (3) полоса уровня холестерина 8 ммоль/л была удалена, так как таким лицам в любом случае необходима дальнейшая оценка. SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation (систематическая оценка коронарного риска).

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Поэтому перед началом лечения у лиц пожилого возраста клиницисты должны проводить тщательное обследование пациентов. Относительная сила факторов риска меняется в зависимости от возраста, и система SCORE завышает риск у лиц пожилого возраста (то есть старше 65 лет).[11] Настоящие рекомендации включают иллюстративные таблицы для лиц пожилого возраста (см. рисунки 1 и 2). В то время как лица пожилого возраста получают пользу от отказа от курения и контроля артериальной гипертензии и гиперлипидемии (см. раздел 9.3), необходимо использовать собственный клинический опыт, чтобы избежать побочных эффектов от чрезмерного применения лекарственных препаратов.

Дополнительное влияние уровня ХС-ЛПВП на оценку риска показано на *дополнительных рисунках 3* и *4*; уровень ХС-ЛПВП может быть использован для повышения точности оценки риска. В этих таблицах уровень ХС-ЛПВП используется как категориальная переменная. Электронная версия SCORE, Heart Score (http://www. heartscore.org/en_GB/) была модифицирована для учета уровня ХС-ЛПВП в качестве непрерывной переменной. Клиницистам следует помнить, что при чрезвычайно высоких значениях ХС-ЛПВП (свыше ~ 2,3 ммоль/л [90 мг/дл]) отмечается высокий риск развития АССЗ, поэтому при таких уровнях ХС-ЛПВП нельзя использовать в качестве предиктора риска.

4.1.2. Как пользоваться таблицами оценки риска

Использование таблиц SCORE для низкого или высокого риска будет зависеть от уровня смертности от ССЗ в каждой стране. Хотя любой пороговый уровень является произвольным и открытым для обсуждения, в настоящих рекомендациях пороговый уровень для отнесения страны к группе «низкого риска ССЗ» основывается на данных ВОЗ, полученных в рамках исследования Глобального бремени болезней.

Страны относят к группе низкого риска, если скорректированный по возрасту показатель смертности от ССЗ за 2016 год составлял < 150/100 000 (для мужчин и женщин в целом) (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/). Страны с показателями смертности от ССЗ ≥ 150/100 000 относятся к группе высокого риска.

В *табличных перечнях 1–5* обобщены основные моменты, касающиеся таблиц оценки риска и их использования.

Табличный перечень 1 Как пользоваться таблицами оценки риска

Для оценки персонального 10-летнего риска смерти от ССЗ необходимо найти квадрат соответствующего пола, статуса курения и возраста. В найденном квадрате необходимо отыскать ячейку, соответствующую уровням АД и ОХС данного пациента. Оценки риска должны быть скорректированы в сторону повышения по мере приближения возраста пациента к следующей возрастной категории.
Первоначально риск оценивается по уровню ОХС и систолического АД до начала лечения, если эти данные известны. Чем дольше и чем эффективнее лечение, тем выше снижение риска, но в целом оно не будет превышать одну треть от исходного риска. Например, если у пациента, принимающего гипотензивные лекарственные препараты, с неизвестным АД до начала лечения, общий ССР по SCORE составляет 6 %, то общий ССР до начала терапии мог быть равен 9 %.
Пациентам с низким риском следует дать рекомендации по сохранению данного статуса риска. Хотя универсальный порог риска не установлен, с повышением риска должна возрастать настоятельность рекомендаций.
Таблицы могут быть использованы для примерной оценки результатов коррекции факторов риска, учитывая, что, по-видимому, риск снижается не сразу. В целом, у людей, которые бросают курить, суммарный риск снижается наполовину за относительно короткий период времени.

АД — артериальное давление; ССР — сердечно-сосудистый риск; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation (систематическая оценка коронарного риска); ОХС — общий холестерин.

© ЕОК, 2019

Табличный перечень 2 Таблицы оценки риска для разных стран

Таблицы для **низкого уровня риска** целесообразно применять для Австрии, Бельгии, Кипра, Дании, Финляндии, Франции, Германии, Греции, Исландии, Ирландии, Израиля, Италии, Люксембурга, Нидерландов, Норвегии, Мальты, Португалии, Словении, Испании, Швеции, Швейцарии и Великобритании.

© ЕОК, 2019

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Таблицы для **высокого уровня риска** целесообразно применять для Албании, Алжира, Армении, Боснии и Герцеговины, Хорватии, Чешской Республики, Эстонии, Венгрии, Латвии, Ливана, Ливии, Литвы, Черногории, Марокко, Польши, Румынии, Сербии, Словакии, Туниса и Турции.
В ряде стран уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний составляет > 350/100 000, и использование **таблицы для высокого риска может привести к занижению оценки риска**. К ним относятся Азербайджан, Беларусь, Болгария, Египет, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Северная Македония, Республика Молдова, Российская Федерация, Сирия, Таджикистан, Туркменистан, Украина и Узбекистан.

См. http://apps.who.int/gho/data/node.home.

Табличный перечень 3 Ограничительные условия

Таблицы могут помочь в оценке риска и определении тактики ведения пациента, однако данные следует интерпретировать в свете знаний и опыта клинициста и с учетом исходной вероятности наличия ССЗ у пациента.
Риск будет завышен в странах с низкой смертностью от ССЗ и недооценен в странах с высокой смертностью. Данная проблема решается с помощью перекалибровки (http://www.heartscore.org/en_GB/).
Оценки риска ниже у женщин, чем у мужчин. Однако для женщин риск лишь отсрочен во времени, он одинаков для 60-летних женщин и 50-летних мужчин. В конечном счете от ССЗ умирает больше женщин, чем мужчин.
Относительные риски могут быть неожиданно высокими у молодых людей даже при низких абсолютных уровнях риска. Таблицы относительного риска (*дополнительный рисунок 1*) и расчетного сердечно-сосудистого возраста (*дополнительный рисунок 2*) могут помочь выявить таких пациентов и объяснить им проблему.

ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

Табличный перечень 4 Факторы, влияющие на оценку SCORE

Социальная депривация — источник многих факторов риска ССЗ.
Ожирение и центральное ожирение, определенные на основании индекса массы тела и окружности талии соответственно.
Недостаток физической активности.
Психосоциальный стресс, включая жизненное истощение.
Семейный анамнез преждевременного развития ССЗ (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет).
Хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание.
Большие психические расстройства.
Лечение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека.
Фибрилляция предсердий.
Гипертрофия левого желудочка.
Хроническая болезнь почек.
Синдром обструктивного апноэ сна.
Неалкогольная жировая болезнь печени.

ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

© ЕОК, 2019

Социальная депривация и психосоциальный стресс создают основу для повышения риска.[13] Для лиц с умеренным риском классификацию риска можно улучшить путем учета других факторов, в том числе метаболических, таких как повышенный уровень апоВ, липопротеина(а) [Лп(а)], триглицеридов (ТГ) или С-реактивного белка; наличие альбуминурии; наличие атеросклеротических бляшек в сонных или бедренных артериях; или индекс САС (коронарный кальций). Многие другие биомаркеры также связаны с повышенным риском ССЗ, хотя лишь немногие из них требуют существенной реклассификации. Общий ССР также будет выше, чем указано в таблицах SCORE, у бессимптомных лиц с наличием патологических маркеров субклинического атеросклеротического поражения сосудов. Реклассификация имеет большое значение у лиц с умеренным ССР, установленным с использованием таких маркеров, как индекс САС > 100 единиц Агатстона, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) < 0,9 или > 1,40, скорость распространения пульсовой волны в сонной и бедренной артериях > 10 м/с или наличие бляшек в сонной или бедренной артериях по результатам ультразвукового исследования (УЗИ). В исследованиях по сравнению этих маркеров индекс САС обеспечивал

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

наилучшую возможность для реклассификации.[14–16]

Некоторые факторы, такие как высокий уровень ХС-ЛПВП до 2,3 ммоль/л (90 мг/дл)[17] или семейный анамнез долголетия, также могут быть связаны с более низким риском.

Табличный перечень 5 Оценка риска: ключевые положения

У практически здоровых лиц риск ССЗ чаще всего является результатом нескольких взаимодействующих факторов риска. Это основа для оценки и контроля общего ССР.
Скрининг факторов риска, включая липидный профиль, следует рассматривать у мужчин > 40 лет и у женщин > 50 лет или в постменопаузе.
Система оценки риска, такая как SCORE, может помочь в принятии логических решений по тактике ведения пациентов, а также избежать недостаточной или избыточной терапии.
Некоторые люди заявляют, что они подвержены высокому или очень высокому риску ССЗ, при этом, по их мнению, оценка риска не требуется, а все факторы риска требуют немедленного внимания. Это справедливо для пациентов с подтвержденным ССЗ, пожилых людей с длительным течением СД, семейной гиперхолестеринемией, хронической болезнью почек, наличием бляшек в сонных или бедренных артериях, индексом коронарного кальция > 100 или чрезмерным повышением уровня Лп(а).
Все системы оценки риска являются достаточно приблизительными, при этом необходимо учитывать ограничительные условия.
Дополнительные факторы, влияющие на риск, могут быть учтены в электронных системах оценки риска, таких как Heart Score (www.heartscore.org).
Подход на основе общего риска обеспечивает гибкость; если невозможно достичь оптимального контроля при воздействии на один фактор риска, следует добиться максимально возможного снижения ССР за счет других факторов.

ССР — сердечно-сосудистый риск; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; СД — сахарный диабет; SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation (систематическая оценка коронарного риска).

© ЕОК, 2019

4.2. Уровни риска

Оценка общего риска ССЗ является частью непрерывного процесса. Пороговые значения, используемые для определения высокого риска, отчасти являются произвольными и основаны на уровнях риска, при которых очевидна польза в клинических исследованиях. В клинической практике следует учитывать практические вопросы, связанные с местными системами здравоохранения. Не следует ограничиваться выявлением пациентов с высоким риском и их лечением. Пациенты со средним риском также должны получать профессиональную консультативную помощь по изменению образа жизни, а в некоторых случаях может потребоваться проведение лекарственной терапии для снижения риска атеросклероза.

Пациентам из группы низкого риска следует дать рекомендации по поддержанию их статуса. Таким образом, интенсивность профилактических мероприятий должна зависеть от общего ССР пациента. Определяющее значение для общего ССР имеет возраст, который можно рассматривать как «время воздействия» факторов риска.

По этим причинам рабочая группа предлагает следующие категории риска и целевые уровни ХС-ЛПНП на основе наилучших имеющихся данных, которые описывают идеальную ситуацию в условиях неограниченных ресурсов. Очевидно, что на текущий момент их полное достижение невозможно. Тем не менее на них следует ориентироваться, и в каждой конкретной ситуации принимать обоснованное и взвешенное решение.

С учетом этих соображений мы предлагаем уровни общего ССР, представленные в *таблице 4*.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Таблица 4 Категории сердечно-сосудистого риска

Очень высокий риск	Пациенты с любым из следующих факторов: АССЗ, подтвержденное клинически или по данным визуализирующих исследований. Подтвержденные АССЗ включают в себя ранее перенесенный ОКС (ИМ или нестабильную стенокардию), стабильную стенокардию, коронарную реваскуляризацию (ЧКВ, АКШ и другие процедуры реваскуляризации артерий), инсульт и ТИА, а также заболевание периферических артерий. АССЗ, однозначно подтвержденные по данным визуализирующих исследований, включают в себя те результаты, которые, как известно, являются прогностическими для клинических событий, таких как значительный объем бляшек на коронарных ангиограммах или КТ-сканах (многососудистое поражение коронарных артерий со стенозом двух основных эпикардиальных артерий на > 50 %) или по результатам УЗИ сонных артерий. СД с поражением органов-мишеней,[a] или с наличием как минимум трех значимых факторов риска, или длительное течение СД1 (>20 лет) с ранним началом. Тяжелая ХБП (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2). Расчетная оценка 10-летнего риска развития фатального ССЗ по SCORE ≥ 10 %. СГХС с АССЗ или с другим значимым фактором риска.
Высокий риск	Лица с любым из следующих факторов: Заметное повышение единичных факторов риска, в частности ОХС > 8 ммоль/л (310 мг/дл), ХС-ЛПНП > 4,9 ммоль/л (> 190 мг/дл) или АД ≥ 180/110 мм рт. ст. СГХС без других значимых факторов риска. СД без поражения органов-мишеней[a] при длительности СД ≥ 10 лет или при наличии другого дополнительного фактора риска. Умеренная ХБП (рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м^2). Расчетная оценка 10-летнего риска развития фатального ССЗ по SCORE ≥ 5 % и < 10 %.
Умеренный риск	Пациенты молодого возраста (СД1 < 35 лет; СД2 < 50 лет) с длительностью СД < 10 лет при отсутствии других факторов риска. Расчетная оценка 10-летнего риска развития фатального ССЗ по SCORE ≥ 1 % и < 5 %.
Низкий риск	Расчетная оценка 10-летнего риска развития фатального ССЗ по SCORE < 1 %.

АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; ОКС — острый коронарный синдром; АД — артериальное давление; АКШ — аорто-коронарное шунтирование; ХБП — хроническая болезнь почек; КТ — компьютерная томография; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; СД — сахарный диабет; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; СГХС — семейная гиперхолестеринемия; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ИМ — инфаркт миокарда; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation (систематическая оценка коронарного риска); СД1 — СД 1 типа; СД2 — СД 2 типа; ОХС — общий холестерин; ТИА — транзиторная ишемическая атака.

[a]Поражение органа-мишени определяется как микроальбуминурия, ретинопатия или нейропатия.

© ЕОК, 2019

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

4.2.1. Роль неинвазивных методов визуализации сердечно-сосудистой системы в оценке общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Неинвазивные методы визуализации позволяют обнаружить наличие, определить степень и оценить клинические последствия атеросклеротического поражения сосудов. Обнаружение кальциноза коронарных артерий с помощью компьютерной томографии (КТ) без контрастирования дает хорошую оценку атеросклеротической нагрузки и показывает тесную ассоциацию с сердечно-сосудистыми событиями.[18] В недавнем метаанализе, проведенном Рабочей группой по профилактическим мероприятиям США, обобщены имеющиеся данные о значении нетрадиционных факторов риска для прогнозирования риска. Было установлено, что, несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, демонстрирующих снижение частоты негативных исходов при использовании индекса CAC, данный индекс улучшает как дифференциацию, так и реклассификацию.19 Было также продемонстрировано, что оценка объема бляшек в сонных или бедренных артериях по результатам УЗИ позволяет предсказать вероятность сердечно-сосудистых событий с точностью, сравнимой с индексом CAC,20–23 в то время как измерение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии уступает индексу CAC и обнаружению бляшек в сонных артериях.[16,24,25]

У бессимптомных пациентов с низким или умеренным риском, соответствующих критериям для проведения терапии статинами (см. *таблицу 5*), оценка выраженности ACCЗ по данным визуализирующих исследований может оказать влияние на лечение как с точки зрения врача, так и пациента. Данные исследования MESA (многоэтническое исследование атеросклероза) показали, что у 41–57 % лиц, соответствующих критериям для проведения терапии статинами, индекс CAC равен нулю, а частота развития атеросклеротических ССЗ в течение 10-летнего периода наблюдения была низкой (1,5–4,9 %).[26]

Таблица 5 Стратегии вмешательства в зависимости от общего сердечно-сосудистого риска и уровней холестерина липопротеинов низкой плотности до лечения

	Общий ССР (SCORE), %	Уровни ХС-ЛПНП до лечения < 1,4 ммоль/л (55 мг/дл)	от 1,4 до < 1,8 ммоль/л (от 55 до < 70 мг/дл)	от 1,8 до < 2,6 ммоль/л (от 70 до < 100 мг/дл)	от 2,6 до < 3,0 ммоль/л (от 100 до < 116 мг/дл)	от 3,0 до < 4,9 ммоль/л (от 116 до < 190 мг/дл)	≥ 4,9 ммоль/л (≥190 мг/дл)
Первичная профилактика	**< 1, низкий риск**	**Рекомендации по изменению образа жизни**	**Рекомендации по изменению образа жизни**	**Рекомендации по изменению образа жизни**	**Рекомендации по изменению образа жизни**	**Мероприятия по изменению образа жизни, рассмотреть медикаментозное лечение в случае неконтролируемых показателей**	**Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение**
	Класс[a]/уровень[b]	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
	от ≥ 1 до < 5, или умеренный риск (см. *таблицу 4*)	**Рекомендации по изменению образа жизни**	**Рекомендации по изменению образа жизни**	**Рекомендации по изменению образа жизни**	**Мероприятия по изменению образа жизни, рассмотреть медикаментозное лечение в случае неконтролируемых показателей**	**Мероприятия по изменению образа жизни, рассмотреть медикаментозное лечение в случае неконтролируемых показателей**	**Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение**
	Класс[a]/уровень[b]	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	от ≥ 5 до < 10, или высокий риск (см. *таблицу 4*)	**Рекомендации по изменению образа жизни**	**Рекомендации по изменению образа жизни**	**Мероприятия по изменению образа жизни, рассмотреть медикаментозное лечение в случае неконтролируемых показателей**	**Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение**	**Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение**	**Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение**
	Класс[a]/уровень[b]	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

	≥ 10, или очень высокий риск вследствие состояния, сопряженного с риском (см. *таблицу 4*)	**Рекомендации по изменению образа жизни**	**Мероприятия по изменению образа жизни, рассмотреть медикаментозное лечение в случае неконтролируемых показателей**	**Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение**	**Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение**	**Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение**	**Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение**
	Класс[a]/уровень[b]	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A
Вторичная профилактика	**Очень высокий риск**	**Мероприятия по изменению образа жизни, рассмотреть медикаментозное лечение в случае неконтролируемых показателей**	**Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение**	**Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение**	**Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение**	**Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение**	**Мероприятия по изменению образа жизни и сопутствующее медикаментозное лечение**
	Класс[a]/уровень[b]	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

© ЕОК, 2019

ССР — сердечно-сосудистый риск; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation (систематическая оценка коронарного риска). [a]Класс рекомендаций. [b]Уровень доказательности.

В противоположность этому частота развития АССЗ и ишемической болезни сердца (ИБС) у лиц с индексом CAC > 100 по Агатстону составляла 18,9 и 12,7 на 1000 человеко-лет соответственно.[18] Использование индекса CAC для определения необходимости длительной терапии статинами оказалось экономически эффективным по сравнению со стратегией лечения всех пациентов.[27] Следует отметить, что индекс CAC часто очень низок у пациентов моложе 45 лет с тяжелой семейной гиперхолестеринемией (СГХС), включая гомозиготную СГХС (ГоСГХС), и имеет низкую специфичность в этой популяции.

Оценка стеноза коронарных артерий с сужением просвета на > 50 % и состава бляшек с помощью коронарной КТ-ангиографии также имеет дополнительную прогностическую ценность по сравнению с традиционными моделями стратификации риска.[28] Вследствие этого наличие у бессимптомных лиц с умеренным риском индекса CAC > 100 по Агатстону и бляшек в сонных или бедренных артериях по данным УЗИ может стать причиной реклассификации в категорию более высокого риска. Поэтому использование методов обнаружения данных маркеров должно представлять интерес в данной группе пациентов (см. ниже *рекомендации по визуализации сердечно-сосудистой системы для оценки риска атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания*).[14–16] В целом, оценку индекса CAC с помощью КТ следует рассматривать у лиц с низким или умеренным риском, у которых не достигается соответствующий целевой уровень ХС-ЛПНП только лишь с помощью мероприятий по изменению образа жизни и рассматривается назначение медикаментозной терапии (см. таблицу 5). Использование методов визуализации для определения наличия и степени атеросклеротического поражения сосудов у лиц с низким риском, которым не планируется назначение терапии статинами, не оправдано из-за низкой прогностической способности, а также высокой стоимости и радиационного риска при измерении индекса CAC, особенно у женщин.29 Следует отметить, что индекс CAC возрастает после лечения статинами. Таким образом, результаты оценки CAC для пациентов, получавших статины, следует интерпретировать с осторожностью.

Рекомендации по визуализации сердечно-сосудистой системы для оценки риска развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания

Рекомендации	**Класс[a]**	**Уровень[b]**
Объем бляшек в артериальных сосудах (сонных и/или бедренных артериях) по данным УЗИ следует рассматривать как модификатор риска у лиц с низким или умеренным риском.[29,30]	**IIa**	**B**

© ЕОК, 2019

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Индекс САС, определенный с помощью КТ, следует рассматривать как модификатор риска при оценке ССР у лиц без клинических симптомов с низким или умеренным риском.[14–16,24,26]	IIa	B

САС — коронарный кальций; КТ — компьютерная томография; ССР — сердечно-сосудистый риск; УЗИ — ультразвуковое исследование.
[a]Класс рекомендаций.
[b]Уровень доказательности.

4.2.2. Стратегии вмешательств в зависимости от категории риска

В *таблице 5* представлены стратегии вмешательства в зависимости от общего ССР и уровня ХС-ЛПНП. Этот дифференцированный подход основан на данных многочисленных метаанализов и отдельных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые указывают на последовательное и постепенное снижение риска АССЗ в ответ на снижение уровней ТГ и ХС-ЛПНП (см. ниже *рекомендации по оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний*).[31–41] Полученные данные последовательно демонстрируют, что, поскольку снижение относительного риска пропорционально абсолютному снижению уровня ХС-ЛПНП, а абсолютное снижение ХС-ЛПНП на фоне определенной схемы медикаментозной терапии зависит только от исходного уровня ХС-ЛПНП, при любом конкретном уровне исходного риска, чем выше исходный уровень ХС-ЛПНП, тем более выраженным является абсолютное снижение риска. Рекомендации по отдельным видам медикаментозной терапии представлены в *разделе 8*.

Рекомендации по оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Оценка общего риска с помощью такой системы оценки риска, как SCORE, рекомендуется у бессимптомных взрослых лиц в возрасте старше 40 лет при отсутствии доказательств наличия ССЗ, СД, ХБП, семейной гиперхолестеринемии или при уровне ХС-ЛПНП > 4,9 ммоль/л (> 190 мг/дл).	I	C
Лиц с высоким и очень высоким риском рекомендуется определять на основе документально подтвержденного ССЗ, СД, хронической болезни почек умеренной и тяжелой степени, очень высокого уровня индивидуальных факторов риска, СГХС или высокого риска по шкале SCORE. Таким пациентам в первоочередном порядке следует проводить консультирование и проводить коррекцию всех факторов риска.	I	C
Системы оценки риска, разработанные для общей популяции, не рекомендуются для оценки ССР у пациентов с СД или СГХС.	III	C

© ЕОК, 2019

ХБП — хроническая болезнь почек; ССР — сердечно-сосудистый риск; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; СД — сахарный диабет; СГХС — семейная гиперхолестеринемия; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation (систематическая оценка коронарного риска).
[a]Класс рекомендаций.
[b]Уровень доказательности.

5. Липиды и липопротеины

5.1. Биологическая роль липидов и липопротеинов

В плазме крови липопротеины переносят липиды в ткани, где они используются для получения энергии, формирования жировых запасов, образования стероидных гормонов и желчных кислот. Липопротеины состоят из этерифицированного и неэтерифицированного холестерина, ТГ и фосфолипидов, а также белковых компонентов, называемых аполипопротеинами. Эти

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

белки выполняют функцию структурных компонентов, лигандов для связывания с рецепторами клеточных мембран, а также активаторов или ингибиторов ферментов.

В крови присутствует шесть основных липопротеинов: хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), ЛПНП, Лп(а) и ЛПВП (*таблица 6* и *дополнительный рисунок 5*).

5.2. Роль липидов и липопротеинов в патофизиологии атеросклероза

Все липопротеины, содержащие апоB, диаметром < 70 нм, в том числе более мелкие липопротеины, богатые ТГ, и их ремнантные частицы, способны проникать через эндотелиальный барьер, особенно при наличии эндотелиальной дисфункции, где они могут «застревать» при взаимодействии с компонентами внеклеточного матрикса, такими как протеогликаны.[42]

Таблица 6 Физические и химические характеристики липопротеинов плазмы крови человека

	Плотность (г/мл)	Диаметр (нм)	ТГ (%)	Эфиры холестерина (%)	ФЛ (%)	Холестерин (%)	Аполипопротеины Основные	Другие
Хиломикроны	<0,95	80–100	90–95	2–4	2–6	1	АпоB-48	АпоA-I, A-II,A-IV,A-V
ЛПОНП	0,95–1,006	30–80	50–65	8–14	12–16	4–7	АпоB-100	АпоA-I, C-II, C-III, E, A-V
ЛППП	1,006–1,019	25–30	25–40	20–35	16–24	7–11	АпоB-100	АпоC-II, C-III, E
ЛПНП	1,019–1,063	20–25	4–6	34–35	22–26	6–15	АпоB-100	
ЛПВП	1,063–1,210	8–13	7	10–20	55	5	АпоA-I	АпоA-II, C-III, E, M
Лп(а)	1,006–1,125	25–30	4–8	35–46	17–24	6–9	Апо(а)	АпоB-100

Апо — аполипопротеин; ЛПВП — липопротеин высокой плотности; ЛППП — липопротеин промежуточной плотности; ЛПНП — липопротеин низкой плотности; Лп(а) — липопротеин(а); ФЛ — фосфолипиды; ТГ — триглицериды; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности.

© ЕОК, 2019

Задерживаясь в стенке артерий, липопротеины, содержащие апоB, запускают сложный процесс, который приводит к отложению липидов и образованию атеросклеротических бляшек.[43]

Продолжительное воздействие липопротеинов, содержащих апоB, приводит к тому, что с течением времени в стенке артерий задерживается все больше частиц, а это способствует росту и прогрессированию атеросклеротических бляшек. В целом, чем выше концентрация липопротеинов, содержащих апоB, в плазме крови, тем больше частиц задерживается в стенке артерий и тем быстрее накапливаются липиды, и, как следствие, быстрее происходит рост и прогрессирование атеросклеротических бляшек.

Поскольку рост атеросклеротических бляшек происходит постепенно, по мере того как в стенке артерий задерживается все больше частиц липопротеинов, содержащих апоB, общий объем атеросклеротических бляшек будет определяться как концентрацией циркулирующих ЛПНП и других липопротеинов, содержащих апоB, так и общей продолжительностью воздействия этих липопротеинов. Таким образом, общий объем атеросклеротических бляшек у конкретного человека будет соотноситься с совокупным воздействием этих липопротеинов.[44]

Со временем увеличение объема атеросклеротических бляшек наряду с изменениями в составе бляшек достигает критического уровня, когда может произойти разрыв бляшки с образованием пристеночного тромба. Обусловленное тромбозом резкое ограничение кровотока может привести к нестабильной стенокардии, инфаркту миокарда (ИМ) или смерти. Таким образом, риск развития острого АССЗ значительно возрастает по мере удерживания в стенке артерий все большего количества липопротеинов, содержащих апоB, и увеличения объема атеросклеротических бляшек. Именно этот процесс позволяет понять, почему чтобы замедлить прогрессирование атеросклероза, необходимо придерживаться здорового образа жизни для поддержания низких уровней липопротеинов, содержащих апоB, в течение всей жизни. Он также объясняет целесообразность назначения препаратов для снижения уровня ХС-ЛПНП и других липопротеинов, содержащих апоB, при проведении как первичной профилактики АССЗ, так и вторичной профилактики рецидивов сердечно-сосудистых событий.[44]

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

5.3. Доказательства причинно-следственной связи между уровнем липидов и липопротеинов и риском развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания

5.3.1. Холестерин липопротеинов низкой плотности и риск развития атеросклероза

Уровень ХС-ЛПНП в плазме крови отражает количество холестерина, переносимого частицами ЛПНП (самые многочисленные из липопротеинов, содержащих апоВ), и позволяет оценить концентрацию циркулирующих ЛПНП. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований, исследований с использованием метода менделевской рандомизации и РКИ неизменно демонстрируют наличие лог-линейной зависимости между абсолютным изменением уровня ХС-ЛПНП в плазме крови и риском развития АССЗ.[34,45–50] Исключительно высокая согласованность результатов этих исследований, наряду с биологическими и экспериментальными данными, убедительно свидетельствует о том, что существует причинно-следственная связь между уровнем ХС-ЛПНП и риском развития АССЗ, и что при снижении уровня ХС-ЛПНП риск развития АССЗ снижается пропорционально достигнутому абсолютному снижению данного показателя.[2,51]

Кроме того, исследования с использованием метода менделевской рандомизации показали, что длительное поддержание более низких уровней ХС-ЛПНП (например, достигнутых в рандомизированных исследованиях) значительно снижает риск сердечно-сосудистых событий по сравнению с коротким периодом.[48,52] Эти данные убедительно подтверждают, что частицы ЛПНП являются причиной развития АССЗ, и их влияние накапливается с течением времени. Таким образом, влияние уровня ХС-ЛПНП на риск развития АССЗ определяется как абсолютным уровнем ХС-ЛПНП, так и общей продолжительностью периода сохранения такого уровня.[2]

Клиническая польза от снижения уровня ХС-ЛПНП определяется уменьшением числа циркулирующих частиц ЛПНП, оцениваемых по апоВ, что обычно соотносится со снижением содержания холестерина, переносимого этими частицами.[2,53] Таким образом, клиническая польза от применения препаратов, снижающих уровень ХС-ЛПНП путем уменьшения содержания частиц ЛПНП, будет пропорциональна абсолютному снижению уровня ХС-ЛПНП, поскольку в целом снижение уровня ХС-ЛПНП и содержания частиц ЛПНП происходит параллельно.[34,50,54,55] В то же время клиническая польза от применения препаратов, снижающих уровень ХС-ЛПНП посредством механизма, способного значительно изменять состав частиц, не может быть соизмерима с наблюдаемым абсолютным снижением уровня ХС-ЛПНП. Напротив, она будет соотноситься с абсолютным изменением концентрации частиц ЛПНП, оцениваемым по снижению содержания апоВ.[2,53]

5.3.2. Липопротеины, богатые триглицеридами, и риск развития атеросклероза

Богатые ТГ частицы ЛПОНП и их ремнанты переносят большую часть циркулирующих ТГ. Таким образом, концентрация ТГ в плазме крови отражает концентрацию циркулирующих апоВ-содержащих липопротеинов, богатых ТГ.

Повышенный уровень ТГ в плазме крови связан с повышенным риском развития АССЗ, однако эта связь утрачивается после поправки на уровень ХС-не-ЛПВП, отражающий общую концентрацию всех липопротеинов, содержащих апоВ.[45] Аналогично, снижение уровня ТГ на фоне применения фибратов приводит к снижению риска сердечно-сосудистых событий на такую же величину, как и применение препаратов, снижающих уровень ХС-ЛПНП, при расчете на единицу изменения уровня ХС-не-ЛПВП.[50] Это свидетельствует о том, что влияние уровня ТГ в плазме крови на риск развития АССЗ опосредовано изменениями концентрации липопротеинов, богатых ТГ, оцениваемой по уровню ХС-не-ЛПВП.

Исследования с использованием метода менделевской рандомизации также показывают, что связь между уровнем ТГ в плазме крови и риском развития ИБС может быть причинно-следственной. Однако эти данные следует интерпретировать с осторожностью, поскольку практически все варианты, связанные с уровнем ТГ, также связаны с уровнем ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП или Лп(а).[56–59] В недавнем исследовании с использованием метода менделевской

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

рандомизации было показано, что варианты генов липопротеинлипазы (ЛПЛ), связанные со снижением уровня ТГ, и варианты генов рецептора ЛПНП, связанные со снижением уровня ХС-ЛПНП, оказывали сходное влияние на риск развития АССЗ на единицу изменения уровня апоВ. Это позволяет предположить, что все липопротеины, содержащие апоВ, оказывают сходное влияние на риск развития ИБС.[53] В совокупности результаты этих исследований убедительно свидетельствуют о том, что причинно-следственная связь между уровнем липопротеинов, богатых ТГ, и их ремнантными частицами и риском развития АССЗ определяется концентрацией циркулирующих частиц, содержащих апоВ, а не содержанием ТГ как таковым.

5.3.3. Холестерин липопротеинов высокой плотности и риск развития атеросклероза

Обратная связь между уровнем ХС-ЛПВП в плазме крови и риском развития АССЗ является одной из наиболее постоянных и воспроизводимых взаимосвязей в наблюдательных эпидемиологических исследованиях.[45,60] В то же время исследования с использованием метода менделевской рандомизации не предоставляют убедительных доказательств, что существует причинно-следственная связь между уровнем ХС-ЛПВП и риском развития АССЗ.[49,61,62] Однако эти данные следует интерпретировать с осторожностью, поскольку большинство вариантов генов, связанных с уровнем ХС-ЛПВП, также связаны с прямо противоположными изменениями уровня ТГ, ХС-ЛПВП или их обоих. В связи с этим в рамках исследований с использованием метода менделевской рандомизации весьма сложно оценить влияние уровня ХС-ЛПВП на риск развития АССЗ. Кроме того, в рандомизированных исследованиях не было получено данных, свидетельствующих о том, что медикаментозное повышение уровня ХС-ЛПВП снижает риск развития сердечно-сосудистых событий.[63–67] В исследовании dal-OUTCOMES (эффекты дальцетрапиба у пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом) лечение ингибитором белка-переносчика эфиров холестерина (CETP) дальцетрапибом способствовало повышению уровня ХС-ЛПВП без какого-либо влияния на уровень ХС-ЛПНП или апоВ, однако при этом не было связано со снижением риска больших сердечно-сосудистых событий.[65] Аналогично, в исследованиях ACCELERATE (оценка клинических эффектов ингибирующего действия препарата эвацетрапиба на белок-переносчик эфиров холестерина у пациентов с высоким риском развития сосудистых осложнений) и REVEAL (рандомизированная оценка эффектов анацетрапиба на основе модификации липидного профиля) лечение ингибиторами CETP способствовало более чем двукратному повышению уровня ХС-ЛПВП, но не обеспечивало снижение риска развития АССЗ сверх того, что ожидалось при умеренном снижении уровня апоВ.[2,63,64] Более того, в нескольких рандомизированных исследованиях было показано, что введение ЛПВП-миметиков приводит к повышению концентрации ХС-ЛПВП в плазме крови, но не замедляет прогрессирование атеросклероза по результатам внутрисосудистого УЗИ.[68,69]

Таким образом, в настоящее время не имеется данных рандомизированных исследований или генетических доказательств, указывающих на то, что повышение уровня ХС-ЛПВП в плазме крови может быть связно со снижением риска развития АССЗ. В настоящее время неизвестно, будут ли препараты, влияющие на функцию ЛПВП, снижать риск развития АССЗ.

5.3.4. Липопротеин(а) и риск развития атеросклероза

Лп(а) представляет собой частицу ЛПНП, содержащую молекулу апо(а), ковалентно связанную с компонентом апоВ.[70] Диаметр частицы не превышает 70 нм, она может свободно проникать через эндотелиальный барьер и, подобно ЛПНП, может откладываться в стенке артерий, тем самым увеличивая риск развития АССЗ. Проатерогенные эффекты Лп(а) также связаны с прокоагулянтными эффектами, поскольку Лп(а) имеет схожую с плазминогеном структуру, а его провоспалительные эффекты, наиболее вероятно, связаны с окисленными фосфополипидами, переносимыми Лп(а).[71]

Высокая концентрация Лп(а) в плазме крови связана с повышенным риском развития АССЗ, однако для большинства пациентов этот показатель является значительно более слабым фактором риска, чем уровень ХС-ЛПНП.[72,73] В то же время исследования с использованием

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

метода менделевской рандомизации убедительно продемонстрировали, что существует прочная причинно-следственная связь между воздействием высоких уровней Лп(а) в течение всей жизни и повышенным риском развития АССЗ.[74,75] Рандомизированные исследования препаратов, снижающих уровень Лп(а) на 20–30 % (в том числе ниацина и ингибиторов CETP), не предоставили доказательств того, что снижение уровня Лп(а) обеспечивает уменьшение риска развития АССЗ сверх того, что ожидается при отмеченном снижении уровня липопротеинов, содержащих апоB. Однако последние данные, касающиеся ингибиторов PCSK9, указывают на возможную роль снижения уровня ЛП(а) в уменьшении ССР.[76]

Эти противоречия в данных были устранены после получения результатов недавнего исследования с использованием метода менделевской рандомизации, которые показали, что влияние Лп(а) на риск развития АССЗ пропорционально абсолютному изменению уровня Лп(а) в плазме крови. Важно отметить, что данное исследование также показало, что у лиц с крайне высокими уровнями Лп(а) (свыше 180 мг/дл [430 нмоль/л]) пожизненный риск развития АССЗ может возрастать до уровня, характерного для лиц с гетерозиготной СГХС (ГеСГХС). С учетом того, что индивидуальный уровень Лп(а) приблизительно на 90 % обусловлен генетически, крайне высокий уровень Лп(а) может представлять собой новое наследственное нарушение обмена липидов, которое связано с крайне высоким пожизненным риском развития АССЗ и распространенность которого в два раза выше, чем ГеСГХС.[77] Тем не менее данное исследование[77] и другое исследование, основанное на данных HPS2-THRIVE (исследовании защиты сердца 2 — повышение уровня ЛПВП для снижения частоты сердечно-сосудистых событий),[78] показали, что для достижения клинически значимого снижения риска развития АССЗ может потребоваться большое абсолютное изменение уровня Лп(а).

5.4. Лабораторный анализ уровня липидов и липопротеинов

Измерение уровня липидов и липопротеинов используется для оценки риска развития АССЗ и определения тактики лечения. Количественное определение плазменного уровня липидов может выполняться в цельной плазме крови, а количественная оценка уровня липопротеинов основана на измерении их белкового компонента. С технической точки зрения липопротеины классифицируются по гидратированной плотности (см. *таблицу 6*).

5.4.1. Измерение уровня липопротеинов

Учитывая центральную причинную роль липопротеинов, содержащих апоB, в развитии и прогрессировании атеросклероза, прямое измерение концентрации циркулирующих атерогенных липопротеинов, содержащих апоB, будет оптимальным как для оценки риска, так и для определения тактики лечения. Поскольку все липопротеины, содержащие апоB, в том числе ЛПОНП, богатые ТГ ремнантные частицы и ЛПНП, содержат одну молекулу апоB, количественное определение уровня апоB позволяет непосредственно оценить количество атерогенных частиц в плазме крови.

Доступны стандартизированные, автоматизированные, точные и недорогие методы измерения уровня апоB. Измерение натощак не является обязательным, поскольку даже после приема пищи хиломикроны, содержащие апоB48, обычно составляют не более 1 % от общей концентрации циркулирующих липопротеинов, содержащих апоB. Более того, по аналитическим характеристикам методы измерения уровня апоB превосходят методы измерения или расчета уровня ХС-ЛПНП и ХС-не-ЛПВП.[79]

5.4.2. Измерение уровня липидов

В клинической практике концентрация липопротеинов в плазме крови обычно не измеряется напрямую, а рассчитывается на основе измерения содержания в них холестерина. В организме человека ОХС преимущественно распределен между тремя основными классами липопротеинов: ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП. В меньшем количестве холестерин также содержится в минорных липопротеинах двух классов: ЛППП и Лп(а). Стандартный липидный профиль сыворотки крови предполагает измерение концентрации ОХС и ХС-ЛПВП, а также ТГ. С помощью этих показателей может быть рассчитана концентрация ХС-ЛПНП.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Уровень ХС-ЛПНП в плазме крови может быть непосредственно определен с помощью ферментативных методов или метода препаративного ультрацентрифугирования, однако в клинической медицине этот показатель как правило рассчитывается по формуле Фридвальда:

ХС-ЛПНП = ОХС — ХС-ЛПВП — (ТГ/2,2) (в ммоль/л)
или
ХС-ЛПНП = ОХС — ХС-ЛПВП — (ТГ/5) (в мг/дл).

Несмотря на то что данный метод является удобным, расчет уровня ХС-ЛПНП по формуле Фридвальда имеет несколько хорошо известных ограничений: (1) могут накапливаться погрешности методик анализа, так как формула включает три независимо определяемых величины: уровень ОХС, ТГ и ХС-ЛПВП; и (2) предполагается постоянное соотношение холестерин/ТГ в ЛПОНП. При высоком уровне ТГ (> 4,5 ммоль/л или >400 мг/дл) данную формулу использовать нельзя. Эти ограничения особенно значимы при заборе образцов крови не натощак.

Для преодоления проблем, связанных с расчетом уровня ХС-ЛПНП, были разработаны прямые ферментативные методы измерения ХС-ЛПНП. В настоящее время эти методы доступны на коммерческой основе в виде готовых к использованию инструментов для автоматического анализа. Как в формуле Фридвальда, так и при использовании прямого метода определение ХС-ЛПНП одно: ХС-не-ЛПВП — ХС-ЛПОНП, что отражает общее количество холестерина, переносимого субфракциями, которые биохимически определяются как ЛПНП, ЛППП и Лп(а).

Для общей популяции значения уровня ХС-ЛПНП, определенные путем расчета по формуле или с помощью прямого метода, коррелируют в очень высокой степени.[80–83] Тем не менее установлено, что расчет по формуле занижает уровень ХС-ЛПНП при концентрации ТГ ≥ 2 ммоль/л (177 мг/дл).[81,82] Аналогично, при очень низком уровне ХС-ЛПНП расчет по формуле дает неверный результат, в особенности при одновременном высоком уровне ТГ.[81,84–86] В целях предотвращения проблем, связанных с использованием формулы Фридвальда, был предложен ряд модификаций для расчета уровня ХС-ЛПНП, однако еще предстоит подтвердить преимущество использования этих модификаций для оценки ССР по сравнению с формулой Фридвальда. [81,85-87] Важно отметить, что прямой метод измерения уровня ХС-ЛПНП также имеет ограничения, включающие систематическую погрешность и неточность у пациентов с дислипидемией, особенно при высоком уровне ТГ.[88–90]

В качестве альтернативы расчетному уровню ХС-ЛПНП может рассчитываться уровень ХС-не-ЛПВП как разница (ОХС — ХС-ЛПВП), отражающая содержание ОХС, переносимого всеми атерогенными липопротеинами, содержащими апоВ, в том числе богатыми ТГ частицами ЛПОНП и их ремнантами.[100]

В настоящее время доступно несколько методов определения уровня Лп(а). Сложная молекулярная структура Лп(а) и вариабельность размера частиц апо(а) создают трудности при разработке методов анализа. На результаты доступных методов в той или иной степени влияет изоформа апо(а).[91] Кроме того, при использовании разных методов содержание Лп(а) выражается в виде молярной (нмоль/л) или массовой (мг/дл) концентрации, а преобразование молярной концентрации в массовую и наоборот зависит от размера и содержания частиц.[91–93] Таким образом, необходима стандартизация методов анализа
с целью определения надежного и воспроизводимого метода для количественного определения массы или количества частиц Лп(а).[92]

5.4.3 Анализ крови натощак или нет?

Обычно забор образцов крови для анализа показателей липидного обмена рекомендуется проводить натощак. Последние систематические исследования по сравнению результатов анализа крови при заборе образцов натощак и не натощак показали, что в отношении большинства показателей липидного профиля различия незначительны.[85,94–100] В крупных популяционных исследованиях забор образцов крови производился не натощак.[100] В

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

большинстве исследований в образцах крови, полученных не натощак, уровень ТГ был приблизительно на 0,3 ммоль/л (27 мг/дл) выше.[100,101] В среднем и для большинства пациентов такое завышение показателей не будет иметь какого-либо клинического значения. Более того, в ряде руководств рекомендуется проводить забор образцов крови не натощак.[100,102,103]

В рамках скрининга общего риска результаты анализа образцов крови, полученных не натощак, имеют по меньшей мере такую же прогностическую ценность, как и результаты анализа образцов, полученных натощак.[104] Практические преимущества анализа образцов крови, полученных не натощак, в том числе более высокая приемлемость для пациентов, перевешивают потенциальную погрешность у некоторых пациентов, однако в таком случае результаты по некоторым важным показателям, например уровень глюкозы в крови натощак, будут неточными. Кроме того, даже если в большинстве случаев можно проводить анализ образцов крови, полученных не натощак, у пациентов с метаболическим синдромом (МС), СД или гипертриглицеридемией (ГТГ) рассчитанный уровень ХС-ЛПНП следует интерпретировать с осторожностью.

5.5. Рекомендации по измерению уровня липидов и липопротеинов для оценки риска развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания

Измерение уровня ОХС в плазме крови необходимо для расчета риска с помощью системы SCORE, в то же время включение уровня ХС-ЛПВП в плазме крови может улучшить оценку риска с помощью онлайн калькулятора SCORE. Таким образом, следует измерять как уровень ОХС, так и уровень ХС-ЛПВП для оценки индивидуального риска АССЗ с помощью системы SCORE или одного из других калькуляторов риска (почти все из них также включают значения уровней ОХС и ХС-ЛПВП).

Уровень ХС-ЛПНП в плазме крови следует измерять для оценки риска развития АССЗ, который можно модифицировать с помощью препаратов, снижающих уровень ХС-ЛПНП, а также для выявления значительно повышенного уровня ХС-ЛПНП, который может указывать на пожизненный высокий риск развития АССЗ, обусловленный совокупным воздействием в течение жизни высоких уровней атерогенных липопротеинов, например при СГХС. Уровень ХС-ЛПНП в плазме крови можно рассчитать или измерить напрямую.

Уровень ТГ в плазме крови следует оценивать для выявления лиц с более высоким, чем установленный по уровню ХС-ЛПНП, модифицируемым риском развития АССЗ, обусловленным высокой концентрацией атерогенных апоВ-содержащих липопротеинов, богатых ТГ, и их ремнантных частиц, а также для выявления лиц, у которых рассчитанный и измеренный напрямую уровень ХС-ЛПНП может занижать оценку риска развития АССЗ вследствие занижения концентрации циркулирующих частиц ЛПНП или содержания холестерина, переносимого этими частицами, такими как частицы с очень низким содержанием ЛПНП. Это может быть особенно важным у пациентов с СД или МС.

В целом, концентрации ХС-ЛПНП, ХС-не-ЛПВП и апоВ очень тесно коррелируют. Таким образом, в большинстве случаев они предоставляют практически одинаковую информацию о риске развития АССЗ.[45,105–108] Однако при определенных обстоятельствах, в том числе у пациентов с повышенными уровнями ТГ, СД, ожирением или очень низкими достигнутыми уровнями ХС-ЛПНП, рассчитанный или измеренный напрямую уровень ХС-ЛПНП может занижать как общую концентрацию холестерина, переносимого частицами ЛПНП, так и, что еще более важно, общую концентрацию липопротеинов, содержащих апоВ, в результате чего занижается оценка риска развития АССЗ.

Приблизительно у 20 % пациентов может наблюдаться несоответствие между уровнями ХС-ЛПНП и апоВ.[85,109]

С учетом возможной неточности измерения уровня ХС-ЛПНП при дислипидемии, у пациентов с СД или высокими уровням ТГ, а также у пациентов с очень низкими уровнями ХС-ЛПНП, для оценки риска у пациентов с повышенным уровнем ТГ в плазме крови рекомендуется измерение как уровня апоВ, так и уровня ХС-не-ЛПВП в рамках стандартного анализа показателей липидного обмена. Поскольку измерение апоВ обеспечивает точную

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

оценку общей концентрации атерогенных частиц во всех случаях, оно является предпочтительным для дальнейшего уточнения риска развития АССЗ, который является модифицируемым при проведении гиполипидемической терапии.

Лп(а) имеет сходную структуру с плазминогеном и связывается с рецептором плазминогена, что приводит к усилению тромбоза (протромботический фактор). Измерение Лп(а) следует проводить по меньшей мере один раз в течение жизни у каждого человека (при наличии такой возможности) для выявления лиц с наследственно обусловленным очень высоким уровнем Лп(а) ≥ 180 мг/дл (≥ 430 нмоль/л) и, как следствие, с очень высоким пожизненным риском АССЗ, который приблизительно эквивалентен риску, связанному с ГеСГХС. Кроме того, данная стратегия позволяет выявлять лиц с менее выраженным повышением уровня Лп(а), которые могут иметь более высокий риск развития АССЗ, не выявляемый системой SCORE или измерением уровня других липидов или липопротеинов. Было показано, что измерение уровня Лп(а) обеспечивает клинически значимое улучшение реклассификации риска в некоторых случаях, и поэтому его следует проводить у пациентов, у которых расчетный 10-летний риск развития АССЗ приближается к пороговому значению между высоким и умеренным.[110–112]

Рекомендации по измерению уровня липидов и липопротеинов для оценки риска развития АССЗ представлены ниже.

6. Цели лечения и целевые уровни факторов риска

В предыдущих рекомендациях ЕОА/ЕОК по лечению дислипидемий,[1,113] и в других важных рекомендациях по коррекции уровня холестерина в крови для уменьшения риска атеросклеротических ССЗ у взрослых[40,114] особо подчеркивается важность снижения уровня ХС-ЛПНП для предотвращения АССЗ. Европейская рабочая группа считает, что рассмотрение только результатов РКИ из всех доступный на настоящий момент данных о предотвращении ССЗ ограничивает возможности профилактики АССЗ. Понимание причин АССЗ и разработка методов профилактики основаны в первую очередь на согласованности выводов, полученных при использовании нескольких различных подходов (фундаментальных, генетических, эпидемиологических исследований, клинических наблюдений, РКИ и т. д.). Рабочая группа знает ограничения некоторых источников данных и признает, что в РКИ разные целевые уровни ХС-ЛПНП систематически не оценивались, но считает, что целесообразно рассматривать всю совокупность имеющихся данных. Особое внимание было уделено результатам метаанализов, подтверждающим дозозависимое снижение риска АССЗ на фоне терапии препаратами, снижающими уровень ХС-ЛПНП: чем больше абсолютное снижение уровня ХС-ЛПНП, тем больше снижение ССР.[35,36,50,115] Преимущества, связанные со снижением уровня ХС-ЛПНП, не являются специфическими для терапии статинами.[33] Уровень ХС-ЛПНП, ниже которого исчезает положительный эффект или появляется отрицательный эффект, не определен.

Отмечается значительная индивидуальная вариабельность в изменении уровня ХС-ЛПНП на фоне диетотерапии и медикаментозной терапии,[31] что обычно используется в качестве аргумента в пользу индивидуального подхода к лечению. Степень снижения общего ССР следует определять индивидуально, при этом использование целевых уровней факторов риска позволит дать более точные ориентиры. Использование целевых показателей также улучшит взаимодействие пациент — врач. Считается, что целенаправленный подход позволит улучшить приверженность к лечению, однако это еще не было проверено в рамках клинических исследований.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Рекомендации по анализам показателей липидного обмена для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Уровень ОХС должен использоваться для оценки общего ССР с помощью системы SCORE.	I	C
Определение уровня ХС-ЛПВП рекомендуется для дальнейшего уточнения оценки риска с помощью электронной версии системы SCORE.	I	C
Определение уровня ХС-ЛПНП рекомендуется в качестве основного показателя липидного профиля при проведении скрининга, диагностики и лечения.	I	C
Определение уровня ТГ рекомендуется в рамках стандартного анализа показателей липидного обмена.	I	C
Определение уровня ХС-не-ЛПВП рекомендуется для оценки риска, особенно у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС-ЛПНП.	I	C
Определение уровня апоВ рекомендуется для оценки риска, особенно у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением, метаболическим синдромом или очень низким уровнем ХС-ЛПНП. Данный показатель можно использовать в качестве альтернативы ХС-ЛПНП (при наличии такой возможности), как основной показатель липидного профиля при проведении скрининга, диагностики и лечения, также ему может отдаваться предпочтение в сравнении с ХС-не-ЛПВП у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС-ЛПНП.	I	C
Измерение Лп(а) следует проводить по меньшей мере один раз в течение жизни у каждого взрослого человека для выявления лиц с наследственно обусловленным очень высоким уровнем Лп(а) > 180 мг/дл (> 430 нмоль/л). Риск АССЗ в течение жизни у таких пациентов эквивалентен риску, связанному с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.	IIa	C
Измерение Лп(а) следует проводить у отдельных пациентов с семейным анамнезом преждевременного развития ССЗ, а также в целях реклассификации у лиц с пограничным (между умеренным и высоким) уровнем риска.	IIa	C

Апо — аполипопротеин; АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; ССР — сердечно-сосудистый риск; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; СД — сахарный диабет; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; Лп(а) — липопротеин(а); SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation (систематическая оценка коронарного риска); ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицерид.

© ЕОК, 2019

В силу всех этих причин Европейская рабочая группа придерживается целенаправленного подхода к лечению дислипидемий, при этом целевые уровни факторов риска зависят от уровня общего ССР. Имеются также данные, свидетельствующие о том, что снижение уровня ХС-ЛПНП ниже целевых показателей, установленных в предыдущих рекомендациях ЕОК/ЕОА, связано со снижением частоты АССЗ.[34,116,117] С учетом вышесказанного представляется целесообразным максимально возможное снижение уровня ХС-ЛПНП, по крайней мере у пациентов с очень высоким ССР, и поэтому в качестве ориентира предлагается использовать снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % в сочетании с достижением индивидуального целевого показателя.

Целевые показатели липидного профиля, являющиеся частью комплексной стратегии снижения ССР, представлены в *таблице 7*. Обоснование целевых уровней других показателей представлено в рекомендациях по профилактике ССЗ Объединенной рабочей группы ЕОК от 2016 г.[10]

Целенаправленный подход к лечению дислипидемий прежде всего направлен на снижение риска атеросклеротических событий посредством значительного снижения уровня ХС-ЛПНП до значений, достигнутых в недавних крупномасштабных исследованиях ингибиторов PCSK-9. В связи с этим у пациентов с очень высоким ССР при проведении вторичной или (редко) первичной профилактики рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного и целевой уровень ХС-ЛПНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл). У пациентов с АССЗ с развитием второго сосудистого события в течение 2 лет (не обязательно того же типа, что и первое событие) на фоне терапии статинами в максимально переносимых дозах в качестве целевого уровня ХС-ЛПНП можно рассматривать < 1,0 ммоль/л (< 40 мг/дл).119,120

У пациентов с высоким риском рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного при целевом уровне ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл). У пациентов с умеренным ССР следует рассматривать целевой уровень ХС-ЛПНП < 2,6 ммоль/л (< 100 мг/дл), а у пациентов с низким риском можно рассматривать целевой уровень < 3,0 ммоль/л (< 116 мг/дл) (см. ниже *рекомендации по целевым уровням холестерина липопротеинов низкой плотности на фоне лечения* и *дополнительную таблицу 2*).

Были также логически были установлены дополнительные целевые показатели для уровня ХС-не-ЛПВП и апоВ, которым присвоен средний уровень доказательности, поскольку они подробно не рассматривались в РКИ. Индивидуальный целевой уровень ХС-не-ЛПВП должен

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

быть на 0,8 ммоль/л (30 мг/дл) выше, чем соответствующий целевой уровень ХС-ЛПНП. У пациентов с очень высоким ССР можно рассматривать необходимость коррекции гиполипидемической терапии с учетом этих дополнительных целевых показателей после того, как у них достигнут целевой уровень ХС-ЛПНП. Однако клинические преимущества такого подхода в отношении исходов еще предстоит оценить. В отношении дополнительных целевых показателей применимы следующие рекомендации: (1) ХС-не-ЛПВП < 2,2 ммоль/л (< 85 мг/дл), < 2,6 ммоль/л (< 100 мг/дл) и < 3,4 ммоль/л (< 130 мг/дл) у пациентов с очень высоким, высоким и умеренным ССР соответственно;[121–123] и (2) апоВ < 65 мг/дл, < 80 мг/дл и < 100 мг/дл у пациентов с очень высоким, высоким и умеренным общим ССР соответственно.[121,123,124]

На сегодняшний день в клинических исследованиях не были установлены какие-либо конкретные целевые показатели для уровней ХС-ЛПВП или ТГ. Однако повышение уровня ХС-ЛПВП связано с регрессией атеросклеротического процесса, а низкий уровень ХС-ЛПВП — с увеличением риска неблагоприятных событий и смертности у пациентов с коронарным атеросклерозом (КА) даже при низком уровне ЛПНП. При рассмотрении необходимости дальнейшей интенсификации лечения у пациентов с высоким или очень высоким общим ССР клиницисты должны руководствоваться клиническим опытом.

7. Изменение образа жизни для улучшения липидного профиля плазмы крови

Крайне важная роль питания в профилактике АССЗ хорошо известна.[125–129] Пищевые факторы влияют на развитие ССЗ напрямую или посредством воздействия на традиционные факторы риска, связанные с липидным профилем плазмы крови, АД или уровнем глюкозы.

Рекомендации по целевым уровням холестерина липопротеинов низкой плотности на фоне лечения

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
При вторичной профилактике у пациентов с очень высоким риском[c] рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного[d] при целевом уровне ХС-ЛПНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл).[33–35,119,120]	I	A
При первичной профилактике у лиц с очень высоким риском, но без СГХС,[c] рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного[d] при целевом уровне ХС-ЛПНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл).[34–36]	I	C
При первичной профилактике у пациентов с СГХС из группы очень высокого риска следует рассматривать снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного при целевом уровне ХС-ЛПНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл).	IIa	C
У пациентов с АССЗ с развитием второго сосудистого события в течение 2 лет (не обязательно того же типа, что и первое событие) на фоне терапии статинами в максимально переносимых дозах в качестве целевого уровня ХС-ЛПНП можно рассматривать < 1,0 ммоль/л (< 40 мг/дл).[119,120]	IIb	B
У пациентов с высоким риском[c] рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного[d] при целевом уровне ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл).[34,35]	I	A
У пациентов с умеренным риском[c] следует рассматривать целевой уровень ХС-ЛПНП < 2,6 ммоль/л (< 100 мг/дл).[34]	IIa	A
У пациентов с низким риском[c] можно рассматривать целевой уровень ХС-ЛПНП < 3,0 ммоль/л (< 116 мг/дл).[36]	IIb	A

© ЕОК, 2019

АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; СГХС — семейная гиперхолестеринемия; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

[a]Класс рекомендаций.

[b]Уровень доказательности.

[c]Определения см. в *таблице 4*.

[d]Термин «исходный уровень» означает уровень ХС-ЛПНП у пациента, не принимающего никаких препаратов для снижения уровня ХС-ЛПНП. У пациентов, принимающих препараты, снижающие уровень ХС-ЛПНП, предполагаемый исходный уровень ХС-ЛПНП (до лечения) должен быть рассчитан на основании усредненной эффективности данного препарата или комбинации препаратов в отношении снижения уровня ХС-ЛПНП.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Таблица 7 Цели профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и целевые уровни факторов риска

Курение	Не допускается воздействие табака в любой форме.
Диета	Здоровое питание с низким содержанием насыщенных жиров с акцентом на цельнозерновые продукты, овощи, фрукты и рыбу.
Физическая активность	3,5–7 часов умеренной физической нагрузки в неделю или 30–60 минут в день.
Масса тела	ИМТ 20–25 кг/м^2, окружность талии < 94 см (мужчины) и < 80 см (женщины).
Артериальное давление	< 140/90 мм рт. ст.[a]
ХС-ЛПНП	**Очень высокий риск при первичной или вторичной профилактике:** Режим терапии, обеспечивающий снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного[b] при целевом уровне ХС-ЛПНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл). При отсутствии текущей терапии статинами: вероятно, необходимо проведение высокоинтенсивной гиполипидемической терапии. При проведении текущей гиполипидемической терапии: требуется увеличение интенсивности терапии. **Высокий риск:** Режим терапии, обеспечивающий снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного[b] при целевом уровне ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл). **Умеренный риск:** Целевой уровень < 2,6 ммоль/л (< 100 мг/дл). **Низкий риск:** Целевой уровень < 3,0 ммоль/л (< 116 мг/дл).
ХС-не-ЛПВП	Дополнительный целевой показатель: уровень ХС-не-ЛВП < 2,2, 2,6 и 3,4 ммоль/л (< 85, 100 и 130 мг/дл) для пациентов с очень высоким, высоким и умеренным риском соответственно.
АпоВ	Дополнительный целевой показатель: уровень апоВ < 65, 80 и 100 мг/дл для пациентов с очень высоким, высоким и умеренным риском соответственно.
Триглицериды	Не является целевым показателям, однако уровень < 1,7 ммоль/л (< 150 мг/дл) свидетельствует о низком риске, а высокие значения указывают на необходимость поиска других факторов риска.
Сахарный диабет	HbA1c: < 7 % (< 53 ммоль/моль).

© ЕОК, 2019

Апо — аполипопротеин; ИМТ — индекс массы тела; HbA1c — гликированный гемоглобин; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.
[a]Для большинства пациентов, получающих антигипертензивную терапию, рекомендуются более низкие целевые показатели, при условии хорошей переносимости лечения.[118]
[b]Термин «исходный уровень» означает уровень ХС-ЛПНП у пациента, не принимающего никаких гиполипидемических препаратов, или экстраполированное исходное значение у пациентов, получающих текущую гиполипидемическую терапию.

Однако убедительные доказательства наличия причинно-следственной связи между диетой и риском АССЗ получены косвенно из рандомизированных исследований с метаболической камерой, согласно которым высокий уровень потребления насыщенных жиров приводит к увеличению уровня ХС-ЛПНП, а также из когортных, генетико-эпидемиологических и рандомизированных исследований, согласно которым более высокие уровни ХС-ЛПНП вызывают развитие АССЗ.

Несоответствие между результатами исследований обусловлено как методологическими проблемами (в частности, недостаточным объемом выборки или короткой продолжительностью исследований), так и трудностями оценки влияния одного пищевого фактора независимо от любых других изменений в рационе.[130] Фактически пищевые продукты представляют собой сочетание различных питательных веществ и других компонентов, поэтому нельзя объяснить влияние пищи на здоровье только лишь одним из ее компонентов. Кроме того, при условии, что поступление энергии в организм должно оставаться постоянным, уменьшение потребления одного питательного вещества обязательно означает увеличение потребления других. От качества замены (например, ненасыщенные жиры по сравнению с очищенными злаками) может зависеть наблюдаемый эффект и следовательно кажущееся влияние замещенного питательного вещества на здоровье. В связи с этими ограничениями необходимо проявлять осторожность при интерпретации результатов РКИ или даже

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

метаанализов РКИ, рассматривающих влияние отдельных изменений рациона на риск развития АССЗ.[130]

Для решения, по крайней мере отчасти, этих проблем в последние годы исследования питания сфокусированы на изучении взаимосвязи между АССЗ с одной стороны и продуктами питания и рационом, а не отдельными питательными элементами, с другой стороны. Убедительные данные эпидемиологических исследований показывают, что более высокий уровень потребления фруктов, некрахмалистых овощей, орехов, бобовых, рыбы, растительных масел, йогурта и цельнозерновых злаков, наряду с меньшим потреблением красного и переработанного мяса, продуктов с высоким содержанием рафинированных углеводов и соли, связан со снижением частоты сердечно-сосудистых событий.[131] Кроме того, отмечается, что замена животных жиров, в том числе молочных жиров, на растительные жиры и полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) может снижать риск ССЗ.[132]

Наиболее тщательно изученными рационами являются диета DASH (диетические подходы к предотвращению гипертензии), особенно в отношении контроля АД, и средиземноморская диета. Для обоих рационов доказана эффективность в отношении снижения уровня факторов ССР, и вероятный вклад в предотвращение АССЗ.[133] Наиболее значимым различием между этими диетами является акцент на нерафинированное оливковое масло высшего качества в средиземноморской диете. По результатам эпидемиологических исследований, средиземноморская диета связана со снижением частоты ССЗ и других неинфекционных заболеваний,[134,135] а в РКИ доказана ее эффективность в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых событий в рамках первичной и вторичной профилактики.[136] В частности, в исследовании PREDIMED (профилактика с помощью средиземноморской диеты) показано, что у участников, распределенных в группу средиземноморской диеты с добавлением нерафинированного оливкового масла высшего качества и орехов, частота больших сердечно-сосудистых событий была значимо ниже (приблизительно на 30 %) по сравнению с участниками из группы диеты с низким содержанием жиров.[137]

В целом, несмотря на то что результаты исследования PREDIMED и нескольких других интервенционных исследований с конечными точками, связанными с АССЗ, подтверждают роль здорового образа жизни для профилактики АССЗ, данные РКИ не являются единственной базой, на которую должны опираться рекомендации по питанию. Они также должны учитывать результатов крупных наблюдательных когортных исследований в сочетании с данными относительно краткосрочных рандомизированных исследований, включающих в качестве конечных точек факторы промежуточного риска (например, уровень липидов в крови).

Таблица 8 Влияние определенных изменений образа жизни на уровень липидов

	Выраженность эффекта	Уровень	Ссылка
Мероприятия по изменению образа жизни для снижения уровня ОХС и ХС-ЛПНП			
Ограничение потребления транс-жиров	++	A	129,138
Снижение потребления насыщенных жиров	++	A	129,139
Увеличение потребления пищевых волокон	++	A	140,141
Потребление функциональных продуктов, обогащенных фитостеролами	++	A	142,143
Применение нутрицевтиков, содержащих красный ферментированный рис	++	A	144–146
Снижение избыточной массы тела	++	A	147,148
Снижение поступления холестерина с пищей	+	B	149,150
Повышение уровня регулярной физической активности	+	B	151
Мероприятия по изменению образа жизни для снижения уровня липопротеинов, богатых ТГ			
Снижение избыточной массы тела	+	A	147,148
Снижение потребления алкоголя	+++	A	152,153
Повышение уровня регулярной физической активности	++	A	151,154
Снижение общего количества углеводов, поступающих с пищей	++	A	147,155
Применение добавок омега-3 полиненасыщенных жирных кислот	++	A	156,157
Снижение потребления моно- и дисахаридов	++	B	158,159
Замена насыщенных жиров на моно- и полиненасыщенные жиры	+	B	129,137
Мероприятия по изменению образа жизни для повышения уровня ХС-ЛПВП			
Ограничение потребления транс-жиров	++	A	129,160
Повышение уровня регулярной физической активности	+++	A	151,161

© ЕОК, 2019

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Снижение избыточной массы тела	++	**A**	147,148
Снижение количества углеводов, поступающих с пищей, и замена их на ненасыщенные жиры	++	**A**	147,162
Умеренное употребление алкоголя у пациентов, уже употребляющих алкоголь	++	**B**	153
Отказ от курения	+	**B**	163

Выраженность эффекта (+++ = > 10 %, ++ = 5–10 %, + = < 5 %) и уровень доказательности отражают влияние каждого из изменений образа жизни на уровень липопротеинов определенного класса в плазме крови.
ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды.

В *таблице 8* представлены имеющиеся в настоящее время данные о влиянии изменений образа жизни и потребления функциональных продуктов питания на уровень липопротеинов с указанием выраженности эффектов и уровня доказательности в отношении влияния на уровень липопротеинов определенного класса. По перечисленным выше причинам уровни доказательности не основаны на данных РКИ с конечными точками, связанными с АССЗ. Кроме того, представленная в рекомендациях по лечению дислипидемий информация о возможном улучшении липидного профиля плазмы крови с помощью изменения рациона является клинически значимой, даже при отсутствии убедительного подтверждения преимуществ в отношении ССР.

7.1. Влияние образа жизни на уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности

Насыщенные жирные кислоты (НЖК) являются пищевым фактором, оказывающим наибольшее влияние на уровень ХС-ЛПНП (увеличение уровня ХС-ЛПНП на 0,02–0,04 ммоль/л или 0,8–1,6 мг/дл на каждый 1 % дополнительной энергии, поступающей из насыщенных жиров).[164] В количественном отношении пищевые транс-жирные кислоты повышают уровень ХС-ЛПНП так же, как НЖК. Однако при этом НЖК вызывают повышение уровня ХС-ЛПВП, а транс-жиры его снижают.[137] Транс-ненасыщенные жирные кислоты в ограниченном количестве (обычно < 5 % от общего содержания жиров) обнаруживаются в молочных продуктах и мясе жвачных животных. Основным источником транс-жиров, поступающих с пищей, являются искусственные «частично гидрогенизированные жирные кислоты». Усредненный уровень потребления транс-жирных кислот в разных группах населения варьирует в диапазоне от 0,2 до 6,5 % от общего поступления энергии.[165] Было показано, что растительные масла, богатые ненасыщенными жирными кислотами (сафлоровое, подсолнечное, рапсовое, льняное, кукурузное, оливковое и соевое масла), при использовании вместо пищевых продуктов, богатых НЖК (например, сливочное масло или свиное сало) снижают уровень ХС-ЛПНП (–0,42...–0,20 ммоль/л).[166] Данные о влиянии потребления углеводов на уровень ХС-ЛПНП представлены в разделе 7.4.3.

Снижение массы тела также влияет на уровень ОХС и ХС-ЛПНП, однако выраженность этого эффекта незначительная. У пациентов с ожирением на каждые 10 кг потери массы тела происходит снижение уровня ХС-ЛПНП на 0,2 ммоль/л (8 мг/дл).[147,167] Регулярная физическая нагрузка вызывает снижение уровня ХС-ЛПНП в еще меньшей степени.[151,168] Положительный эффект снижения массы тела и физической нагрузки в отношении профиля ССР, вероятно, распространяется на другие факторы риска, прежде всего артериальную гипертензию и сахарный диабет.

В *таблице 9* представлены рекомендации по выбору продуктов питания для снижения уровня ОХС и ХС-ЛПНП. Учитывая культурные различия европейских народов, они должны внедряться в практику с учетом местных традиций и социально-экономических факторов.

7.2. Влияние образа жизни на уровень триглицеридов

Снижение массы тела повышает чувствительность к инсулину и способствует снижению уровня ТГ. Регулярные физические упражнения снижают уровень ТГ в плазме крови даже

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

больше, чем снижение массы тела.[151,168,169]

Таблица 9 Рекомендации по выбору продуктов питания для снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и улучшения общего липидного профиля

	Рекомендуется	Ограничить	Не рекомендуется
Зерновые	Цельнозерновые	Белый хлеб, рис и макаронные изделия, печенье, кукурузные хлопья	Выпечка (пирожные, кексы, пироги, круассаны)
Овощи	Сырые и термически обработанные овощи	Картофель	Овощи, приготовленные с маслом или сливками
Бобовые	Чечевица, фасоль (в том числе стручковая), горох, нут, соя		
Фрукты	Свежие и замороженные фрукты	Сушеные фрукты, желе, варенье, консервированные фрукты, шербет, фруктовый лед, фруктовый сок	
Сладости и сахарозаменители	Низкокалорийные сахарозаменители	Сахароза, мед, шоколад, конфеты	Пирожные, мороженое, фруктоза, газированные напитки
Мясо и рыба	Постная и жирная рыба, мясо птицы без кожи	Постная говяжья, баранья, свиная и телячья вырезка, морепродукты, моллюски и ракообразные	Колбасы, салями, бекон, свиные ребрышки, хот-доги, мясные субпродукты
Молочные продукты и яйца	Обезжиренное молоко и йогурт	Молоко пониженной жирности, маложирный сыр и другие молочные продукты, яйца	Обычный сыр, сливки, цельное молоко и йогурт
Кулинарные жиры и соусы	Уксус, горчица, нежирный соус	Оливковое масло, нетропические растительные масла, мягкий маргарин, заправка для салатов, майонез, кетчуп	Транс-жиры и твердый маргарин (от них лучше отказаться), пальмовое и кокосовое масло, сливочное масло, свиное сало, бекон
Орехи/семечки		Все, несоленые (кроме кокоса)	Кокос
Приготовление пищи	Гриль, варка, на пару	Быстрая обжарка, запекание, на открытом огне	Жарка

Употребление алкоголя оказывает значительное влияние на уровень ТГ, в особенности у лиц с ГТГ.[153,170] Отрицательные эффекты высокоуглеводной диеты в отношении уровня ТГ главным образом проявляются при потреблении продуктов, богатых рафинированными углеводами, и значительно меньше выражены при соблюдении диеты, основанной на богатых пищевыми волокнами продуктах с низким гликемическим индексом. Это относится прежде всего к пациентам с СД или МС.[171,172]

Привычное употребление в пищу значительных количеств (> 10 % энергии) фруктозы способствует повышению уровня ТГ, в особенности у лиц с ГТГ или центральным ожирением. Эти эффекты носят дозозависимый характер. При привычном потреблении фруктозы в объеме 15–20 % от общей калорийности рациона уровень ТГ в плазме крови увеличивается на 30–40 %. Важным источником фруктозы в питании является сахароза — дисахарид, содержащий глюкозу и фруктозу.[159,173,174]

7.3. Влияние образа жизни на уровень холестерина липопротеинов высокой плотности

Снижение массы тела способствует повышению уровня ХС-ЛПВП. При стабильном снижении массы тела на каждый сброшенный килограмм происходит увеличение уровня ХС-ЛПВП на 0,01 ммоль/л (0,4 мг/дл). Аэробная физическая активность, например быстрая ходьба на дистанцию 25–30 км в неделю (или любая равнозначная физическая нагрузка), может

© ЕОК, 2019

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

способствовать повышению уровня ХС-ЛПВП на 0,08–0,15 ммоль/л (3,1–6 мг/дл).[169] Отказ от курения также может способствовать повышению уровня ХС-ЛПВП, если не происходит прибавки массы тела.[163]

7.4. Рекомендации по изменению образа жизни для улучшения липидного профиля плазмы крови

Снижение уровня ХС-ЛПНП является основной целью при снижении ССР, поэтому заслуживает особого внимания при оценке рекомендаций по изменению образа жизни. Диета, рекомендуемая для населения в целом и в особенности для лиц с повышенным ССР, также позволяет влиять на уровень ТГ и ХС-ЛПВП в плазме крови (*таблица* 9)

В этом разделе рассматриваются диета и другие факторы образа жизни, на которые можно воздействовать для улучшения общего липидного профиля.

7.4.1. Масса тела и физическая активность

Поскольку избыточная масса тела, ожирение и в частности центральное ожирение часто связаны с развитием дислипидемии, пациентам с избыточной массой тела и/или центральным ожирением следует снизить потребление калорий и увеличить их расход.

При избыточной массе тела даже умеренное (5–10 % от исходной массы тела) снижение массы тела улучшает липидный профиль и положительно влияет на другие факторы ССР, обычно присутствующие у лиц с дислипидемией.[148] Несмотря на то что было продемонстрировано положительное влияние снижения массы тела на метаболические и суррогатные маркеры, преимущества в отношении смертности и исходов ССЗ менее очевидны.[175]

Снижения массы тела можно добиться путем уменьшения потребления высококалорийных продуктов питания с созданием дефицита калорий, равного 300–500 ккал/сутки. Необходимо сочетать диету и физические упражнения. Данный подход также приводит к наибольшему улучшению физической работоспособности и качества жизни и замедляет снижение мышечной и костной массы, особенно у лиц пожилого возраста.[176] Пациентам с дислипидемией целесообразно рекомендовать регулярные физические упражнения умеренной интенсивности как минимум 30 мин в день, даже если они не имеют избыточной массы тела.[168]

7.4.2. Жиры в рационе

Ключевой мерой диетической профилактики ССЗ является ограничение потребления транс-жиров. Транс-жирные кислоты, полученные методом частичной гидрогенизации растительных масел, составляют 80 % жиров, применяемых в пищевой промышленности. Благодаря усилиям, предпринятым в разных странах мира, за последние 10–15 лет потребление транс-жирных кислот значительно сократилось.

Потребление насыщенных жирных кислот не должно превышать 10 % от общей калорийности пищи, а при наличии гиперхолестеринемии должно быть еще меньше (< 7 % калорийности рациона). Для большинства людей приемлемым является широкий диапазон потребления жиров, который зависит от индивидуальных предпочтений и характеристик. Однако потребление жиров, превышающее 35–40 % калорийности рациона, в целом связано с повышенным потреблением как насыщенных жиров, так и калорий. С другой стороны, низкое потребление жиров и масел повышает риск недостаточного поступления в организм витамина Е и эссенциальных жирных кислот и может привести к снижению уровня ХС-ЛПВП.[164]

Основным источником поступления жиров должны быть продукты, богатые мононенасыщенными жирными кислотами, включая омега-3 и омега-6 ПНЖК. На данный момент недостаточно данных для выработки рекомендаций относительно оптимального соотношения омега-3 и омега-6 жирных кислот в рационе.[177,178] Следует ограничивать поступление холестерина с пищей (< 300 мг в сутки), особенно лицам с высоким уровнем холестерина в плазме крови.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

7.4.3. Углеводы и клетчатка в рационе

Поступающие с пищей углеводы «нейтрально» влияют на уровень ХС-ЛПНП, однако их чрезмерное потребление неблагоприятно влияет на уровень ТГ и ХС-ЛПВП в плазме крови.[164] Пищевые волокна (особенно растворимые), содержащиеся в бобовых, фруктах, овощах и цельнозерновых крупах (например, овес и ячмень), оказывают гипохолестеринемическое действие и оптимальны для замещения насыщенных жиров в рационе. Их потребление позволяет максимально усилить влияние диеты на уровень ХС-ЛПНП и свести к минимуму нежелательные эффекты диеты с высоким содержанием углеводов в отношении других липопротеинов.[140,179]

Потребление углеводов должно составлять 45–55 % от общей калорийности рациона, поскольку диета как с более высоким, так и с более низким содержанием углеводов связана с повышенной смертностью.[180,181] Диета с модифицированным соотношением жиров, обеспечивающая поступление 25–40 г пищевых волокон в сутки, в том числе минимум 7–13 г растворимых волокон, хорошо переносится и является эффективным и рекомендуемым способом контроля уровня липидов в плазме крови. С другой стороны, нет оснований рекомендовать диету с очень низким содержанием углеводов.[182]

Потребление добавленного сахара не должно превышать 10 % от общей калорийности рациона (в дополнение к количеству, содержащемуся в натуральных продуктах, например в фруктах и молочных продуктах). Большее ограничение потребления сахара может быть полезным при необходимости снижения массы тела или при высоком уровне ТГ в плазме крови, МС или СД. Всем людям следует соблюдать умеренность в потреблении газированных напитков, а пациентам с повышенным уровнем ТГ или висцеральным ожирением следует значительно сократить их употребление.[158,159,174] В крупном эпидемиологическом когортном исследовании PURE (проспективное эпидемиологическое исследование в городских и сельских поселениях) участвовало 135 335 лиц из 18 стран, которые заполняли анкеты с указанием частоты потребления различных пищевых продуктов. Не было установлено связи общего потребления жиров и различных типов жиров с ССЗ, ИМ или смертностью от ССЗ, в то же время отмечена обратная корреляция между потреблением насыщенных жиров и частотой инсульта.[181]Однако метаанализ результатов эпидемиологических исследований, включая исследование PURE, показал U-образную связь между потреблением углеводов и смертностью: диеты, связанные с наиболее высоким показателем смертности, характеризовались потреблением углеводов в количестве более 70 % и менее 40 % калорийности, при этом минимальный риск был отмечен при потреблении углеводов в пределах 45–55 % от общей калорийности рациона.[180]

7.4.4. Алкоголь

Умеренное употребление алкоголя (≤ 10 г/сутки [1 единица] для мужчин и женщин) является приемлемым для лиц, употребляющих алкогольные напитки, если уровень ТГ не повышен[183,184]

7.4.5. Курение

Отказ от курения оказывает очевидное положительное влияние на общий ССР и в частности на уровень ХС-ЛПВП.[163]

7.5. Биологически активные добавки и функциональные продукты питания для коррекции дислипидемии

Оценка питательных качеств функциональных продуктов включает в себя не только поиск клинических доказательств положительных эффектов, связанных с улучшением здоровья или снижением риска заболеваний, но и подтверждение хорошей переносимости. В целом, имеющиеся данные о функциональных продуктах питания до сих пор являются неполными. Серьезным пробелом является отсутствие достаточно продолжительных интервенционных исследований, которые могли бы продемонстрировать значимое влияние диеты на естественное течение дислипидемии и ССЗ.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

7.5.1. Фитостеролы

Основными фитостеролами являются ситостерол, кампестерол и стигмастерол. В природе они встречаются в растительных маслах и в меньшем количествах в овощах, свежих фруктах, орехах, зерновых и бобовых культурах. Потребление растительных фитостеролов с пищей колеблется в среднем от 250 мг/сут в Северной Европе до приблизительно 500 мг/сут в средиземноморских странах. Фитостеролы конкурируют с холестерином за всасывание в кишечнике и тем самым влияют на уровень ОХС.

Ежедневное потребление 2 г фитостеролов способствует эффективному снижению уровня ОХС и ХС-ЛПНП на 7–10 % (с определенной степенью межиндивидуальной гетерогенности), но при этом оказывает лишь незначительное влияние на уровень ХС-ЛПВП и ТГ или вовсе не оказывает такового.[143] Однако на сегодняшний день исследования последующего влияния на риск ССЗ не проводились. С учетом снижения уровня ХС-ЛПНП и отсутствия нежелательных эффектов можно рассматривать применение функциональных продуктов питания, содержащих растительные стерилы/станолы (не меньше 2 г/сут с основным приемом пищи): (1) у лиц с высоким уровнем холестерина и средним или низким общим ССР, которым не показана фармакотерапия; (2) в качестве дополнения к медикаментозной терапии у пациентов с высоким и очень высоким риском, у которых не удается достигнуть целевого уровня ХС-ЛПНП на фоне терапии статинами или при наличии противопоказаний к терапии статинами; и (3) у взрослых и детей (> 6 лет) с СГХС в соответствии с действующими рекомендациями.[142]

7.5.2. Монаколин и красный ферментированный рис

Красный ферментированный рис (КФР) является источником ферментированного пигмента, который на протяжении многих столетий используется в Китае в качестве пищевого красителя и усилителя вкуса. Гипохолестеринемический эффект КФР связан со статиноподобным механизмом действия (ингибирование гидроксиметилглутарил-кофермента А [ГМГ-КоА] редуктазы) монаколина, являющегося биологически активным ингредиентом. Различные коммерческие препараты на основе КФР содержат разные концентрации монаколина и соответственно снижают уровень ОХС и ХС-ЛПНП в разной степени, однако сами потребители не могут понять разницу.[144,185] Более того, не имеется достаточного документального подтверждения долгосрочной безопасности регулярного употребления этих продуктов, а также подняты проблемы безопасности, касающиеся возможного содержания посторонних примесей в некоторых препаратах. Сообщалось также о побочных эффектах, аналогичных наблюдаемым при терапии статинами.

В единственном РКИ с участием пациентов с АССЗ применение частично очищенного экстракта КФР привело к снижению рецидивов событий на 45 %.[146] Клинически значимый гипохолестеринемический эффект (снижение на 20 %) препаратов на основе КФР наблюдался при ежедневном (1 р/сут) потреблении 5–10 мг монаколина К.[145] Применение нутрицевтиков, содержащих очищенный КФР, может рассматриваться у лиц с повышенным уровнем холестерина в плазме крови, которым не показана терапия статинами с учетом их общего ССР. Тем не менее очевидно, что требуется совершенствование законодательного регулирования в сфере обращения биологически активных добавок, содержащих КФР. Необходимо подготовить информацию о точном качественном и количественном составе этих продуктов и степени чистоты.[185]

7.5.3. Пищевые волокна

Имеющиеся данные подтверждают эффект β-глюкана (вязкие волокна овса и ячменя) в отношении снижения уровня ОХС и ХС-ЛПНП. Пищевые продукты или пищевые добавки, обогащенные этими волокнами, хорошо переносятся, являются эффективными и рекомендуются для снижения уровня ХС-ЛПНП.[186] Тем не менее доза, необходимая для достижения клинически значимого снижения уровня ХС-ЛПНП на 3–5 %, варьирует от 3 до 10 г в сутки в зависимости от конкретного типа волокон.[187]

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

7.5.4. Соя

Гипохолестеринемическое действие сои в целом объясняется содержанием изофлавонов и фитоэстрогенов, которое постепенно уменьшается с увеличением степени обработки сои. Также предполагалось, что замена животного белка соевым может вызывать умеренное снижение уровня ХС-ЛПНП. Однако когда во внимание были приняты другие компоненты пищи, данные наблюдения не подтвердилось..[187,188]

7.5.5. Поликозанол и берберин

Поликозанол представляет собой природную смесь длинноцепочечных алифатических спиртов, выделенных преимущественно из воска сахарного тростника.[189] Исследования показывают, что поликозанол, полученный из сахарного тростника, риса или проростков пшеницы, не оказывает существенного влияния на уровень ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ, апоВ, Лп(а), гомоцистеина, С-реактивного белка (высокочувствительный метод), фибриногена или факторов свертывания крови.[190]

Что касается берберина, его влияние на уровень липидов в плазме крови оценивали в рамках недавнего метаанализа.[191] Сравнительная оценка берберина и мероприятий по изменению образа жизни или плацебо показала, что в группе берберина уровень ХС-ЛПНП и ТГ в плазме крови снизился более заметно, чем в контрольной группе. Тем не менее, в связи с отсутствием высококачественных рандомизированных клинических исследований эффективность берберина для лечения дислипидемии требует дополнительного подтверждения. Кроме того, биодоступность различных препаратов на основе берберина является предметом споров.[187]

7.5.6. Омега-3 ненасыщенные жирные кислоты

Данные наблюдательных исследований показывают, что потребление рыбы (по крайней мере два раза в неделю) и растительных продуктов, богатых омега-3 жирными кислотами (α-линолевая кислота, содержащаяся в грецких орехах, некоторых овощах и растительных маслах), снижает риск смерти от ССЗ и инсульта, но не оказывает существенного влияния на метаболизм липопротеинов плазмы крови.[178,192] Длинноцепочечные омега-3 жирные кислоты в фармакологических дозах (2–3 г в сутки) снижают уровень ТГ приблизительно на 30 %, а также уменьшают постпрандиальный липемический ответ, но более высокая доза может способствовать увеличению уровня ХС-ЛПНП. Альфа-линоленовая кислота менее эффективна в отношении снижения уровня ТГ.[156,193] Совсем недавно у пациентов с повышенным уровнем ТГ на фоне терапии статинами было отмечено значимое снижение риска ишемических событий, в том числе смерти от ССЗ, при приеме 2 г этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты 2 р/сут (2 раза в сутки)..[194]

Другие особенности здорового питания, способствующие профилактике ССЗ, изложены в *дополнительных данных*.

8. Лекарственные средства, применяемые для лечения дислипидемий

8.1. Статины

8.1.1. Механизм действия

Статины уменьшают синтез холестерина в печени путем конкурентного ингибирования активности фермента ГМГ-КоА-редуктазы — стадии, лимитирующей скорость биосинтеза холестерина. Снижение внутриклеточной концентрации холестерина способствует повышению экспрессии рецепторов ЛПНП (Р-ЛПНП) на поверхности гепатоцитов, что, в свою очередь, приводит к увеличению захвата ЛПНП из крови и снижению плазменных концентрации ХС-ЛПНП и других липопротеинов, содержащих апоВ, в том числе частиц, богатых ТГ.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

8.1.2. Влияние на уровень липидов

8.1.2.1. Холестерин липопротеинов низкой плотности. Степень снижения ХС-ЛПНП носит дозозависимый характер и варьирует для разных статинов. Под высокоинтенсивным режимом понимается доза статина, вызывающая снижение уровня ХС-ЛПНП в среднем не менее чем на 50 %, а под умеренно интенсивным режимом терапии — доза, вызывающая снижение уровня ХС-ЛПНП на 30–50 %. Следует отметить, что существует значительная межиндивидуальная вариабельность в степени снижения уровня ХС-ЛПНП при приеме одной и той же дозы лекарственного средства.31 Недостаточный ответ на терапию статинами в клинических исследованиях в некоторой степени связан с плохой приверженностью, но может быть также обусловлен генетическими факторами.195,196 В связи с межиндивидуальной вариабельностью ответа на терапию статинами следует осуществлять мониторинг ответа после начала терапии.

Пациентам с плохой переносимостью рекомендованного режима терапии статином (развитие побочных эффектов) и пациентам, у которых не достигнут целевой уровень, рекомендуется добавление к максимально переносимой дозе статина липид-модифицирующего препарата не из группы статинов.[197,198]

8.1.2.2. Триглицериды. Статины, как правило, снижают уровень ТГ на 10–20 % относительно исходных значений.[199] Более мощные статины (аторвастатин, розувастатин и питавастатин) обеспечивают стойкое снижение уровня ТГ, в особенности при приеме высоких доз и у пациентов с повышенным уровнем ТГ (ГТГ), у которых выше абсолютный риск и, следовательно, больше снижение абсолютного риска.

Механизм снижения уровня ТГ в полной мере не изучен, но, как предполагается, он не полностью зависит от сигнального пути Р-ЛПНП. Он может включать увеличение захвата ЛПОНП гепатоцитами, а также снижение скорости образования ЛПОНП. Предполагается, что эти эффекты зависят от концентрации ЛПОНП до начала лечения.[200]

8.1.2.3. Холестерин липопротеинов высокой плотности. По результатам метаанализа,[201] степень увеличения уровня ХС-ЛПВП зависит от дозы соответствующих статинов и в целом варьирует в диапазоне 1–10 %. Однако, поскольку статины в значительной степени снижают уровень атерогенных липопротеинов, содержащих апоВ, достаточно трудно установить, в какой степени такое минимальное изменение уровня ХС-ЛПВП способствует снижению общего ССР, неизменно наблюдаемому в интервенционных исследованиях статинов.

8.1.2.4. Липопротеин(а). Статины лишь незначительно влияют на уровень Лп(а) в плазме крови. В предыдущих исследованиях было отмечено либо отсутствие влияния на уровень Лп(а), либо его увеличение на фоне терапии статинами.[202,203] Механизмы, посредством которых статины увеличивают содержание окисленных фосфолипидов на поверхности частиц Лп(а), требуют дальнейшего изучения.

8.1.3. Другие эффекты статинов

Хотя снижение уровня ХС-ЛПНП является основным эффектом статинов, предполагается наличие ряда других потенциально важных эффектов (плейотропные эффекты статинов).[204,205] К тем из них, которые могут иметь отношение к профилактике ССЗ, относятся противовоспалительные и антиоксидантные свойства статинов. Эти эффекты были продемонстрированы in vitro и в экспериментальных системах, но их клиническая значимость остается спорной.[18,206]

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

8.1.3.1. Влияние на заболеваемость ССЗ и смертность от ССЗ. Для оценки эффектов статинов в различных популяциях и подгруппах было проведено большое количество метаанализов.[34–36,38,51,207–214]Объединенной группой исследователей лечения гиперхолестеринемий (CTT) был проведен метаанализ данных отдельных участников (IPD), полученных в рамках 26 РКИ по сравнению статинов с контрольными препаратами или более и менее интенсивных режимов терапии статинами более чем у 170 000 пациентов.[34] Результаты данного анализа показали, что при снижении уровня ХС-ЛПНП на каждый 1 ммоль/л на фоне терапии статинами/более интенсивного режима терапии статинами наблюдалось снижение частоты больших сосудистых событий (ИМ, смерть, связанная с КА, любой инсульт или коронарная реваскуляризация) приблизительно на 22 %, больших коронарных событий на 23 %, смерти, связанной с КА, на 20 %, всех инсультов на 17 % и общей смертности на 10 % в течение 5 лет. Удельный эффект (на каждый ммоль/л снижения уровня ХС-ЛПНП) в отношении частоты больших сосудистых событий был сходным во всех анализируемых подгруппах пациентов, поэтому снижение абсолютного риска было пропорционально исходному абсолютному риску. Относительные преимущества в первый год были вдвое меньше, чем в последующие годы. У пациентов, получавших статины, не наблюдалось увеличения риска смерти от причин, не связанных с ССЗ, включая онкологические заболевания. Абсолютное преимущество терапии статинами было менее значительным при проведении первичной профилактики, поскольку в этом случае пациенты, как правило, изначально имеют меньший риск.[36,38,214,215] Проведенный CTT метаанализ данных по лечению лиц с низким риском развития сосудистого заболевания[36] показал, что у лиц с низким риском (т. е. при проведении первичной профилактики) снижение относительного риска развития больших сосудистых событий на каждый ммоль/л снижения уровня ХС-ЛПНП было по меньшей мере таким же, как при вторичной профилактике. У пациентов, не имеющих в анамнезе сосудистого заболевания, терапия статинами снижала риск смерти по любой причине на 9 % на каждый ммоль/л снижения уровня холестерина ЛПНП. Сходные результаты были представлены в обзоре Кокрановского сотрудничества в 2013 г.[213] Недавно были повторно проанализированы данные исследования WOSCOPS (профилактика коронарных событий в Западной Шотландии). Полученные результаты свидетельствовали о пользе терапии статинами, даже у лиц без СД и с 10-летним прогнозируемым риском АССЗ < 7,5 %. Был также подтвержден эффект в отношении смертности: снижение смерти по любой причине на 18 % в течение 20 лет.[216] Статины эффективны для профилактики АССЗ у лиц пожилого возраста, в том числе у лиц старше 75 лет.[217] Статины не эффективны лишь в нескольких конкретных группах, в частности у пациентов с сердечной недостаточность (СН) и у пациентов, находящихся на гемодиализе.[214,218–222]

Имеющиеся в настоящее время данные метаанализов позволяют предположить, что улучшение клинических показателей на фоне терапии статинами является в основном классовым эффектом, обусловленным абсолютным снижением уровня ХС-ЛПНП. В связи с этим при выборе статина необходимо учитывать целевые показатели лечения для данного пациента.

Рекомендуется придерживаться следующего алгоритма:

- оценить общий ССР у данного пациента;
- определить целевые показатели лечения (в зависимости от текущего уровня риска);
- обсудить с пациентом меры по снижению ССР;
- выбрать режим терапии статинами, при необходимости назначить дополнительные препараты (например, эзетимиб или ингибиторы PCSK9), способные обеспечить достижение целевых показателей (в процентах и абсолютном выражении);
- ответ на терапию статинами различается, поэтому, прежде чем назначать дополнительные препараты, снижающие уровень ХС-ЛПНП, необходимо увеличить дозу статина.

Это общие критерии выбора препарата. При окончательном выборе препарата и дозы будут играть важную роль такие факторы, как клиническое состояние пациента, сопутствующие препараты, переносимость препаратов, местные принятые схемы и стоимость лечения,.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Кроме того, были изучены эффекты статинов при ряде других клинических состояний. Результаты метаанализа IPD из рандомизированных исследований показали, что статины не оказывают какого-либо значимого эффекта при злокачественных новообразованиях, по крайней мере в течение около 5 лет.[223] Были также изучены другие состояния, например деменция,[224] стеатоз печени,[225] венозная тромбоэмболия,[226] фибрилляция предсердий[227,228] и синдром поликистозных яичников,[229] однако достоверных данных, подтверждающих эффективность статинов при этих состояниях, получено не было.

Недавно Кокрановское сотрудничество провело систематический анализ исследований, оценивавших эффект статинов при болезни Альцгеймера, однако предполагаемое положительное влияние подтверждено не было.[230] Кроме того, нейрокогнитивные функции были тщательно изучены в исследовании EBBINGHAUS (оценка влияния связывающих антител к PCSK9 на когнитивное здоровье у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском).[231] Повышенного риска у пациентов, получающих статины и рандомизированных на получение мАТ к PCSK9, отмечено не было.

8.1.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия

Статины различаются по показателям всасывания, биодоступности, связывания с белками плазмы крови, выведения и липофильности. Обычно рекомендуется прием препаратов в вечерние часы. Ловастатин и симвастатин являются пролекарствами, а другие статины представляют собой активную лекарственную форму. Их биодоступность является относительно низкой в связи с эффектом первого прохождения через печень. Многие статины подвергаются значительному метаболизму в печени изоферментами системы цитохрома P450 (CYP), за исключением правастатина, розувастатина и питавастатина. Эти ферменты в основном экспрессируются в печени и стенке кишечника. Несмотря на то, что статины, как правило, очень хорошо переносятся, они вызывают определенные нежелательные эффекты со стороны скелетной мускулатуры, гомеостаза глюкозы, а также могут повышать риск геморрагического инсульта. Тем не менее, широкое распространение также получила недостоверная информация о возможных побочных эффектах, описанная в недавних обзорах.[232,233]

8.1.4.1. Нежелательные эффекты со стороны скелетной мускулатуры. Миопатия является наиболее значимым с клинической точки зрения нежелательным эффектом статинов. Среди факторов риска миопатии особенно важно учитывать возможность взаимодействия с препаратами сопутствующей терапии (см. ниже). Рабдомиолиз является наиболее тяжелой формой статин-индуцированного повреждения мышц и характеризуется сильной мышечной болью, некрозом мышц и миоглобинурией, что может привести к почечной недостаточности и смерти. При рабдомиолизе активность креатинкиназы (КК) повышается по меньшей мере в 10 раз, а часто до 40 раз и более относительно верхней границы нормы (ВГН).[234] По оценкам, частота рабдомиолиза составляет 1–3 случая на 100 000 пациенто-лет.[235] Пациенты, получающие терапию статинами, часто сообщают о мышечных симптомах (так называемые «статин-ассоциированные мышечные симптомы» [САМС]). В нерандомизированных наблюдательных исследованиях терапия статинами связана с мышечной болью и болезненностью (миалгия) без сопутствующего повышения активности КК или существенной потери функции. Зарегистрированная в этих исследованиях частота САМС среди пациентов, получающих статины, варьирует в диапазоне 10–15 %.[236-238] Однако результаты таких исследований не являются достоверными для оценки нежелательных эффектов статинов отчасти потому, что в наблюдательных исследованиях пациенты осведомлены о назначенном им лечении.[233] Напротив, в слепых рандомизированных сравнительных исследованиях статинов отмечено лишь незначительное увеличение частоты мышечных симптомов по сравнению с плацебо или вовсе его отсутствие.[239,240] В исследовании ASCOT-LLA (англо-скандинавское исследование кардиальных исходов — группа гиполипидемической терапии) этот вопрос рассматривался путем сравнения частоты четырех отдельных нежелательных явлений, в том числе мышечных симптомов, зарегистрированных в ходе слепого плацебо-контролируемого исследования и открытого исследования, являющегося его продолжением.[238]

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Был сделан вывод, что более высокую частоту САМС в наблюдательных исследованиях по сравнению с другими исследованиями можно отчасти объяснить эффектом ноцебо (т.е. вызванным негативными ожиданиями субъективным ухудшением самочувствия).
Предложенная тактика ведения пациентов с мышечными симптомами представлена на *дополнительном рисунке 6*.[198,234,241] В нескольких исследованиях было продемонстрировано значительное снижение уровня ХС-ЛПНП при альтернирующем режиме приема аторвастатина или розувастатина, например через день или два раза в неделю.[242] Несмотря на отсутствие исследований клинических исходов, данную стратегию следует рассматривать у пациентов с высоким риском, у которых ежедневный прием статинов невозможен.

8.1.4.2. Нежелательные эффекты со стороны печени. Показатель активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме крови обычно используется для оценки печеночно-клеточного повреждения. На фоне терапии статинами незначительное повышение активности АЛТ наблюдается у 0,5–2,0 % пациентов, как правило, при применении мощных статинов или высоких доз. Общим определением клинически значимого повышения активности АЛТ является трехкратное превышение ВГН при двух последовательных измерениях. Незначительное повышение активности АЛТ достоверно не связано с истинной гепатотоксичностью или изменением функции печени. Прогрессирование до печеночной недостаточности происходит крайне редко, поэтому рутинный мониторинг активности АЛТ во время терапии статинами больше не рекомендуется.[243] Терапия статинами изучалась у пациентов с незначительным повышением активности АЛТ, обусловленным стеатозом печени, и не было получено каких-либо свидетельств того, что статины усугубляют течение уже имеющегося заболевания печени.[244–246]

8.1.4.3. Повышенный риск впервые выявленного сахарного диабета. Было показано, что пациенты, получающие терапию статинами, имеют повышенный риск развития дисгликемии и сахарного диабета 2 типа (СД2). Результаты нескольких исследований показали, что данный эффект является неизменным и дозозависимым.[232] Было также отмечено небольшое, клинически незначимое повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Расчетное число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы развился один случай сахарного диабета, составляет 255 на 4 года терапии статинами.[247] Однако риск выше при приеме более мощных статинов в высоких дозах,[248] а также у лиц пожилого возраста и при наличии других факторов риска развития сахарного диабета, таких как избыточная масса тела или инсулинорезистентность.[249] В целом, абсолютное снижение риска ССЗ у пациентов с высоким риском определенно перевешивает возможный нежелательный эффект в виде небольшого увеличения частоты развития сахарного диабета.[233] Данный эффект, вероятно, связан с механизмом действия статинов, поскольку в исследованиях с использованием метода менделевской рандомизации был подтвержден повышенный риск развития СД у лиц с полиморфизмами гена ГМГ-КоА-редуктазы, связанными со снижением синтеза холестерина.[250]

8.1.4.4. Повышенный риск геморрагического инсульта. В наблюдательных исследованиях установлена отрицательная связь между уровнем ОХС и развитием геморрагического инсульта. В метаанализе, проведенном СТТ, было отмечено относительное увеличение частоты развития геморрагического инсульта на 21 % (95 % доверительный интервал [ДИ] 5–41 %; P = 0,01) на каждый ммоль/л снижения уровня холестерина ЛПНП.[34,251,252] Тем не менее в других метаанализах были получены противоречивые данные, что указывает на необходимость дальнейшего изучения риска развития геморрагического инсульта в определенных группах пациентов. Однако, следует отметить, что общее преимущество в отношении других подтипов инсульта значительно перевешивает такой небольшой (и неопределенный) риск.[34,36]

8.1.4.5. Нежелательные эффекты со стороны почек. Отсутствуют убедительные доказательства того, что статины оказывают клинически значимое положительное или неблагоприятное влияние на функцию почек.[253] Увеличение частоты протеинурии отмечено для всех статинов, но более детально было проанализировано для розувастатина: для дозы 80 мг зарегистрирована частота на уровне 12 %. Для одобренных доз (до 40 мг) частота значительно ниже и сопоставима с показателями частоты, зарегистрированными для других

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

статинов. Протеинурия, индуцированная статинами, имеет канальцевое происхождение и, как правило, носит транзиторный характер. Предполагается, что она обусловлена снижением канальцевой реабсорбции, а не клубочковой дисфункцией.[254,255] В клинических исследованиях частота протеинурии в целом низкая и в большинстве случаев не выше, чем в группе плацебо.[256]

8.1.4.6. Лекарственные взаимодействия. Описан ряд важных лекарственных взаимодействий статинов, которые могут увеличивать риск развития нежелательных эффектов. Ингибиторы и индукторы ферментных путей, участвующих в метаболизме статинов, представлены в *таблице 10*. Все известные в настоящее время статины, за исключением правастатина, розувастатина и питавастатина, метаболизируются в печени с участием ферментов системы CYP. Эти изоферменты преимущественно экспрессируются в печени и кишечнике. Правастатин не метаболизируется системой CYP, но подвергается сульфатированию и конъюгации. Основную роль в процессах метаболизма играет изофермент CYP3A4, однако в также участвуют и такие изоферменты, как CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6. Таким образом, другие фармакологические субстраты этих изоферментов системы CYP могут влиять на метаболизм статинов. И наоборот, терапия статинами может влиять на катаболизм других лекарственных средств, метаболизируемых с участием тех же ферментных систем.

Сочетание статинов с гемфиброзилом увеличивает риск развития миопатии, поэтому следует избегать их совместного назначения. При совместном применении статинов с другими фибратами (например, фенофибрат, безафибрат, ципрофибрат) повышение риска развития миопатии является незначительным или не наблюдается.[259,260]

Таблица 10 Лекарственные средства, при применении которых могут наблюдаться взаимодействия со статинами, метаболизируемыми с участием изофермента 3A4 цитохрома P450, что связано с повышенным риском развития миопатии и рабдомиолиза

Противоинфекционные препараты	Антагонисты кальция	Другие
Итраконазол	Верапамил	Циклоспорин
Кетоконазол	Дилтиазем	Даназол
Позаконазол	Амлодипин	Амиодарон
Эритромицин		Ранолазин
Кларитромицин		Грейпфрутовый сок
Телитромицин		Нефазодон
Ингибиторы протеазы ВИЧ		Гемфиброзил

По материалам Egan and Colman[257] и Wiklund et al.[258]
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

© ЕОК, 2019

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

8.2. Ингибиторы абсорбции холестерина

8.2.1. Механизм действия

Эзетимиб ингибирует всасывание холестерина, поступающего с пищей и из желчи, на уровне щеточной каемки кишечника (путем взаимодействия с белком 1, подобным белку Ниманна — Пика типа C1 [NPC1L1]), не влияя при этом на всасывание других жирорастворимых питательных веществ. Ингибируя всасывание холестерина, эзетимиб снижает количество холестерина, поступающего в печень. В ответ на снижение поступления холестерина на поверхности печени повышается экспрессия Р-ЛПНП, что, в свою очередь, приводит к увеличению клиренса ХС-ЛПНП из крови.

8.2.2. Влияние на уровень липидов

В клинических исследованиях монотерапия эзетимибом в дозе 10 мг/сут обеспечивает снижение уровня ХС-ЛПНП у пациентов с гиперхолестеринемией на 15–22 % при относительно высокой межиндивидуальной вариабельности.[261]Результаты метаанализа данных РКИ с участием свыше 2700 пациентов показали снижение уровня ХС-ЛПНП на 18,5 % по сравнению с плацебо.[262] Кроме того, на фоне приема эзетимиба было отмечено значимое увеличение уровня ХС-ЛПВП на 3 %, значимое снижение уровня ТГ на 8 % и снижение уровня ОХС на 13 % по сравнению с плацебо.

Добавление эзетимиба к проводимой терапии статинами обеспечивает дополнительное снижение уровня ХС-ЛПНП на 21–27 % по сравнению с плацебо у пациентов с гиперхолестеринемией с или без установленного диагноза ИБС. У пациентов, не получавших статины, комбинированная терапия эзетимибом и статинами приводила к дополнительному снижению уровня ХС-ЛПНП приблизительно на 15 % по сравнению с монотерапией теми же статинами в той же дозе. В других исследованиях данная комбинация обеспечивала значимо большее снижение уровня ХС-ЛПНП по сравнению с двукратным увеличением дозы статина (13–20 %), а также после перехода с монотерапии статином на комбинированную терапию эзетимибом и статином (11–15 %).[263]

По имеющимся данным, совместное применение эзетимиба и секвестрантов желчных кислот (колесевелам, колестипол или холестирамин) обеспечивает дополнительное снижение уровня ХС-ЛПНП на 10–20 % по сравнению с применением только секвестрантов желчных кислот в постоянной дозе.[264] Совместное применение эзетимиба и ингибиторов PCSK9 также обеспечивает дополнительный эффект.[265]

8.2.3. Влияние на заболеваемость ССЗ и смертность от ССЗ

В исследовании SEAS (симвастатин и эзетимиб при аортальном стенозе) оценивалась эффективность применения эзетимиба в сочетании с симвастатином у пациентов с аортальным стенозом,[266] а в исследовании SHARP (исследование защиты сердца и почек) — у пациентов с ХБП.[222] В обоих исследованиях было отмечено снижение частоты сердечно-сосудистых событий в группе комбинации симвастатин/эзетимиб по сравнению с группой плацебо.[266,267]

В исследовании IMPROVE-IT (оптимизированное снижение частоты конечных точек: международное исследование эффективности препарата Виторин) эзетимиб добавляли к терапии симвастатином (40 мг) у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС).[33] В общей сложности 18 144 пациента были рандомизированы на получение статина или статина в комбинации с эзетимибом. У 5314 пациентов в течение 7 лет возникло сердечно-сосудистое событие, при этом в группе симвастатина в комбинации с эзетимибом было зарегистрировано на 170 событий меньше (32,7 % относительно 34,7 %) (P = 0,016). Усредненный уровень ХС-ЛПНП в ходе исследования составил 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) в группе симвастатина и 1,4 ммоль/л (55 мг/дл) у пациентов, принимавших эзетимиб в комбинации с симвастатином. В данном исследовании также было отмечено снижение частоты ишемического инсульта на 21 % (P = 0,008). Доказательств вредного воздействия, обусловленного применением эзетимиба или дальнейшим снижением уровня ХС-ЛПНП, получено не было. В этой группе пациентов, уже принимавших статины для достижения целевых показателей, абсолютная польза от добавления

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

эзетимиба со стороны сердечно-сосудистой системы была небольшой, но значимой, и соответствовала прогнозам СТТ.[268] Таким образом, результаты данного исследования подтверждают предположение, что снижение уровня ХС-ЛПНП с помощью других лекарственных средств, помимо статинов, является эффективным и безопасным. Положительный эффект эзетимиба также подтверждается результатами генетических исследований мутаций в гене NPC1L1. Было установлено, что естественные мутации, инактивирующие белок, связаны со снижением уровня ХС-ЛПНП в плазме крови и снижением риска КА.[55,269,270]

В совокупности с результатами других исследований[271] данные исследования IMPROVE-IT подтверждают, что эзетимиб следует применять в сочетании со статинами в качестве второй линии терапии, если целевой показатель лечения не достигается на фоне максимально переносимой дозы статина, или при наличии противопоказаний к терапии статинами.[272,273]

8.2.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия

Эзетимиб быстро всасывается и подвергается интенсивному метаболизму с образованием фармакологически активного глюкуронида эзетимиба. Рекомендуемая доза препарата составляет 10 мг/сут. Лекарственное средство можно принимать утром или вечером, независимо от приема пищи. Клинически значимого влияния возраста, половой или расовой принадлежности на фармакокинетику эзетимиба не выявлено. Пациентам с нарушением функции печени легкой степени или с почечной недостаточностью от легкой до тяжелой степени коррекции дозы не требуется. Представляющая угрозу для жизни печеночная недостаточность на фоне применения эзетимиба в качестве монотерапии или в комбинации со статинами встречается крайне редко. Добавление эзетимиба к терапии статинами дополнительно не увеличивает частоту повышения активности КК по сравнению с монотерапией статинами.[261]

8.3. Секвестранты желчных кислот

8.3.1. Механизм действия

Желчные кислоты синтезируются в печени из холестерина и поступают в просвет кишечника, но большая их часть возвращается в печень из терминального отдела подвздошной кишки благодаря механизмам активного всасывания. Два наиболее ранних секвестранта желчных кислот — холестирамин и колестипол — представляют собой ионообменные смолы, связывающие желчные кислоты в кишечнике. В некоторых странах на рынке также представлено синтетическое лекарственное средство — колесевелам. Поскольку секвестранты желчных кислот не всасываются и не являются субстратом для пищеварительных ферментов, положительные клинические эффекты являются косвенными. Связываясь с желчными кислотами, лекарственные средства препятствуют их всасыванию и поступлению в системный кровоток, тем самым удаляя большую часть желчных кислот из цикла энтерогепатической рециркуляции. Печень, в которой истощаются запасы желчных кислот, начинает их активно синтезировать из собственного холестерина, в результате увеличивается потребность печени в холестерине и повышается экспрессия Р-ЛПНП, что приводит к снижению уровня циркулирующих частиц ЛПНП.

8.3.2. Влияние на уровень липидов

При приеме лекарственных средств в максимальных суточных дозах (24 г холестирамина, 20 г колестипола или 4,5 г колесевелама) наблюдалось снижение уровня ХС-ЛПНП на 18–25 %. Существенного влияния на уровень ХС-ЛПВП отмечено не было, в то же время уровень ТГ может повышаться у некоторых предрасположенных пациентов.[274] Колесевелам также может снижать уровень глюкозы у пациентов с гипергликемией.[275]

8.3.3. Влияние на заболеваемость ССЗ и смертность от ССЗ

Результаты клинических исследований секвестрантов желчных кислот внесли значительный

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

вклад в подтверждение того, что снижения уровня ХС-ЛПНП эффективно снижает частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с гиперхолестеринемией, при этом положительный эффект пропорционален степени снижения уровня ХС-ЛПНП. Следует отметить, что эти исследования проводились еще до того, как стали доступны современные методы лечения.[276–278]

8.3.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия

На фоне приема лекарственных средств данной группы, даже в низких дозах, часто развиваются нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (чаще всего метеоризм, запор, диспепсия и тошнота), что ограничивает их практическое применение. Эти нежелательные эффекты можно уменьшить, если начинать лечение с низких доз и запивать препарат достаточным количеством жидкости. Дозу препарата следует увеличивать постепенно. Имеются данные о снижении всасывания жирорастворимых витаминов. Более того, у некоторых пациентов на фоне приема лекарственных средств данной группы может наблюдаться увеличение уровня ТГ в крови.

Секвестранты желчных кислот вступают в существенные лекарственные взаимодействия с рядом часто назначаемых лекарственных средств, поэтому их следует принимать за 4 ч до или через 1 ч после приема других лекарственных средств. Колесевелам переносится лучше и в меньшей степени взаимодействует с другими лекарственными средствами, его можно применять в комбинации со статинами и некоторыми другими препаратами.[279]

8.4. Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9

8.4.1. Механизм действия

В настоящее время появился новый класс лекарственных средств — ингибиторы PCSK9, целенаправленно действующие на белок (PCSK9), участвующий в контроле экспрессии Р-ЛПНП.[280] При повышении концентрации или усилении функции этого белка в плазме крови снижается экспрессия Р-ЛПНП (за счет активации лизосомального катаболизма рецептора путем их связывания) с последующим увеличением уровня ХС-ЛПНП в плазме крови, тогда как снижение концентрации или функции PCSK9 приводит к снижению уровня ХС-ЛПНП в плазме крови.[281] Были разработаны методы лечения, воздействующие на данный белок, преимущественно с применением мАТ. Механизм их действия связан со снижением уровня белка PCSK9 в плазме крови, который в результате становится недоступным для связывания с Р-ЛПНП. Учитывая, что данное взаимодействие вызывает внутриклеточную деградацию Р-ЛПНП, снижение уровня циркулирующего белка PCSK9 ведет к повышению экспрессии Р-ЛПНП на клеточной поверхности и, следовательно, к снижению уровня циркулирующего ХС-ЛПНП.[281] В настоящее время зарегистрированы только два ингибитора PCSK9, которые являются полностью человеческими мАТ, — алирокумаб и эволокумаб. Терапия статинами приводит к увеличению уровня PCSK9 в сыворотке крови,[282] поэтому наибольший эффект этих мАТ был продемонстрирован при применении в комбинации со статинами.

8.4.2. Влияние на уровень липидов

8.4.2.1. Холестерин липопротеинов низкой плотности. В клинических исследованиях было показано, что алирокумаб и эволокумаб в качестве монотерапии или в сочетании со статинами и/или другими гиполипидемическими препаратами значимо снижают уровень ХС-ЛПНП в среднем на 60 %, в зависимости от дозы. Эффективность в основном не зависит от базовой терапии. При применении в сочетании с высокоинтенсивным режимом терапии статинами или максимально переносимыми дозами статинов алирокумаб и эволокумаб снижали уровень ХС-ЛПНП на 46–73 % больше, чем плацебо, и на 30 % больше, чем эзетимиб. У пациентов с наличием противопоказаний к назначению статинов ингибиторы PCSK9 снижали уровень ХС-ЛПНП при применении в сочетании с эзетимибом.[283] Было показано, что алирокумаб и эволокумаб также эффективно снижают уровень ХС-ЛПНП у пациентов с высоким ССР, в том числе у пациентов с СД.[284]

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

С учетом механизма действия эти лекарственные средства эффективно снижают уровень ХС-ЛПНП у всех пациентов с сохраненной экспрессией Р-ЛПНП в печени. В связи с этим данный терапевтический подход эффективен у подавляющего большинства пациентов, в том числе у пациентов с ГеСГХС и, хотя и в меньшей степени, у пациентов с ГоСГХС при наличии остаточной экспрессии Р-ЛПНП. При форме ГоСГХС, обусловленной дефицитом рецептором, ответ на лечение низкий.[285]

8.4.2.2. Триглицериды и холестерин липопротеинов высокой плотности. Лекарственные средства этого класса, являясь высокоэффективными в отношении снижения уровня ЛПНП, также снижают уровень ТГ и увеличивают уровень ХС-ЛПВП и апоА-I, при этом эффект зависит от режима дозирования. В исследованиях II фазы эволокумаб снижал уровень ТГ на 26 % и увеличивал уровень ХС-ЛПВП и апоА-I на 9 % и 4 % соответственно. Сходные данные были представлены для алирокумаба.[286,287] Тем не менее требуется подтверждение эффекта в отношении уровня ТГ в группах пациентов с исходно более высокими уровнями ТГ в плазме крови.

8.4.2.3. Липопротеин(а). В отличие от статинов ингибирование PCSK9 при применении мАТ также приводит к снижению уровня Лп(а) в плазме крови. Объединенные результаты исследований II фазы показали, что лечение приводит к снижению уровня Лп(а) приблизительно на 30–40 %.[288,289] Несмотря на то, что недавние исследования были направлены на изучение механизма, обуславливающего такой эффект, установить его пока не удалось. Тем не менее, как представляется, он отличается от механизма действия статинов, которые также усиливают функцию Р-ЛПНП, но при этом не снижают уровень циркулирующего Лп(а) у человека. Относительный вклад этого эффекта в снижение риска еще предстоит изучить в исследованиях надлежащего дизайна.

8.4.3. Влияние на заболеваемость ССЗ и смертность от ССЗ

Ранние предварительные данные исследований III фазы свидетельствуют о снижение частоты сердечно-сосудистых событий в соответствии с достигнутым снижением уровня ХС-ЛПНП.[286,290,291]

Недавно было завершено два крупных исследования: FOURIER (дальнейшее изучение сердечно-сосудистых исходов при ингибировании PCSK9 у лиц с повышенным риском) и ODYSSEY Outcomes (оценка влияния алирокумаба на сердечно-сосудистые исходы у пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома).[119,120] Дизайны этих исследований в отношении режима вторичной профилактики и базовой терапии были схожими. Тем не менее включенные популяции характеризовались наличием стабильной ИБС, заболевания периферических артерий (ЗПА) и инсульта в первом исследовании и недавно перенесенного (медиана 2,6 месяца) ОКС во втором исследовании. Относительное преимущество, связанное со снижением риска по первичным конечным точкам, варьировало в диапазоне 15–20 %. Поскольку в обоих исследованиях периоды последующего наблюдения были относительно короткими, а результаты исследований статинов показывают, что клиническая польза снижения уровня ЛПНП становится заметной только лишь спустя примерно 1 год,[51] эти исследования могут недооценивать потенциальное влияние более долгосрочного лечения.[120,290]

В исследовании FOURIER[119] 27 564 пациента с атеросклеротическим ССЗ и уровнем ХС-ЛПНП 1,8 ммоль (70 мг/дл) и выше на фоне терапии статинами были рандомизированы на получение эволокумаба или плацебо. В группе эволокумаба медиана уровня ХС-ЛПНП снизилась с 2,38 ммоль/л (92 мг/дл) исходно до 0,78 ммоль/л (30 мг/дл) через 48 недель. При медиане последующего наблюдения 2,2 года лечение эволокумабом значимо снижало риск событий первичной конечной точки (комбинация смерти от ССЗ, ИМ, инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации) на 15 % (отношение рисков [HR] 0,85, 95 % ДИ 0,79–0,92). Анализ времени до достижения положительного эффекта также показал, что в первый год он был меньше, чем в последующие годы. Эти данные соотносятся с результатами проведенного CTT метаанализа эффектов статинов.[268] В исследовании FOURIER в группе эволокумаба не было отмечено снижения

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

риска смерти от ССЗ (HR 1,05, 95 % ДИ 0,88–1,25) или смерти по любой причине.

В исследовании ODYSSEY Outcomes 18 924 пациента с недавней госпитализацией по поводу острого ИМ или нестабильной стенокардии и с уровнем ХС-ЛПНП ≥ 1,8 ммоль/л (≥ 70 мг/дл), ХС-не-ЛПВП ≥ 2,6 ммоль/л (≥ 100 мг/дл) или апоВ ≥ 80 мг/дл на фоне терапии статинами были рандомизированы на получение инъекций алирокумаба или соответствующего плацебо. В группе алирокумаба средний уровень ХС-ЛПНП снизился с 2,38 ммоль/л (92 мг/дл) исходно до 1,24 ммоль/л (48 мг/дл) через 12 месяцев. При медиане последующего наблюдения 2,8 года относительное снижение по первичной конечной точке (комбинация смерти от ИБС, нефатального ИМ, ишемического инсульта или нестабильной стенокардии, потребовавшей госпитализации) составило 15 % (HR 0,85, 95 % ДИ 0,78–0,93).[120] Несмотря на то что в исследовании ODYSSEY наблюдалось значимое снижение смертности по любой причине, это была поисковая конечная точка, и полученный результат не подкреплялся значимым эффектом в отношении смерти от ССЗ.

8.4.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия

мАТ к PCSK9 вводятся подкожно один раз в две недели или один раз в месяц, доза зависит от применяемого препарата. Вероятность взаимодействия с пероральными лекарственными средствами отсутствует, так как они не оказывают влияния на фармакокинетику и фармакодинамику. К наиболее часто регистрируемым побочным эффектам относятся зуд в месте инъекции и гриппоподобные симптомы.[292] В некоторых исследованиях было описано увеличение частоты изменений нейрокогнитивных функций, сообщаемых пациентами.[293] Однако результаты исследования EBBINGHAUS,[231] специально разработанного для оценки изменений нейрокогнитивных функций, были обнадеживающими, как и данные по безопасности в исследованиях FOURIER и ODYSSEY. Результаты исследований с использованием метода менделевской рандомизации также предполагают, что ингибирование PCSK9 может повышать риск развития СД, наряду с влиянием на уровень ХС-ЛПНП, что, очевидно, имеет место при применении статинов.[294] На сегодняшний день в РКИ каких-либо сигналов выявлено не было.[295–297] Несмотря на то, что необходимы крупные долгосрочные исследования для исключения этих и других возможных побочных эффектов ингибирования PCSK9,[298] 7-летние данные исследования IMPROVE-IT показывают, что длительно низкий уровень ХС-ЛПНП не связан с какими-либо явными нежелательными эффектами.[299]

Потенциальной проблемой длительного лечения антителами является образование аутоантител. Эволокумаб и алирокумаб представляют собой полностью человеческие антитела, поэтому теоретически вероятность образования аутоантител меньше. К настоящему времени зарегистрировано лишь несколько случаев образования антител к этим лекарственным средствам, при этом уменьшения степени снижения ХС-ЛПНП отмечено не было, однако при длительном лечении требуется проведение мониторинга. Более того, программа разработки третьего ингибитора PCSK9 бокоцизумаба (гуманизированное антитело) была прекращена из-за образования нейтрализующих антител, что привело к уменьшению степени снижения уровня ХС-ЛПНП с течением времени, а также к увеличению частоты реакций в месте инъекции.[300] Тем не менее несмотря на то, что ингибиторы PCSK9 являются очень эффективными лекарственными средствами, способствующими снижению уровня ХС-ЛПНП и частоты сердечно-сосудистых событий при добавлении к терапии статином и/или эзетимибом, с учетом стоимости такого лечения и ограниченных данных по долгосрочной безопасности эти лекарственные средства, вероятно, будут экономически эффективными только у пациентов с очень высоким риском АССЗ. Кроме того, их применение может быть невозможно в некоторых странах с ограниченными ресурсами здравоохранения.

8.5. Ломитапид

Микросомальный белок-переносчик ТГ (MTP) осуществляет перенос ТГ и фосфолипидов из эндоплазматического ретикулама на апоВ — обязательный этап образования ЛПОНП. В связи с этим ингибирование MTP препятствует образованию ЛПОНП в печени и хиломикронов в кишечнике.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Ломитапид является ингибитором МТР, предназначенным для лечения ГоСГХС, с режимом приема 1 р/сут. В открытом неконтролируемом исследовании с увеличением дозы по оценке применения ломитапида в качестве дополнения к терапии статинами, в комбинации с аферезом и диетой с низким содержанием жиров или без них,[301] было отмечено снижение уровня ХС-ЛПНП на 50 % относительно исходного к 26-й неделе и на 44 % к 56-й неделе. Было также показано, что ломитапид обеспечивает снижение частоты проведения афереза у пациентов с ГоСГХС. Следует отметить, что влияние лекарственного средства на исходы ССЗ еще не установлено.

Было показано, что применение ломитапида сопровождается повышением активности аминотрансфераз, связанным с его механизмом действия. Наиболее вероятно, что оно обусловлено увеличением содержания жира в печени, а также плохой переносимостью со стороны ЖКТ.[301,302] Побочные эффекты со стороны ЖКТ были наиболее частой причиной, препятствующей дальнейшему увеличению дозы ломитапида в клинических исследованиях.[301] Однако было отмечено, что частота и выраженность побочных эффектов со стороны ЖКТ, как правило, уменьшаются с течением времени. В связи с этим назначение ломитапида требует тщательного информирования пациентов и проведения мониторинга функции печени.

8.6. Мипомерсен

Мипомерсен представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, способный связываться с матричной РНК (мРНК) апоВ-100, запуская тем самым деградацию молекул мРНК. После подкожного введения олигонуклеотид преимущественно транспортируется в печень, где связывается со специфической мРНК, предотвращая трансляцию белка апоВ и тем самым снижая образование атерогенных липидов и липопротеинов, в том числе ЛПНП и Лп(а).[303] Мипомерсен показан в качестве дополнения к гиполипидемической терапии и диете для снижения уровня ХС-ЛПНП у пациентов с ГоСГХС. В настоящее время мипомерсен одобрен Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), но не Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA).

Наиболее распространенными нежелательными эффектами у пациентов, получающих мипомерсен, являются реакции в месте инъекции.[304] Тем не менее основные проблемы, связанные с безопасностью мипомерсена, касаются печеночной токсичности. Мипомерсен может приводить к развитию стеатоза печени. У пациентов, получавших данный препарат, наблюдалось увеличение содержания жира в печени относительно исходного уровня по сравнению с пациентами, рандомизированными на получение плацебо.[303] В настоящее время изучается эффективность и безопасность долгосрочного применения мипомерсена у пациентов с тяжелой формой ГеСГХС, а также у пациентов с «непереносимостью» статинов.

8.7. Фибраты

8.7.1. Механизм действия

Фибраты являются агонистами рецептора-α, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR-α), и действуют через факторы транскрипции, регулирующие, помимо прочего, различные этапы метаболизма липидов и липопротеинов. В результате фибраты эффективно снижают уровень ТГ в крови натощак, а также постпрандиальный уровень ТГ и ремнантных частиц липопротеинов, богатых ТГ (ТГЛП).

8.7.2. Влияние на уровень липидов

Клинические эффекты в отношении липидного профиля различаются между представителями класса фибратов, однако, по оценкам, достигается снижение уровня ТГ на 50 %, снижение уровня ХС-ЛПНП не более чем на 20 % (однако при высоких уровнях ТГ может наблюдаться парадоксальное небольшое увеличение уровня ХС-ЛПНП) и увеличение уровня ХС-ЛПВП не более чем на 20 %. Величина эффекта в значительной степени зависит от исходного уровня липидов.[305] В долгосрочных интервенционных исследованиях с участием пациентов с СД2, но без повышенного уровня ТГ, эффект фибратов в отношении повышения уровня ЛПВП и

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

снижения уровня ТГ был гораздо ниже (около 5 и 20 % соответственно).[306,307]

8.7.3. Влияние на заболеваемость ССЗ и смертность от ССЗ

Клинические эффекты фибратов главным образом были продемонстрированы в шести РКИ: HHS (Хельсинское исследование сердца), VA-HIT (интервенционное исследование липопротеинов высокой плотности, проводимое Министерством по делам ветеранов), BIP (исследование безафибрата в профилактике инфаркта миокарда), LEADER (исследование снижения частоты атеросклероза артерий нижних конечностей), FIELD (исследование влияния фенофибрата на снижение частоты осложнений сахарного диабета) и ACCORD (меры по контролю сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете). В последнем исследовании фенофибрат применяли в дополнение к терапии статинами.[306–311] В исследованиях по оценке влияния фибратов на исходы ССЗ снижение риска было пропорционально степени снижения уровня ХС-не-ЛПВП.[50]

Несмотря на то в исследовании HHS было отмечено значимое снижение частоты осложнений ССЗ на фоне лечения гемфиброзилом, исследования FIELD и ACCORD не подтвердили снижение общей частоты осложнений ССЗ при применении фенофибрата. В исследование LEADER включали мужчин с атеросклерозом артерий нижних конечностей. Полученные результаты не подтвердили, что безафибрат способен приводить к клинически значимому снижению по комбинированным конечным точкам, связанным с ССЗ. Сообщалось о снижении частоты нефатального ИМ, однако зачастую в результате проведения ретроспективных анализов. Эффект был наиболее отчетливо выражен у лиц с повышенным уровнем ТГ/низким уровнем ХС-ЛПВП. Тем не менее, данные по другим показателям исходов, остаются неоднозначными. Только в одном исследовании (ACCORD) оценивался эффект фибратов в качестве дополнение к терапии статинами. В двух последних метаанализах общего положительного эффекта отмечено не было.[312,313] Результаты других метаанализов показывают снижение частоты больших сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким уровнем ТГ и низким уровнем ХС-ЛПВП на фоне лечения фибратами, но без снижения смертности от ССЗ или общей смертности.[314–316] Таким образом, данные по общей эффективности фибратов в отношении исходов ССЗ являются намного менее надежными, чем для статинов. Недавно были представлены данные, подтверждающие значительную эффективность нового селективного модулятора PPAR-α (пемафибрата) в отношении снижения уровня ТГЛП.[317]Исследование PROMINENT (применение пемафибрата с целью снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений путем снижения уровня триглицеридов у пациентов с сахарным диабетом) — это продолжающееся исследование исходов ССЗ, предназначенное для оценки эффективности пемафибрата приблизительно у 10 000 пациентов с сахарным диабетом из группы высокого риска, имеющих высокий уровень ТГ и низкий уровень ХС-ЛПВП.[318] В целом, потенциальная польза фибратов в отношении исходов ССЗ требует дальнейшего подтверждения.

8.7.4. Нежелательные эффекты и лекарственные взаимодействия

Фибраты в целом хорошо переносятся и вызывают побочные эффекты легкой степени. Нарушения со стороны ЖКТ регистрируются менее чем у 5 % пациентов, а кожная сыпь у 2 %.[319] В целом, наиболее известными нежелательными явлениями, связанными с терапией фибратами, являются миопатия, повышение активности печеночных ферментов и холелитиаз.[319] По имеющимся данным, риск развития миопатии в 5,5 раза выше при монотерапии фибратами (преимущественно гемфиброзилом) по сравнению с терапией статинами, и он различается для разных фибратов и статинов, применяемых в комбинации. Это объясняется фармакологическими взаимодействиями на уровне путей метаболизма разных фибратов и путей глюкуронирования статинов. Гемфиброзил ингибирует метаболизм статинов на уровне пути глюкуронирования, что приводит к значительному увеличению концентрации статинов в плазме крови.[320] Так как метаболический путь фенофибрата отличается от такового гемфиброзила, риск развития миопатии при его комбинировании со статинами намного меньше.[319]

Как класс лекарственных средств фибраты повышали сывороточный уровень креатинина и

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

гомоцистеина как в краткосрочных, так и в долгосрочных исследованиях. Повышение сывороточного уровня креатинина на фоне терапии фибратами является полностью обратимым после отмены препарата. Данные метаанализов указывают на то, что снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не связано с какими-либо нежелательными эффектами со стороны функции почек.[315] Применение фибратов сопровождается незначительным повышением риска развития панкреатита.[321] Увеличение уровня гомоцистеина на фоне лечения фибратами было признано относительно безопасным в отношении риска ССЗ. Тем не менее индуцированное фибратами увеличение уровня гомоцистеина может сдерживать рост уровней ХС-ЛПВП и апоА1, а это может ослаблять предполагаемый положительный эффект фибратов в отношении показателей исходов ССЗ.[322]

8.8. Омега-3 жирные кислоты

8.8.1. Механизм действия

Омега-3 жирные кислоты (эйкозапентаеновая кислота [ЭПК] и докозагексаеновая кислота [ДГК]) могут применяться в фармакологических дозах для снижения уровня ТГ. В дозе 2–4 г/сут они влияют на уровень липидов и липопротеинов в сыворотке крови, в особенности на уровень ЛПОНП. Механизм этого действия плохо изучен, однако он может быть, по крайней мере отчасти, связан с их способностью взаимодействовать с PPAR и уменьшать секрецию апоВ.

8.8.2. Влияние на уровень липидов

Омега-3 жирные кислоты снижают уровень ТГ, но их влияние на другие липопротеины несущественно. Для обоснования широкого назначения омега-3 жирных кислот необходимы более подробные данные по клиническим исходам.[323] Рекомендуемые дозы ЭПК и ДГК (суммарно) для снижения уровня ТГ варьируют в диапазоне 2–4 г в сутки. Результаты трех недавних исследований у лиц с высоким уровнем ТГ, получавших ЭПК, показали значительное снижение уровня ТГ в сыворотке крови (до 45 % в зависимости от дозы).[324-326] В метаанализах также была отмечена эффективность омега-3 жирных кислот в отношении снижения уровня ТГ в сыворотке крови.[157] Совсем недавно их эффективность была подтверждена в исследовании EVOLVE II (применение препарата Эпанова для лечения тяжелой гипертриглицеридемии).[327]

8.8.3. Влияние на заболеваемость ССЗ и смертность от ССЗ

В ходе проведенного Кокрановским сотрудничеством метаанализа, включавшего данные 112 059 участников из 79 исследований, не было отмечено общего положительного эффекта омега-3 ПНЖК в отношении общей смертности (относительный риск 0,98, 95 % ДИ 0,90–1,03) или сердечно-сосудистых событий (относительный риск 0,99, 95 % ДИ 0,94–1,04) и было выдвинуто лишь предположение, что омега-3 жирные кислоты способствовали снижению частоты ИБС (относительный риск 0,93, 95 % ДИ 0,88–0,97).[328] Совсем недавно в исследовании ASCEND (исследование сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете),[329] в рамках которого 15 480 пациентов с СД, но без АССЗ были рандомизированы на получение омега-3 жирных кислот или плацебо, было показано отсутствие значимых различий в отношении риска развития серьезных сосудистых событий при средней длительности последующего наблюдения 7,4 года (относительный риск 1,00, 95 % ДИ 0,91–1,09).

Данные по-прежнему являются неубедительными, и клиническая эффективность омега-3 жирных кислот, по-видимому, связана с нелипидными эффектами.[330,331] Кроме того, неудача исследований омега-3 жирных кислот объясняется тем, что применяемая доза (1 г/сут) в значительной мере не влияет на уровень липидов в плазме крови, поскольку для снижения уровня ТГ в плазме крови необходима дозы свыше 2 г/сут. Исследование REDUCE-IT (снижение частоты сердечно-сосудистых событий с применением эйкозапентаеновой кислоты — интервенционное исследование)[195] было направлено на оценку потенциальных положительных эффектов омега-3 жирной кислоты (ЭПК) в отношении исходов АССЗ у лиц с

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

повышенным уровнем ТГ в сыворотке крови. В исследование было включено около 8000 лиц, получавших терапию статинами, с уровнем ХС-ЛПНП 1,0–2,6 ммоль/л (41–100 мг/дл) и наличием разных факторов ССР, включая стойкое повышение уровня ТГ в диапазоне 1,7–5,6 ммоль/л (150–499 мг/дл), а также пациентов с установленным АССЗ или СД и наличием как минимум еще одного фактора ССР. Применение высоких доз (2 г 2 р/сут) ЭПК в сравнении с плацебо (минеральное масло) приводило к снижению относительного риска больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) приблизительно на 25 % (P < 0,001). В настоящее время продолжается другое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (STRENGTH, исследование исходов по оценке снижения остаточного риска на фоне применения статинов в комбинации с препаратом Эпанова у пациентов с гипертриглицеридемией с высоким сердечно-сосудистым риском),[332] цель которого заключается в оценке возможности дополнительного снижения риска АССЗ при снижении уровня ТГЛП и ремнантных частиц у пациентов, получающих терапию статинами. Недавно были представлены результаты исследования VITAL (исследование по оценке применения витамина D и омега-3 жирных кислот). В рамках этого исследования с факториальным дизайном 2 × 2 здоровые добровольцы были рандомизированы в соотношении 1:1 на получение витамина D3 (в дозе 2000 МЕ в сутки) в сравнении с соответствующим плацебо и омега-3 жирных кислот (1 г в сутки в виде рыбьего жира в капсулах, содержащих 840 мг омега-3 жирных кислот, в том числе 460 мг ЭПК и 380 мг ДГК) в сравнении с соответствующим плацебо. Было показано, что применение омега-3 жирных кислот в дозе 1 г/сут или витамина D3 в дозе 2000 МЕ/сут было неэффективным для первичной профилактики ССЗ или злокачественных новообразований у здоровых мужчин и женщин среднего возраста в течение 5 лет последующего наблюдения.[333]

8.8.4. Безопасность и лекарственные взаимодействия

Применение омега-3 жирных кислот является безопасным и характеризуется отсутствием клинически значимых взаимодействий. Наиболее частым побочным эффектом являются нарушения со стороны ЖКТ. Антитромботические эффекты могут усилить склонность к кровотечениям, особенно при применении в сочетании с аспирином/клопидогрелом. Недавно данные одного исследования показали, что высокое потребление омега-3 ПНЖК с пищей связано с риском развития рака предстательной железы.[334]

8.9. Никотиновая кислота

Основным местом действия никотиновой кислоты являются печень и жировая ткань. В печени никотиновая кислота ингибирует диацилглицерол-ацилтрансферазу-2, вызывая снижение секреции частиц ЛПОНП, что также приводит к снижению содержания частиц ЛППП и ЛПНП в плазме крови.[335] Никотиновая кислота способствует повышению уровня ХС-ЛПВП и апоА1 преимущественно путем стимуляции продукции апоА1 в печени.[335] В двух крупных рандомизированных исследованиях действия никотиновой кислоты (одно с применением ниацина замедленного высвобождения[66] и одно с применением ниацина в сочетании с ларопипрантом[67]) не было продемонстрировано ни положительного эффекта, ни увеличения частоты серьезных нежелательных эффектов. В настоящее время в Европе не зарегистрировано препаратов, содержащих никотиновую кислоту.

8.10. Ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина

В настоящее время наиболее эффективным медикаментозным подходом к увеличению уровня ХС-ЛПВП является прямое ингибирование CETP под действием низкомолекулярных ингибиторов, способных увеличивать уровень ХС-ЛПВП на 100 % и более в зависимости от дозы. Торцетрапиб изучался в рамках исследования ILLUMINATE (исследования воздействия на уровень липидов для понимания его влияния на атеросклеротические события), которое было досрочно прекращено из-за увеличения смертности.[336] Дальцетрапиб вызывает увеличение уровня ХС-ЛПВП на 30–40 % и при этом не оказывает значительного влияния на уровень ХС-ЛПНП, что позволяет получить представление об эффектах изолированного

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

увеличения уровня ХС-ЛПВП. Однако в рамках исследования dal-OUTCOMES не продемонстрировано какого-либо положительного эффекта дальцетрапиба у пациентов с ОКС. В рамках исследования ACCELERATE изучался эвацетрапиб, который повышал уровень ХС-ЛПВП на 130 % и снижал уровень ХС-ЛПНП на 37 %.[63] Данное исследование было досрочно прекращено по причине нецелесообразности. Совсем недавно в исследовании REVEAL изучался анацетрапиб, который повышает уровни ХС-ЛПВП и апоА-I (на 104 и 36 % соответственно) и снижает уровни ХС-ЛПВП и апоВ (на 17 и 18 % соответственно). Анацетрапиб способствовал снижению частоты больших коронарных событий на 9 % при медиане наблюдения 4,1 года.[64] По всей видимости, величина снижения относительного риска пропорциональна величине снижения уровня ХС-ЛПНП или ХС-не-ЛПВП.[337] Заявка на регистрацию данного лекарственного средства в регуляторные органы не подавалась.

8.11. Дальнейшие перспективы

8.11.1. Новые подходы к снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности

Альтернативный подход к целенаправленному воздействию на PCSK9 заключается во вмешательстве на уровне РНК. В исследовании I и II фазы молекула малой интерферирующей РНК (миРНК) инклисиран, ингибирующая синтез PCSK9, вызывала снижение уровня ХС-ЛПНП практически на 50 % в зависимости от дозы. Снижение уровней PCSK9 и ХС-ЛПНП сохранялось вплоть до 6 месяцев.[338,339] Специфических серьезных нежелательных явлений выявлено не было. В настоящее время в исследовании HPS4/TIMI65/ORION4 с запланированной средней продолжительностью 5 лет проводится сравнительная оценка инклисирана и плацебо у 15 000 пациентов с ИМ или инсультом в анамнезе.

Бемпедоевая кислота представляет собой новый, первый в своем классе пероральный низкомолекулярный препарат, ингибирующий синтез холестерина путем подавления активности АТФ-цитратлиазы — цитозольного фермента, включающегося в каскад реакций раньше, чем 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктаза.[340] К настоящему времени были проведены исследования у пациентов с сахарным диабетом и у пациентов с «непереносимостью» статинов и без нее. Бемпедоевая кислота при монотерапии снижает уровень ХС-ЛПНП приблизительно на 30 %, а в комбинации с эзетимибом — приблизительно на 50 %. В настоящее время проводятся исследования III фазы, некоторые из них завершены.[341,342]

8.11.2. Новые подходы к снижению уровня богатых триглицеридами липопротеинов и ремнантных частиц

С учетом того, что генетические исследования показывают, что дефицит ангиопоэтин-подобного белка 3 (ANGPTL3) защищает от развития атеросклеротического поражения, и эта связь является причинно-следственной,[343] в настоящее время ведется разработка антител к ANGPTL3 (эвинакумаб). Было показано, что эвинакумаб снижает уровни ТГ, ХС-ЛПНП и Лп(а) у пациентов с ГоСГХС.[344] Другой изучаемый в настоящее время подход заключается в ингибировании образования ANGPTL3 с помощью антисмысловых олигонуклеотидов.[345] Препарат IONIS-ANGPTL3-LRx (антисмысловой олигонуклеотид, целенаправленно действующий на ANGPTL3, еще один белок, играющий крайне важную роль в процессе клиренса ТГЛП) снижает уровень ТГ в плазме крови приблизительно на 85 %. Таким образом, в будущем могут появиться средства для увеличения клиренса ТГЛП, что снизит атерогенную нагрузку ремнантных частиц.

Быстрое развитие технологии подавления экспрессии генов позволило целенаправленно воздействовать на белки (апоС-III), играющие важную роль в регуляции процессов клиренса ТГЛП. Был разработан антисмысловой олигонуклеотид второго поколения, целенаправленно воздействующий на мРНК апоС-III.[346] В двух исследованиях III фазы оценивалась безопасность и эффективность воланесорсена у пациентов с повышенным уровнем ТГ.[347,348] Воланесорсен снижал уровень ТГ в плазме крови приблизительно на 70 %, а уровень апоС-III

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

на 80–90 %.[349] Недавно EMA зарегистрировало препарат Вэйливра (Waylivra, воланесорсен) в качестве дополнения к диете у взрослых пациентов с подтвержденным результатами генетического тестирования синдромом семейной хиломикронемии (ССХ), имеющих высокий риск развития панкреатита, в тех случаях, когда ответ на диету и терапию, направленную на снижение уровня ТГ, оказывается недостаточным.

8.11.3. Новые подходы к увеличению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности

Несмотря на то что результаты генетических исследований указывают на то, что низкие уровни ХС-ЛПВП не являются причиной АССЗ, ставя под сомнение перспективы будущих вариантов лечения для повышения уровней ХС-ЛПВП с целью снижения частоты ССЗ, намечается огромный прогресс в области поиска эффективных препаратов для повышения уровней ХС-ЛПВП и апоА1 с сопутствующими положительными эффектами в отношении частоты развития атеросклероза и сердечно-сосудистых событий. С одной стороны, особое внимание уделяется апоА1-миметическим пептидам и рекомбинантным формам ЛПВП, обладающим потенциалом ремоделирования частиц ЛПВП *in vivo* и повышенной кардиопротективной активностью.[350] С другой стороны, на стадии разработки находятся препараты, которые усиливают катаболизм липопротеинов, богатых ТГ (например, антисмысловых олигонуклеотидов к РНК апоС-III), и приводят к сопутствующему снижению уровня ТГ (~70 %) и значительному повышению уровня ХС-ЛПВП (~40 %) при гипертриглицеридемии.[351] Однако важно отметить, что в настоящее время взаимосвязь между повышением уровней ЛПВП/апоА-I и возможным антиатерогенным действием частиц ЛПВП неясна.

8.11.4. Новые подходы к снижению уровня липопротеина(а)

Еще одним изучаемым подходом является селективное снижение уровня Лп(а). В настоящее время в клинических условиях изучаются методы лечения, основанные на воздействии на РНК. Результаты исследований антисмыслового олигонуклеотида у пациентов с нормальными значениями уровня Лп(а), а также у пациентов с повышенным уровнем Лп(а) показали снижение более чем на 90 %.[352] В настоящее время эти подходы изучаются в рамках исследований II–III фазы, также запланировано проведение исследования исходов с целью определения возможности снижения риска при снижении уровня Лп(а).

8.12. Стратегии контроля уровня холестерина в плазме крови

Несмотря на то что у многих пациентов целевые уровни ХС-ЛПНП достигаются на фоне монотерапии, значительной доле пациентов с высоким риском или с очень высокими уровнями ХС-ЛПНП требуется дополнительное лечение. В данном случае целесообразной является комбинированная терапия. Пациентам с очень высоким риском и с сохраняющимся высоким риском, несмотря на терапию максимально переносимыми дозами статинов, рекомендуется комбинация с эзетимибом, а если целевой уровень по-прежнему не достигнут, рекомендуется добавление ингибитора PCSK9 (см. *рисунок 4* и *рекомендации по медикаментозному снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности*). Следует отметить, что также возможно добавление ингибитора PCSK9 непосредственно к статину[120,290] (рисунок *4*).

Как показано на *рисунке 3*, ожидаемую клиническую пользу терапии, направленной на снижение уровня ХС-ЛПНП, можно оценить для любого пациента. Она зависит от интенсивности терапии, исходного уровня ХС-ЛПНП и исходного расчетного уровня риска АССЗ. Этот простой алгоритм может использоваться врачами в качестве основы для выбора соответствующей тактики лечения и количественной оценки ожидаемой пользы терапии, направленной на снижение уровня ХС-ЛПНП, с целью обеспечения информационной базы для обсуждения с пациентами. Для удобства использования в *дополнительной таблице 3* в кратком виде представлена информация об абсолютном снижении уровня ХС-ЛПНП, которое может быть достигнуто при применении различных терапевтических подходов, в зависимости от конкретного исходного уровня ХС-ЛПНП.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

8.13. Стратегии контроля уровня триглицеридов в плазме крови

Несмотря на повышение риска развития ССЗ в случае повышения уровня ТГ натощак > 1,7 ммоль/л (> 150 мг/дл),[56] применение лекарственных средств для снижения уровня ТГ показано только пациентам с высоким риском при уровне ТГ > 2,3 ммоль/л (> 200 мг/дл), когда изменение образа жизни не позволяет добиться снижения уровня ТГ. Доступные в настоящее время фармакологические вмешательства включают статины, фибраты, ингибиторы PCSK9 и омега-3 ПНЖК.

Рекомендации по медикаментозному снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Рекомендуется назначать высокоинтенсивную терапию статинами до максимально переносимых доз для достижения целевых значений, установленных для конкретного уровня риска.[32,34,38]	I	A
Если целевые показатели[c] не достигнуты на фоне терапии статином в максимально переносимой дозе, рекомендуется добавить к лечению эзетимиб.[33]	I	B
При первичной профилактике у пациентов с очень высоким риском, но без СГХС, у которых не достигнут целевой уровень ХС-ЛПНП на фоне терапии статином в максимально переносимой дозе в сочетании с эзетимибом, можно рассмотреть добавление к лечению ингибитора PCSK9.	IIb	C
При вторичной профилактике у пациентов с очень высоким риском, у которых не достигнут целевой показатель[c] на фоне терапии статином в максимально переносимой дозе в сочетании с эзетимибом, рекомендуется добавить к лечению ингибитор PCSK9.[119,120]	I	A
У пациентов с СГХС из группы очень высокого риска (т.е. при наличии АССЗ или другого значимого фактора риска), у которых не достигнут целевой показатель[c] на фоне терапии статином в максимально переносимой дозе в сочетании с эзетимибом, рекомендуется добавить к лечению ингибитор PCSK9.	I	C
При плохой переносимости терапии статинами в любой дозе (даже после возобновления приема препарата) следует рассмотреть назначение эзетимиба.[197,265,353]	IIa	C
При плохой переносимости терапии статинами в любой дозе (даже после возобновления приема препарата) также можно рассмотреть добавление ингибитора PCSK9 к эзетимибу.[197,265,353]	IIb	C
Если целевой показатель[c] не достигнут, можно рассмотреть вопрос о применении статина в комбинации с секвестрантом желчных кислот.	IIb	C

© ЕОК, 2019

АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; СГХС — семейная гиперхолестеринемия; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

[a]Класс рекомендаций.

[b]Уровень доказательности.

[c]Определения см. в *таблице 7*.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

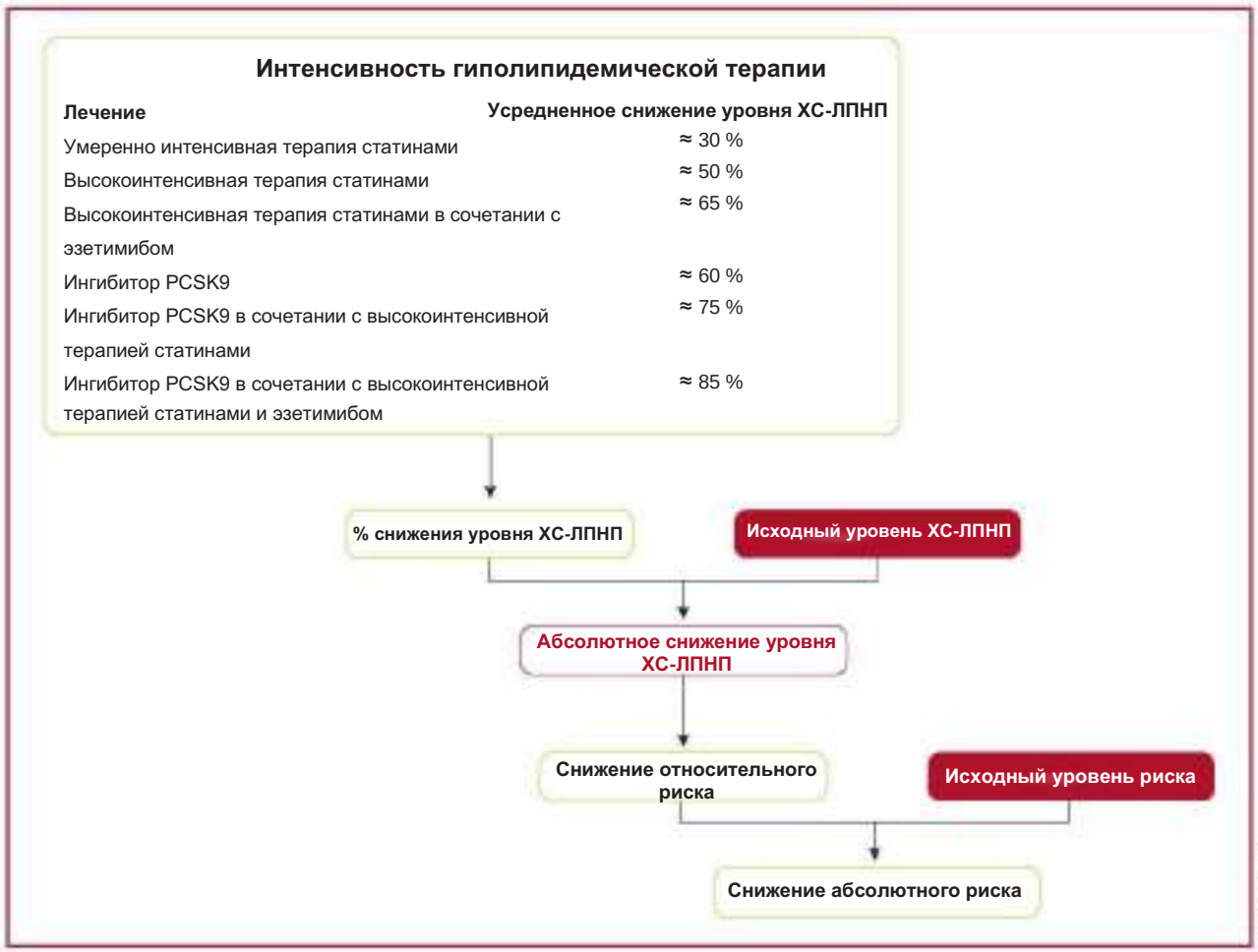

Рисунок 3 Ожидаемая клиническая польза терапии, направленной на снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. Ожидаемую клиническую пользу терапии, направленной на снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, можно оценить для любого пациента. Она зависит от интенсивности терапии, исходного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, ожидаемого абсолютного снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и исходного расчетного уровня риска атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания. Интенсивность терапии должна выбираться таким образом, чтобы обеспечить рекомендованное пропорциональное снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности с учетом расчетного индивидуального риска атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания. Путем умножения пропорционального снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности на исходный индивидуальный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности рассчитывается ожидаемое абсолютное снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, которое, вероятно, будет достигнуто при проведении данной терапии. Так как абсолютное снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности на каждый 1,0 ммоль/л связано со снижением риска сердечно-сосудистых событий на 20 %, большее абсолютное снижение приведет к большему пропорциональному снижению риска. Ожидаемое снижение абсолютного риска для данного пациента определяется путем умножения пропорционального снижения риска, ожидаемого для достигнутого абсолютного снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, на исходный расчетный индивидуальный риск атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания. ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

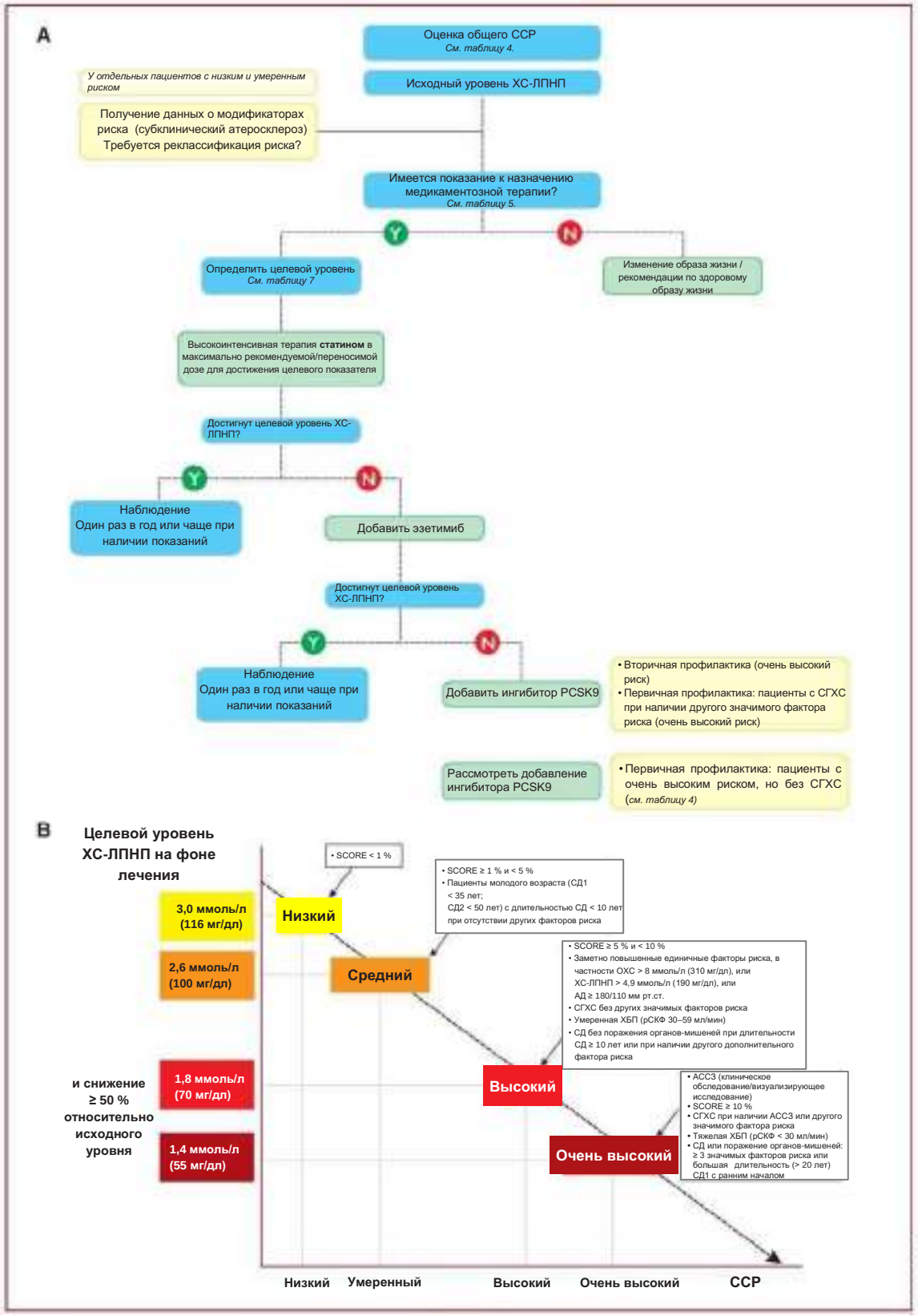

Рисунок 4 (A) Алгоритм лечения для медикаментозного снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. (B) Целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности на фоне лечения в зависимости от категории общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; АД — артериальное давление; ХБП — хроническая болезнь почек; ССР — сердечно-сосудистый риск; СД — сахарный диабет; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; СГХС — семейная гиперхолестеринемия; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9; SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation (систематическая оценка коронарного риска); СД1 — СД 1 типа; СД2 — СД 2 типа; ОХС — общий холестерин.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

В метаанализ 10 исследований были включены данные пациентов, получавших различные препараты, снижающие уровень ТГ в сыворотке крови (фибраты, ниацин и омега-3 ПНЖК), и было отмечено снижение частоты осложнений ССЗ на 12 %.[354] Полученные недавно результаты исследования REDUCE-IT[194]показали, что у пациентов с высоким ССР и с уровнем ТГ натощак в диапазоне 135–499 мг/дл (1,52–1,63 ммоль/л) на фоне терапии статинами этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты (высокоочищенная стабильная форма ЭПК) при приеме в дозе 2 г 2 р/сут обеспечивал значимое снижение риска ишемических событий, в том числе смерти от ССЗ, приблизительно на четверть при медиане последующего наблюдения 4,9 года. Кроме того, в исследовании VITAL было показано, что добавление омега-3 жирных кислот в более низкой дозе 1 г/сут было неэффективным для первичной профилактики ССЗ или злокачественных новообразований у здоровых мужчин и женщин среднего возраста в течение 5 лет последующего наблюдения.[333] Рекомендации по лечению ГТГ представлены ниже.

Рекомендации по медикаментозной терапии у пациентов с гипертриглицеридемией

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Статины рекомендуются в качестве терапии выбора для снижения риска ССЗ у пациентов с гипертриглицеридемией из группы высокого риска (ТГ > 2,3 ммоль/л [> 200 мг/дл]).[355]	I	B
У пациентов из группы высокого риска (или выше) с уровнем триглицеридов от 1,5 до 5,6 ммоль/л (135–499 мг/дл) на фоне терапии статинами следует рассмотреть вопрос о применении омега-3 ПНЖК (этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты 2 × 2 г/сут) в комбинации со статинами.[194]	IIa	B
При проведении первичной профилактики у пациентов с целевым уровнем ХС-ЛПНП и уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л (>200 мг/дл) можно рассмотреть применение фенофибрата или безафибрата в комбинации со статинами.[305–307,356]	IIb	B
У пациентов из группы высокого риска с целевым уровнем ХС-ЛПНП и уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л (>200 мг/дл) можно рассмотреть применение фенофибрата или безафибрата в комбинации со статинами.[305–307,356]	IIb	C

ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты; ТГ — триглицериды.

[a]Класс рекомендаций.
[b]Уровень доказательности.

© ЕОК, 2019

9. Лечение дислипидемий в различных клинических ситуациях

9.1. Наследственные дислипидемии

Уровень липидов плазмы в значительной степени определяется генетическими факторами. В наиболее крайних случаях это проявляется наследственной дислипидемией. Было идентифицировано несколько моногенных нарушений липидного обмена. Среди них наиболее распространенной формой является СГХС, которая тесно связана с ССЗ (*таблица 11*). В целом, наследование дислипидемии чаще всего обусловлено не дефектом одного определенного гена (моногенный тип), а полиморфизмом нескольких генов, связанных с метаболизмом липопротеинов, каждый из которых сам по себе может не играть большой роли, но в комбинации с другими генами оказывает значительное влияние на уровень ОХС, ТГ и ХС-ЛПВП. Такой тип наследования называется полигенным.[357] Очень часто высокий уровень ХС-ЛПНП и ТГ или низкий уровень ХС-ЛПВП обнаруживается у нескольких членов семьи.

9.1.1. Семейная комбинированная гиперлипидемия

Семейная комбинированная гиперлипидемия (СКГЛ) — это широко распространенная смешанная дислипидемия (1:100—200), характеризующаяся повышением уровня ХС-ЛПНП и/или ТГ. Она является важной причиной преждевременного развития КА. СКГЛ является комплексным заболеванием, при котором фенотип определяется взаимодействием многочисленных генов предрасположенности и внешних факторов. Заболевание имеет

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

значительное фенотипическое сходство с дислипидемическими нарушениями при СД2 и МС. Даже у членов одной семьи фенотип характеризуется высокой меж- и внутрииндувидуальной вариабельностью показателей липидного профиля (ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и апоВ). СКГЛ не имеет моногенного типа наследования и не связана с какой-либо одной генетической причиной, но при этом фенотипически проявляется высоким уровнем ХС-ЛПНП и/или ТГ.[358,359] В клинической практике верный диагноз поставить достаточно сложно; сочетание повышенного уровня апоВ > 120 мг/дл и ТГ > 1,5 ммоль/л (> 133 мг/дл) с семейным анамнезом преждевременного развития ССЗ может указывать на наличие у пациента СКГЛ.[360]

Информация о наличии смешанной дислипидемии также имеет важное клиническое значения для оценки ССР. В данном случае подчеркивается необходимость учета семейного анамнеза при решении вопроса о тактике лечения дислипидемии, а также большая опасность повышения уровня ХС-ЛПНП в сочетании с ГТГ. Терапия статинами снижает риск развития ССЗ одинаково эффективно как у лиц с сопутствующей ГТГ, так и без нее. Учитывая, что у лиц с ГТГ абсолютный риск в десть раз выше, они могут получить огромную пользу от терапии, направленной на снижение ЛПНП.

9.1.2. Семейная гиперхолестеринемия

9.1.2.1. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия. СГХС является распространенной моногенной дислипидемией, вызывающей преждевременное развитие ССЗ из-за пожизненного повышения уровня ХС-ЛПНП в плазме крови. При отсутствии лечения у мужчин и женщин с ГеСГХС обычно происходит раннее развитие КА в возрасте до 55 и 60 лет соответственно. По имеющимся оценкам, риск ИБС у лиц с подтвержденным или вероятным диагнозом ГеСГХС по меньшей мере в 10 раз выше. Тем не менее, при ранней диагностике и правильном лечении риск КА может быть значительно уменьшен.

По оценкам, распространенность ГеСГХС в популяции составляет 1/200–250,[361] что предполагает наличие этого заболевания в общей сложности у 14–34 миллионов лиц по всему миру.[362,363] Лишь немногим из них ставится правильный диагноз и проводится надлежащее лечение.

Таблица 11 Другие генетические нарушения метаболизма липопротеинов

Заболевание	Частота встречаемости	Ген(-ы)	Влияние на липопротеины
ГеСГХС	1 на 200–250	*LDLR*	↑ХС-ЛПНП
		APO B	
		PCSK9	
ГоСГХС	1 на 160 000–320 000	*LDLR*	↑↑ХС-ЛПНП
		APO B	
		PCSK9	
СКГЛ	1 на 100/200	*USF1* + гены-модификаторы	↑ХС-ЛПНП ↑ХС-ЛПОНП ↑апоВ
Семейная дисбеталипопротеинемия	1 на 5000	*APO E*	↑↑ЛППП и остатки хиломикронов (βЛПОНП)
Семейный дефицит липопротеинлипазы	2 на 10^6	*LPL*	↑↑хиломикроны и ХС-ЛПОНП
(синдром семейной хиломикронемии)		*APO C2* *ApoAV, GPIHBP1* *LMF1*	
Болезнь Танжера (анальфалипопротеинемия)	1 на 10^6	*ABCA1*	↓↓ХС-ЛПВП
Семейный дефицит ЛХАТ	1 на 10^6	*LCAT*	↓ХС-ЛПВП

Апо — аполипопротеин; СКГЛ — семейная комбинированная гиперлипидемия; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ГеСГХС — гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия; ГоСГХС — гомозиготная семейная гиперхолестеринемия; ЛППП — липопротеин промежуточной плотности; ЛХАТ — лецитинхолестеринацилтрансфераза; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности.

© ЕОК, 2019

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Таблица 12 Диагностические критерии семейной гиперхолестеринемии Голландской сети клиник по лечению липидных нарушений

Критерии	Баллы
1) Семейный анамнез	
Раннее развитие (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) ИБС или другого сосудистого заболевания у родственника 1-й степени родства или уровень ХС-ЛПНП выше 95-го процентиля у родственника 1-й степени родства	1
Наличие сухожильных ксантом и/или роговичной дуги у родственника 1-й степени родства или с уровень ХС-ЛПНП выше 95-го процентиля у детей младше 18 лет	2
2) История болезни	
Раннее развитие (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) КА	2
Раннее (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) развитие атеросклеротического поражения церебральных/периферических артерий	1
3) Физикальное обследование[a]	
Сухожильные ксантомы	6
Роговичная дуга у пациента в возрасте младше 45 лет	4
4) Уровень ХС-ЛПНП (без лечения)	
ХС-ЛПНП ≥ 8,5 ммоль/л (≥ 325 мг/дл)	8
ХС-ЛПНП 6,5–8,4 ммоль/л (251–325 мг/дл)	5
ХС-ЛПНП 5,0–6,4 ммоль/л (191–250 мг/дл)	3
ХС-ЛПНП 4,0–4,9 ммоль/л (155–190 мг/дл)	1
5) Анализ ДНК	
Функциональная мутация генов *LDLR, apoB* или *PCSK9*	8
Выбирается только один максимальный балл внутри группы. Диагноз устанавливается на основании суммы баллов:	
«определенный» диагноз СГХС при > 8 баллах;	
«вероятный» диагноз СГХС при 6–8 баллах;	
«возможный» диагноз СГХС при 3–5 баллах.	

КА — коронарный атеросклероз; СГХС — семейная гиперхолестеринемия; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9.
[a]Исключают друг друга (т.е. максимум 6 баллов при наличии обоих признаков).

© ЕОК, 2019

СГХС является моногенным заболеванием, вызываемым мутациями потери функции в генах *LDLR* или *apoB* или мутацией приобретения функции в гене *PCSK9*. Приблизительно 95 %случаев СГХС связано с мутациями в гене *LDLR*. Было идентифицировано более 1000 различных мутаций гена *LDLR*, вызывающих СГХС. Различные мутации вызывают снижение или полную потерю функции, при этом последняя связана с более тяжелым течением гиперхолестеринемии и ССЗ.

Диагноз СГХС обычно ставится на основании клинической картины. Как правило используются критерии Голландской сети клиник по лечению липидных нарушений, приведенные в *таблице 12*. К другим критериям относятся критерии регистра Саймона Брума или критерии ВОЗ.[364,365]

Кроме того, диагноз может быть подтвержден путем определения причинных мутаций в соответствующих генах. Однако в большинстве исследований частота выявления мутаций у пациентов с клинически определенным или вероятным диагнозом ГеСГХС составляет 60–80 %. Из этого следует, что у достаточно большой части пациентов СГХС либо имеет полигенную природу, либо вызвана мутациями других, еще не идентифицированных, генов.

Генетическое тестирование и каскадный скрининг. Пробанды (индексные случаи) должны быть определены в соответствии со следующими критериями:

- уровень ОХС ≥ 8 ммоль/л (≥ 310 мг/дл) без лечения у взрослого пациента или взрослого члена его семьи (или > 95-го процентиля с учетом возраста и пола для конкретной страны);
- преждевременное развитие ИБС у пациента или члена семьи;
- наличие сухожильных ксантом у пациента или члена семьи;
- внезапная преждевременная сердечная смерть члена семьи.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Наиболее эффективным способом выявления новых случаев является проведение каскадного скрининга членов семьи индексного пациента. Каскадный скрининг лучше всего проводить в клинике по лечению липидных нарушений. В большинстве семей случаи заболевания могут быть идентифицированы с помощью анализа ОХС или ХС-ЛПНП. Тем не менее, если причинная мутация известна, рекомендуется проведение генетического тестирования.

Гиполипидемическая терапия должна быть начата сразу же после постановки диагноза. В целях улучшения оценки риска рекомендуется использовать методы визуализации для выявления бессимптомного атеросклероза. Понятие кумулятивного бремени холестерина описывает важность раннего лечения (для детей, см. ниже). Лечение следует начинать с высокоинтенсивной терапии статинами, в большинстве случаев в сочетании с эзетимибом. У пациентов с СГХС при очень высоком риске АССЗ в связи с наличием в анамнезе АССЗ или другого значимого фактора риска целями лечения являются снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного и достижение уровня ХС-ЛПНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл). При отсутствии АССЗ или другого значимого фактора риска пациенты с СГХС относятся к группе высокого риска, и у них целями лечения являются снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного и достижение уровня ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл).

На фоне терапии статинами ингибиторы PCSK9 снижают уровень ХС-ЛПНП на 60 % или менее. В двух РКИ был отмечен благоприятный эффект в отношении клинических конечных точек у пациентов с АССЗ, но без СГХС.[119,120] Ингибиторы PCSK9 рекомендуется назначать пациентам с СГХС из группы очень высокого риска, если целевой показатель лечения не удается достигнуть при применении максимально переносимой дозы статина в сочетании с эзетимибом. Ингибиторы PCSK9 также рекомендуется применять у пациентов с СГХС при непереносимости статинов.[366,367]

Рекомендации по выявлению и лечению пациентов с ГеСГХС представлены ниже.

Рекомендации по выявлению и лечению пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Наличие СГХС следует заподозрить в случае развития ИБС у мужчин в возрасте до 55 лет и женщин в возрасте до 60 лет, при наличии в семье случаев преждевременного развития фатального или нефатального ССЗ, сухожильных ксантом, у пациентов с резко повышенным уровнем ХС-ЛПНП (> 5 ммоль/л [190 мг/дл] у взрослых лиц, >4 ммоль/л [150 мг/дл] у детей) и при наличии СГХС у родственников 1-й степени родства.	I	C
Диагностику СГХС рекомендуется проводить с использованием клинических критериев и по возможности подтверждать результатами анализа ДНК.	I	C
При выявлении индексного случая рекомендуется проведение обследования других членов семьи в форме каскадного скрининга.	I	C
Пациентов с СГХС при наличии АССЗ или другого значимого фактора риска следует рассматривать как пациентов с очень высоким риском, а при отсутствии в анамнезе АССЗ или других факторов риска как пациентов с высоким риском.	I	C
У пациентов с СГХС и АССЗ, имеющих очень высокий риск, рекомендуется проводить лечение до снижения уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного и достижения уровня ХС-ЛПНП < 1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). При невозможности достигнуть целевых уровней рекомендуется применять комбинацию лекарственных средств.	I	C
При первичной профилактике у пациентов с СГХС из группы очень высокого риска следует рассматривать снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного при целевом уровне ХС-ЛПНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл).	IIa	C
Лечение ингибитором PCSK9 рекомендуется назначать пациентам с СГХС из группы очень высокого риска, если целевой показатель лечения не удается достигнуть при применении максимально переносимой дозы статина в комбинации с эзетимибом.	I	C
У детей тестирование на предмет СГХС рекомендуется проводить начиная с 5-летнего возраста или раньше при подозрении на ГоСГХС.	I	C

© ЕОК, 2019

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Дети с СГХС должны соблюдать соответствующую диету и получать терапию статинами начиная с возраста 8–10 лет. Целью лечения является снижение уровня ХС-ЛПНП < 3,5 ммоль/л (135 мг/дл) у детей старше 10 лет.	**IIa**	**C**

АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; СГХС — семейная гиперхолестеринемия; ГоСГХС — гомозиготная СГХС; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9.
[a]Класс рекомендаций.
[b]Уровень доказательности.

9.1.2.2. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия. ГоСГХС является редким и опасным для жизни заболеванием. Клиническая картина характеризуется ксантоматозом, преждевременными и прогрессирующими ССЗ и уровнем ОХС > 13ммоль/л (> 500 мг/дл). У большинства пациентов КА и аортальный стеноз развивается в возрасте до 20 лет, что приводит к смерти до 30 лет. По оценкам, частота ГоСГХС составляет 1/160 000 — 1/320 000. Своевременное выявление таких детей и их быстрое направление в специализированную клинику имеет решающее значение. Пациентам следует назначить интенсивную ЛПНП-снижающую терапию и, если есть такая возможность, аферез липопротеинов. Такое лечение (каждые 1–2 недели) может привести к снижению уровня ХС-ЛПНП на 55–70 %. Кратность проведения данной процедуры подбирается индивидуально в зависимости от изменения уровня липидов, симптомов и других показателей, связанных с заболеванием. Медикаментозную терапию следует проводить в максимально переносимых дозах.[368] Более подробная информация о ГоСГХС представлена в консенсусных заключениях ЕОА.[366,368]

9.1.2.3. Семейная гиперхолестеринемия у детей. Диагноз СГХС у детей ставится на основании фенотипических критериев, включающих повышенный уровень ХС-ЛПНП в сочетании с наличием в семейном анамнезе случаев повышенного уровня ХС-ЛПНП, преждевременного КА и/или положительных результатов генетического тестирования.[369] Для дифференциальной диагностики СГХС и несемейной ГХС оптимальной является оценка уровня ХС-ЛПНП в детском возрасте. Для детей с наличием в семейном анамнезе указаний на высокий уровень холестерина или преждевременную ИБС принят пороговый уровень ≥ 4,0 ммоль/л (≥ 160 мг/дл). При наличии у любого из родителей установленного генетического дефекта у детей в диагностических целях применяется уровень ≥ 3,5 ммоль/л (≥ 130 мг/дл). По возможности рекомендуется проведение генетического тестирования у ребенка.

Несмотря на отсутствие плацебо-контролируемых исследований у детей, данные наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что раннее лечение может уменьшить нагрузку ХС-ЛПНП, улучшить функцию эндотелия, существенно замедлить развитие атеросклероза и улучшить коронарные исходы.[369–371] Лечение детей с СГХС включает в себя здоровый образ жизни и терапию статинами. Полезной для сердца диеты следует придерживаться с ранних лет жизни, а вопрос о назначении терапии статинами следует рассматривать с 6–10 лет. Терапию статинами следует начинать с низких доз с последующим увеличением до достижения целевых уровней ХС-ЛПНП:[372] у детей старше 10 лет < 3,5 ммоль/л (135 мг/дл), а в более раннем возрасте снижение ХС-ЛПНП не менее чем на 50 %.

9.1.3. Семейная дисбеталипопротеинемия

Семейная дисбеталипопротеинемия (т.е. гиперлипопротеинемия III типа, нарушение клиренса ремнантных частиц) является редким заболеванием и, как правило, наследуется по аутосомно-рецессивному типу с различной степенью пенетрантности. Характерным клиническим синдромом является повышение уровня как ОХС, так и ТГ до начала лечения, обычно в пределах 7–10 ммоль/л. В тяжелых случаях у пациентов образуются туберозно-эруптивные ксантомы, особенно в области локтей и колен, а также ладонные ксантомы в складках кожи на ладонях и запястьях. Риск развития КА у этих пациентов очень высок, также часто встречается прогрессирующий атеросклероз бедренных и большеберцовых артерий. Синдром обычно не проявляется в молодом возрасте и у женщин пременопаузального возраста. В большинстве случаев пациенты являются гомозиготными по изоформе Е2 апоЕ. АпоЕ играет важную роль в

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

процессах печеночного клиренса остатков хиломикронов и ЛППП. АпоЕ2 обладает меньшим сродством к рецепторам печени, чем изоформы Е3 или Е4. В то же время при отсутствии некоторых дополнительных причин развития дислипидемии, таких как ГТГ, СД, ожирение или гипотиреоз,[373–375] гомозиготность по апоЕ2 сама по себе не вызывает развития семейной дисбеталипопротеинемии.

Определение гомозиготности по апоЕ2 у пациентов с дислипидемией имеет диагностическое значение. В настоящее время анализ изоформ апоЕ выполняется в большинстве клинических лабораторий. Наличие ремнантных частиц холестерина, характерное для семейной дисбеталипопротеинемии, можно достоверно предугадать на основании уровня холестерина, ТГ и апоВ в плазме крови.[376] В случае подтверждения подозрения может выполняться генотипирование апоЕ. У пациентов пожилого возраста, которые достоверно не являются гомозиготными по апоЕ2, однако имеют ксантомы, напоминающие таковые при семейной дисбеталипопротеинемии, следует исключать парапротеинемию. Лечение семейной дисбеталипопротеинемии проводится в специализированных клиниках. В большинстве случаев хорошего эффекта можно добиться при терапии статинами, а в случае высокого уровня ТГ при терапии фибратами; часто требуется применение комбинации статина и фибрата.

9.1.4. Генетические причины гипертриглицеридемии

Несмотря на то что генетическая этиология ГТГ представляется очень сложной, последние данные расширяют наше представление о генетических механизмах ГТГ, в частности хиломикронемии.[37,226,377] Умеренное повышение уровня ТГ (2,0–10,0 ммоль/л) обусловлено полигенным действием множества генов, влияющих как на образование, так и на клиренс ЛПОНП. Моногенная тяжелая ГТГ вызывает хиломикронемию, панкреатит и отложение липидов. В настоящее время известны мутации в шести генах (LPL, apoC2, apoA5, LMF1, GPIHBP1 и GPD1) с моногенными эффектами, которые приводят к значительному повышению уровня ТГ в сыворотке крови из-за нарушения в путях клиренса хиломикронов. Эти мутации наследуются как аутосомно-рецессивный признак и возникают редко. Тяжелый дефект в катаболизме хиломикронов и ЛПОНП приводит к хиломикронемии и повышению уровня ТГ > 11,2 ммоль/л (> 1000 мг/дл), при этом сыворотка крови является мутной и имеет молочный цвет. Тяжелая ГТГ наблюдается у пациентов, гомозиготных или гетерозиготных по мутациям в гене фермента ЛПЛ и в других генах, связанных с катаболизмом липопротеинов, богатых ТГ. У гетерозиготных носителей мутаций в этих генах обычно отмечается умеренное повышение уровня ТГ в сыворотке крови, что способствует увеличению риска развития ССЗ.[378] В последнее время в рамках клинических исследований разрабатывалась и оценивалась генная терапия при дефиците ЛПЛ,[379] а в 2013 году EMA был одобрен алипоген типарвовек. Однако данная терапия больше не проводится. Мутация приобретения функции в гене apoC3, вызывающая повышение уровня апоС-III, также может привести к тяжелой ГТГ путем ингибирования активности ЛПЛ, в то же время мутации потери функции связаны с благоприятным липидным профилем с низким уровнем ТГ.[380] Эти данные указывают на возможность использования апоС-III в качестве новой мишени для гиполипидемической терапии.

9.1.4.1. Меры профилактики острого панкреатита при тяжелой гипертриглицеридемии. Риск развития панкреатита становится клинически значимым при уровне ТГ > 10 ммоль/л (> 880 мг/дл), особенно при наличии семейной хиломикронемии, поэтому меры профилактики острого панкреатита являются обязательными.[381,382] Следует отметить, что ГТГ является причиной острого панкреатита примерно в 10 % случаев, при этом панкреатит может развиться даже у пациентов с уровнем ТГ от 5 до 10 ммоль/л (440–880 мг/дл). Последние данные проспективного когортного исследования показали, что риск развития острого панкреатита значительно увеличивался в верхних квартилях сывороточного уровня ТГ. Это подчеркивает, что сывороточный уровень ТГ как фактора риска может быть недооценен.[383] Любой фактор, способствующий увеличению образования ЛПОНП, может усугубить риск развития панкреатита, при этом потребление алкоголя является наиболее распространенным из них. При появлении симптомов заболевания пациента следует госпитализировать, кроме того следует

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

обеспечить тщательный контроль уровня ТГ. Обязательным условием является ограничение калорий и содержания жира в пище (рекомендуемый уровень 10–15 %) и полный отказ от алкоголя. Следует назначить фибраты (фенофибрат) с омега-3 жирными кислотами (2–4 г/сут) в качестве дополнительной терапии. В тяжелых случаях также может применяться ломитапид.[37] Пациентам с СД следует назначить инсулин для достижения адекватного гликемического контроля. Как правило резкое снижение уровня ТГ наблюдается в течение 2–5 дней. В тяжелых случаях для быстрого снижения уровня ТГ можно использовать плазмаферез.[384] Недавно EMA был одобрен воланесорсен в качестве дополнения к диете у взрослых пациентов с генетически подтвержденным ССХ, имеющих высокий риск развития панкреатита.

9.1.5. Другие генетические нарушения метаболизма липопротеинов

Иногда у пациентов обнаруживают чрезвычайно низкий уровень ХС-ЛПНП или ХС-ЛПВП. Наиболее распространенной формой наследственной гиполипидемии является гипобеталипопротеинемия, которая наследуется по доминантному типу и обычно проявляется снижением уровня апоB. Сывороточный уровень ХС-ЛПНП обычно находится в диапазоне от 0,5 до 1,5 ммоль/л (20–60 мг/дл). Более выраженный дефицит апоB наблюдается при абеталипопротеинемии, при которой стеаторея, неврологические и другие осложнения требуют специального лечения. ХС-ЛПВП практически отсутствует при болезни Танжера (анальфалипопротеинемия) и находится на очень низком уровне при дефиците лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ). Оба этих заболевания проявляются характерными клиническими синдромами и требуют специального обследования. Очень высокий уровень ХС-ЛПВП наблюдается у пациентов с дефицитом CETP. При гетерозиготной форме уровень ХС-ЛПВП обычно находится в диапазоне 2,0–2,3 ммоль/л (80–90 мг/дл), а при гомозиготной форме превышает 5 ммоль/л (≥ 200 мг/дл). Это не сопровождается развитием атеросклеротического поражения и может способствовать снижению риска.

Дефицит лизосомной кислой липазы или болезнь накопления эфиров холестерина (у детей с болезнью Вольмана) является редкой причиной (рецессивное наследование) повышенного уровня ХС-ЛПНП и низкого уровня ХС-ЛПВП, сопровождающихся гепатомегалией и микровезикулярным гепатостеатозом. Терапия статинами приводит к снижению уровня ХС-ЛПНП и, следовательно, позволяет предотвратить развитие ССЗ у этих пациентов, но она не может остановить прогрессирование повреждения печени. Назначение ингибитора PCSK9 может привести к еще большей перегрузке лизосом.[385] Ферментозаместительная терапия себелипазой альфа может стать перспективным методом лечения в ближайшем будущем.[386]

9.2. Женщины

Поскольку в основном женщины не были должным образом представлены в исследованиях статинов, лишь в нескольких рандомизированных исследованиях терапии статинами отдельно сообщалось о значимых преимуществах в отношении ССР у женщин[387,389].

9.2.1. Эффекты статинов в первичной и вторичной профилактике

Ранее существовали разногласия относительно того, эффективны ли статины в качестве первичной профилактики у женщин. Анализ Кокрановского сотрудничества, проведенный в 2013 году с использованием опубликованных данных, показал, что терапия статинами в качестве первичной профилактики приводила к снижению смертности по любой причине, частоты сосудистых событий и реваскуляризации, при этом эффекты у женщин были аналогичны таковым у мужчин.[213] CTT была проведена более полная оценка данных в рамках комплексного анализа IPD из 22 исследований по сравнению статинов с контролем и пяти исследований по сравнению более и менее интенсивных режимов терапии статинами.[35] В целом, 46 675 (27 %) из 174 149 участников были женщинами. После коррекции по различиям, не связанным с половой принадлежностью, удельное снижение риска больших сосудистых событий, больших коронарных событий, реваскуляризации коронарных артерий и инсульта на каждый ммоль/л снижения уровня ХС-ЛПНП было сходным у мужчин и женщин.[35]

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

9.2.2. Гиполипидемические препараты, не относящиеся к статинам

В настоящее время имеются убедительные доказательства кардиопротективных эффектов препаратов, снижающих уровень ХС-ЛПНП, не относящихся к группе статинов, при этом благоприятные эффекты схожи у женщин и мужчин. В исследовании IMPROVE-IT[33] относительное преимущество добавления эзетимиба к симвастатину было схожим у женщин и мужчин.[33]В исследовании ACCORD-Lipid не было получено доказательств того, что фенофибрат усиливал эффекты симвастатина у пациентов с СД2,[306] однако анализ результатов исследования FIELD показал сопоставимое снижение риска осложнений ССЗ у женщин и мужчин.[389] На сегодняшний день в нескольких исследованиях исходов оценивали эффекты добавления ингибитора PCSK9 к высокоинтенсивной терапии статинами, при этом отмечено сходное удельное снижение риска больших сосудистых событий у женщин и мужчин.[120,286,290]

9.2.3. Гормональная терапия

Применяемые в настоящее время оральные контрацептивы третьего поколения, содержащие эстроген и прогестин в низких дозах, не увеличивают риск развития неблагоприятных коронарных событий[390] и после оценки исходного липидного профиля могут применяться женщинами с приемлемым уровнем ОХС. Напротив, женщинам с гиперхолестеринемией (уровень ХС-ЛПНП > 4 ммоль/л [> 160 мг/дл]), или множественными факторами риска и женщинам с повышенным риском развития тромботических событий следует рекомендовать использование альтернативных методов контрацепции.[391] Заместительная терапия с применением эстрогенов, несмотря на некоторое положительное влияние на липидный профиль, не снижает ССР и не может быть рекомендована для профилактики ССЗ у женщин.[392] Во время беременности и периода грудного вскармливания не следует назначать какие-либо гиполипидемические препараты, так как информации о возможных побочных эффектах недостаточно. Тем не менее, можно рассматривать возможность применения секвестрантов желчных кислот.

В *табличном перечне 6* представлены основные методы лечения дислипидемии у женщин.

Табличный перечень 6 Лечение дислипидемии у женщин

Терапия статинами рекомендуется в качестве первичной профилактики АССЗ женщинам из группы высокого риска.[34,35]
Терапия статинами в качестве вторичной профилактики рекомендуется женщинам при тех же показаниях и с такими же целевыми показателями, что и мужчинам.[34,35]
Гиполипидемические препараты не следует применять при планировании беременности, во время беременности и в период грудного вскармливания. Однако у пациенток с тяжелой СГХС может рассматриваться возможность применения секвестрантов желчных кислот (которые не всасываются) и/или афереза ЛПНП.

АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; СГХС — семейная гиперхолестеринемия; ЛПНП — липопротеин низкой плотности.

© ЕОК, 2019

9.3. Лица пожилого возраста

Число пожилых людей (в настоящем документе имеются в виду лица в возрасте старше 65 лет) в обществе с каждым годом увеличивается. Как следствие, более 80 % пациентов, умерших от ССЗ, были в возрасте старше 65 лет. Число пациентов с ИМ старше 85 лет возросло в несколько раз.[393]

Результаты метаанализа наблюдательных исследований показали, что более высокий уровень ОХС связан с увеличением смертности, связанной с КА, в любом возрасте.[62,394] Тем не менее, поскольку абсолютный риск КА выше у лиц пожилого возраста, сопутствующее абсолютное увеличение риска при определенном повышении уровня ОХС выше в более старших возрастных группах.[217]

9.3.1. Эффекты статинов в первичной и вторичной профилактике

Применение статинов снижается с увеличением возраста, что отражает различия как в

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

назначениях, так и в приверженности к лечению.[395,396] Данная тенденция еще более выражена среди пациентов пожилого возраста, не имеющих признаков окклюзионного поражения сосудов.[396] Одним из объяснений может быть неопределенность в отношении эффектов статинов у лиц пожилого возраста в связи с включением в исследования статинов относительно небольшого числа пациентов в возрасте старше 75 лет.[233,397,398] Недавно СТТ была проведена всесторонняя оценка данных рандомизированных исследований по эффектам терапии статинами в зависимости от возраста.[217] Среди 186 854 участников в 28 исследованиях 14 483 (8 %) были в возрасте старше 75 лет на момент рандомизации. В целом, терапия статинами обеспечивала относительное снижение риска больших сосудистых событий на 21 % (относительный риск 0,79; 95 % ДИ 0,77–0,81) на каждый 1,0 ммоль/л снижения уровня ХС-ЛПНП, при этом имеются прямые доказательства положительного эффекта у лиц в возрасте старше 75 лет. Относительное снижение риска больших сосудистых событий было сходным, независимо от возраста, среди пациентов с наличием в анамнезе сосудистого заболевания, но оказалось меньшим у лиц более старшего возраста без наличия в анамнезе сосудистого заболевания. Таким образом, имеющиеся данные исследований свидетельствуют о том, что терапия статинами способствует значимому снижению риска больших сосудистых событий, независимо от возраста. Тем не менее существует меньше прямых доказательств положительного эффекта у пациентов в возрасте старше 75 лет, у которых еще не имеется признаков окклюзионного поражения сосудов. В настоящее время данный вопрос изучается в рамках исследования STAREE (терапия статинами для снижения неблагоприятных событий у лиц пожилого возраста) в Австралии.

9.3.2. Побочные эффекты, лекарственное взаимодействие и приверженность к лечению

Вопрос безопасности применения и развития побочных эффектов статинов у лиц пожилого возраста вызывает особую озабоченность, так как пожилые люди обычно имеют сопутствующую патологию и принимают несколько лекарственных препаратов, что влияет на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств. Лекарственные взаимодействия статинов прежде всего опасны увеличением статин-ассоциированных мышечных побочных эффектов, таких как миалгия без повышения активности КК, миопатия с повышением активности КК и редкое, но серьезное явление рабдомиолиза. При наличии значимого нарушения функции почек и/или возможности лекарственных взаимодействий терапию статином следует начинать с низкой дозы с последующим ее увеличением до достижения целевого уровня ХС-ЛПНП на фоне лечения.

Рекомендации по лечению дислипидемий у лиц пожилого возраста представлены ниже.

9.4. Сахарный диабет и метаболический синдром

Число лиц с СД возрастет с текущих ~415 млн до 550 млн к 2030 году, однако ситуация может быть еще хуже.[399] Несмотря на значительные достижения в лечении, способствующие снижению факторов риска развития АССЗ, ССЗ остаются ведущей причиной развития осложнений и смерти у пациентов с СД2. Хорошая новость состоит в том, что с 1998 г. по 2014 г. значительно сократилось количество летальных исходов ССЗ как при СД1, так и при СД2.[400] СД сам по себе является независимым фактором риска развития ССЗ, причем у женщин в большей степени, чем у мужчин. Несмотря на то, что за последние десятилетия разница в риске ССЗ между лицами с диабетом и без него существенно сократилась,[401] существует прямая связь между СД и сосудистыми исходами.[402,403] Последние данные свидетельствуют о том, что СД сам по себе увеличивает риск ССЗ в среднем примерно в два раза, но риск значительно варьирует в зависимости от популяции и принятых стратегий агрессивной профилактики.[401,404] Важно отметить, что у пациентов с СД и КА существенно выше риск будущих сердечно-сосудистых осложнений. При СД2 риск АССЗ в значительной мере определяется наличием поражения органов-мишеней, включая нефропатию (микроальбуминурия), нейропатию или ретинопатию, при этом риски увеличиваются в зависимости от количества имеющихся состояний.[405] Артериальная гипертензия,

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

дислипидемия, абдоминальное ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) обычно сочетаются с СД2 и еще больше увеличивают риск развития ССЗ, который является максимальным у пациентов с СД2 и множественными кардиометаболическими факторами риска.[406–408] Важно отметить, что СД увеличивает риск смерти при ОКС, несмотря на современные методы лечения, что указывает на неблагоприятный прогноз у пациентов с СД2 при коронарной патологии и на необходимость проведения интенсивной терапии.[409]

Вопрос оценки дополнительного риска помимо традиционных факторов риска в клинической практике остается открытым. Практический подход заключается в том, что если один компонент идентифицирован, следует проводить системный поиск других.[410]

9.4.1. Специфические черты дислипидемии на фоне инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа

Диабетическая дислипидемия представляет собой сочетание нарушений содержания липидов и липопротеинов в плазме крови, которые взаимосвязаны на уровне метаболизма. Увеличение содержания крупных частиц ЛПОНП при СД2 запускает последовательность событий, приводящих к образованию атерогенных ремнантных частиц, мелких плотных ЛПНП и мелких плотных ЛПВП, богатых ТГ.[411] Эти компоненты не являются изолированными нарушениями, они тесно связаны друг с другом. Частицы и ЛПНП, и ЛПВП характеризуются вариабельностью изменений состава, что отражается на их функциях. Следует отметить, что у пациентов с СД2 также повышен уровень апоС-III.[412]

Рекомендации по лечению дислипидемий у лиц пожилого возраста (старше 65 лет)

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Терапия статинами рекомендуется пациентам пожилого возраста с АССЗ точно так же, как и пациентам более молодого возраста.[217]	I	A
Терапия статинами рекомендуется в качестве первичной профилактики, в зависимости от уровня риска, лицам пожилого возраста до 75 лет.[217]	I	A
Назначение статинов в качестве первичной профилактики лицам в возрасте старше 75 лет может целесообразным при наличии у них как минимум высокого риска.[217]	IIb	B
При наличии значимого нарушения функции почек и/или возможности лекарственных взаимодействий терапию статином рекомендуется начинать с низкой дозы с последующим ее увеличением до достижения целевого уровня ХС-ЛПНП на фоне лечения.	I	C

© ЕОК, 2019

АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.
[a]Класс рекомендаций.
[b]Уровень доказательности.

Высокая концентрация апоС-III препятствует клиренсу как ТГЛП, так и ремнантных частиц, в результате увеличивается время их циркуляции в кровотоке.[413,414] На самом деле нарушение катаболизма ТГЛП в большей мере способствует увеличению уровня ТГ в плазме крови, чем повышение скорости образования, что ведет к избытку ремнантных частиц. В совокупности ремнантные частицы ТГЛП, мелкие плотные ЛПНП и мелкие плотные ЛПВП составляют атерогенный липидный профиль, который также характеризуется увеличением концентрации апоВ в связи с повышенным содержанием частиц, в формировании которых он участвует. Важно, что ТГЛП, в том числе хиломикроны, ЛПОНП и их остатки, несут по одной молекуле апоВ, как и частицы ЛПНП. Таким образом, злокачественный характер диабетической дислипидемии не всегда удается выявить при проведении рутинного анализа липидов, поскольку уровень ХС-ЛПНП может оставаться в пределах нормы. В этом случае более информативным может быть определение уровня ХС-не-ЛПВП.[415] Повышенный уровень ТГ или сниженный уровень ХС-ЛПВП в условиях натощак или после приема пищи встречаются примерно у половины пациентов с СД2,[416,417] а также часто наблюдаются у пациентов с абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью или нарушением толерантности к глюкозе.[413]

В *табличном перечне 7* обобщены данные по дислипидемии при МС и СД2.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Табличный перечень 7 Сводные данные по дислипидемии при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа

Дислипидемия представляет собой сочетание нарушений содержания липидов и липопротеинов, в том числе повышенный уровень ТГ, апоВ и мелких плотных ЛПНП и сниженный уровень ХС-ЛПВП и апоА1 как натощак, так и после приема пищи.
ХС-не-ЛПВП и апоВ представляют собой надежные маркеры ТГЛП и ремнантных частиц и являются дополнительными мишенями терапии. У пациентов с высоким риском желательно достижение уровня ХС-не-ЛПВП < 2,6 ммоль/л (< 100 мг/дл) и апоВ < 80 мг/дл, а у пациентов с очень высоким риском — достижение уровня ХС-не-ЛПВП < 2,2 ммоль/л (< 85 мг/дл) и апоВ < 65 мг/дл. У пациентов с очень высоким риском при рецидивах АССЗ может рассматриваться целевой уровень ХС-не-ЛПВП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) и апоВ < 55 мг/дл.
Атерогенная дислипидемия является одним из значимых факторов риска развития ССЗ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и у лиц с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью или нарушением толерантности к глюкозе.

© ЕОК, 2019

Апо — аполипопротеин; АССЗ — атеросклеротическое ССЗ; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицерид; ТГЛП — богатый триглицеридами липопротеин.

9.4.2. Данные по гиполипидемической терапии

9.4.2.1. Холестерин липопротеинов низкой плотности. ХС-ЛПНП является основной мишенью гиполипидемической терапии у пациентов с СД. Результаты специальных исследований у пациентов с СД2, а также крупных исследований статинов с включением подгрупп пациентов с СД неизменно демонстрируют положительное влияние статинов на риск развития ССЗ у таких пациентов.[418] Терапия статинами снижает 5-летнюю частоту больших сердечно-сосудистых событий на 23 % на каждый 1 ммоль/л снижения уровня ХС-ЛПНП, независимо от начального уровня ХС-ЛПНП и других исходных характеристик, что подтверждено результатами метаанализа.[418] Метаанализ, проведенный СТТ, также подтвердил снижение относительного риска у пациентов с СД2, сопоставимое с таковым у пациентов, не страдающих СД. Однако, учитывая более высокий абсолютный риск, абсолютное преимущество будет больше, что выражается меньшим числом больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ). Таким образом, статины являются терапией первой линии, направленной на снижения уровня ХС-ЛПНП и уменьшения бремени ССЗ.[419]

Эзетимиб снижает уровень ХС-ЛПНП приблизительно на 24 %, а в сочетании со статинами уменьшает риск больших сосудистых событий.[33] Снижение относительного риска больших сосудистых событий пропорционально абсолютному снижению уровня ХС-ЛПНП, аналогично взаимосвязи, установленной для статинов. В подгруппе пациентов с СД в исследовании IMPROVE-IT, как и ожидалось, была выше частота больших сосудистых событий по сравнению с пациентами без СД (7-летняя частота по методу Каплана — Мейера: 46 % относительно 31 % в группе плацебо). Эзетимиб оказался особенно эффективным у пациентов с СД, при этом было отмечено снижение относительного риска на 15 % (95 % ДИ: 6–22 %) и снижение абсолютного риска на 5,5 %.[299]

Ингибиторы PCSK9 мАТ эволокумаб и алирокумаб снижали уровень ХС-ЛПНП приблизительно на 60 %, а при сочетании со статинами уменьшали риск больших сосудистых событий.[119] В исследовании FOURIER снижение относительного риска больших сосудистых событий было сопоставимым у пациентов с СД и без него. Однако, учитывая более высокий исходный риск у пациентов с СД, снижение абсолютного риска в целом было более выраженным у пациентов с СД (абсолютное снижение больших сосудистых событий в течение 3 лет на 2,7 %).[297] Следует отметить, что в группе эволокумаба был достигнут уровень ХС-ЛПНП 0,8 ммоль/л. Сходные положительные эффекты были также недавно продемонстрированы у пациентов с сахарным диабетом, перенесших ОКС, в исследовании ODYSSEY.[420]

Недавние исследования показали увеличение частоты СД у пациентов, принимавших статины.[247] Эти результаты наблюдений были получены в исследованиях с использованием метода менделевской рандомизации и в клинических исследованиях, однако при этом влияние

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

оказалось наибольшим у пациентов с исходно высоким риском СД (т. е. у пациентов с предиабетом). Эти результаты не должны влиять на назначение статинов у этих пациентов, поскольку общие положительные эффекты в отношении снижения риска ССЗ сохраняются и значительно перевешивают увеличение частоты СД. В РКИ сообщается, что ни эзетимиб, ни ингибиторы PCSK9 не увеличивают риск СД.[297]

9.4.2.2. Триглицериды и холестерин липопротеинов высокой плотности. Основным методом воздействия на атерогенную дислипидемию является изменение образа жизни, которое имеет разнообразные эффекты. Снижение массы тела в большинстве случаев является наиболее эффективной мерой, поскольку оказывает значительное влияние на уровни ТГ и ЛПВП в плазме крови, наряду с умеренным снижением уровней ОХС и ХС-ЛПНП. Аэробные упражнения умеренной и сильной интенсивности также связаны с улучшением липидного профиля плазмы крови за счет снижения уровня ТГ и повышения концентрации ХС-ЛПВП. Что касается рациона, помимо необходимости исключения транс-жиров, имеющиеся данные обосновывают сокращение потребления насыщенных жирных кислот и переход на ненасыщенные жирные кислоты, а также замену значительной части рафинированных крахмалистых продуктов и простых сахаров на продукты с высоким содержанием клетчатки, такие как фрукты, овощи и цельнозерновые злаки.[179]

Клинические преимущества, достигаемые при лечении по поводу высокого уровня ТГ и низкого уровня ХС-ЛПВП (часто наблюдаются при СД), все еще остаются предметом обсуждения, поскольку в исследованиях FIELD и ACCORD с включением когорт пациентов с СД2 ожидаемые эффекты лечения фенофибратом в отношении больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) не подтвердились.[306,307] Ретроспективный анализ результатов исследования FIELD показал, что фенофибрат снижал частоту развития ССЗ на 27 % у пациентов с повышенным уровнем ТГ (~2,3 ммоль/л [200 мг/дл]) и приводил к увеличению уровня ХС-ЛПВП (ЧБНЛ = 23).[416] Результаты исследования ACCORD подтвердили следующее: положительные эффекты при лечении фенофибратом в сочетании с симвастатином наблюдались у пациентов с уровнем ТГ в верхней трети нормального диапазона (~2,3 ммоль/л [200 мг/дл]) и с уровнем ХС-ЛПВП в нижней трети нормального диапазона (≤0,4 ммоль/л [≤34 мг/дл]), на долю которых приходилось 17 % всех участников исследования.[306]

Недавно в рамках последующего наблюдения за участниками исследования ACCORD-Lipid был выявлен положительный эффект лечения фенофибратом у лиц с исходной ГТГ и низким уровнем ХС-ЛПВП.[421] Эти данные были подтверждены результатами метаанализа исследований по изучению фибратов в профилактике ССЗ с участием 11 590 пациентов с СД2: фибраты значительно снижали риск развития нефатального ИМ (на 21 %), однако не влияли на общую смертность и риск смерти от коронарной патологии.[422] В исследованиях по изучению влияния фибратов на сердечно-сосудистые исходы снижение риска было прямо пропорционально степени снижения уровня ХС-не-ЛПВП.[50]

В целом, имеющиеся данные показывают, что пациенты с атерогенной дислипидемией на фоне сахарного диабета могут получить клинические преимущества от лечения, направленного на снижение уровня ТГ, в качестве дополнения к терапии статинами.[354] В продолжающемся исследовании PROMINENT изучается эффективность пемафибрата, нового селективного модулятора PPAR-α, в отношении снижения неблагоприятных исходов ССЗ примерно у 10 000 пациентов с атерогенной дислипидемией на фоне сахарного диабета, получающих терапию статинами.[317,423]

Имеются лишь ограниченные данные по влиянию добавления омега-3 жирных кислот к терапии статинами на развитие ССЗ у пациентов с высоким уровнем ТГ в плазме крови, принимающих статины. В исследовании REDUCE-IT изучали влияние этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты в дозе 2 г 2 р/сут на развитие ССЗ у 8179 пациентов с ГТГ из группы высокого риска, принимающих статины. При медиане 4,9 года было отмечено значимое ($p < 0,001$) снижение на 25 % частоты событий комбинированной первичной конечной точки, включающей смерть от ССЗ, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, реваскуляризацию коронарных артерий или нестабильную стенокардию, что соответствует абсолютному снижению на 4,8 %, однако это компенсировалось увеличением на 1 %

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

абсолютного риска госпитализации по поводу фибрилляции или трепетания предсердий.[194] В исследовании STRENGTH изучается влияние омега-3 жирных кислот при добавлении к терапии статинами у лиц с ГТГ и низким уровнем ХС-ЛПВП, имеющих высокий риск развития ССЗ. Исследование ASCEND — это рандомизированное исследование с факториальным дизайном 2 × 2 по изучению применения аспирина и добавок омега-3 жирных кислот в качестве первичной профилактики ССЗ у лиц с СД, независимо от наличия ГТГ. Среди 15 480 пациентов, рандомизированных на получение добавок омега-3 жирных кислот, при медиане наблюдения 7,4 года не было отмечено значимого эффекта относительно плацебо (HR 0,97, 95 % ДИ 0,87–1,08) в отношении серьезных сосудистых событий (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, транзиторная ишемическая атака [ТИА] или смерть от сосудистых причин).[329,424-426]

9.4.3. Сахарный диабет 1 типа

СД1 связан с высоким риском развития ССЗ, особенно у пациентов с микроальбуминурией и заболеванием почек.[427] Были получены убедительные свидетельства того, что гипергликемия усугубляет течение атеросклероза. Имеющиеся данные свидетельствуют о частом сочетании МС и СД1, что приводит к так называемому двойному сахарному диабету, увеличивая риск ССЗ.[428]

Липидный профиль у пациентов с СД1 и хорошим гликемическим контролем является «сверхнормальным» и характеризуется сниженным уровнем ТГ и ХС-ЛПНП при уровне ХС-ЛПВП в пределах верхней части нормального диапазона или даже несколько выше. Это объясняется подкожным введением инсулина, что способствует увеличению активности ЛПЛ в жировой ткани и скелетной мускулатуре и, как следствие, повышению метаболизма частиц ЛПОНП.[429] Однако в то же время присутствуют потенциально атерогенные изменения состава частиц ЛПВП и ЛПНП.

Имеются последовательные данные об эффективности статинов в профилактике ССЗ и снижении смертности от ССЗ у пациентов с СД при отсутствии какого-либо подтверждения половых различий.[430,431] Метаанализ с включением данных 18 686 пациентов с СД показал, что индуцированное статинами снижение уровня ХС-ЛПНП на каждый 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) приводило к снижению смертности по любой причине на 9 % и к снижению частоты больших сердечно-сосудистых событий на 21 %.[418] У пациентов с СД1 и СД2 наблюдались сходные положительные эффекты. У пациентов с сахарным диабетом, перенесших ОКС, интенсивная терапия статинами приводила к снижению смертности по любой причине и смертности от ССЗ, а также способствовала замедлению прогрессирования атеросклероза.[432]

9.4.4. Лечение дислипидемии у беременных женщин с сахарным диабетом

Имеется недостаточно данных относительно того, в каком возрасте следует начинать терапию статинами как при СД1, так и при СД2 с началом в молодом возрасте. В рамках общего подхода статины не показаны во время беременности,[433] и их не следует назначать пациенткам с СД1 и СД2, планирующим беременность. У пациентов с сахарным диабетом в возрасте до 30 лет, не имеющих признаков поражения сосудов и, в частности, микроальбуминурии, представляется целесообразным отложить терапию статинами до 30-летнего возраста. До указанного возраста вопрос о проведении терапии статинами должен рассматриваться в индивидуальном порядке, с учетом наличия микроальбуминурии, поражения органов мишеней и уровня ХС-ЛПНП.

Рекомендации по лечению дислипидемий при СД приведены в представленной ниже таблице.

Рекомендации по лечению дислипидемий при сахарном диабете

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
У пациентов с СД2 из группы очень высокого риска[c] рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного при целевом уровне ХС-ЛПНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл).[34,418,432]	I	A

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

У пациентов с СД2 из группы высокого риска[c] рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного при целевом уровне ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл).[418]	I	A
Статины рекомендуется назначать пациентам с СД1, имеющим высокий или очень высокий риск.[c,427]	I	A
Прежде чем назначать комбинированную терапию, следует рассмотреть возможность интенсификации терапии статинами.	IIa	C
Если целевой уровень не достигнут, следует рассмотреть вопрос о применении статина в комбинации с эзетимибом.[33,299]	IIa	B
Терапия статинами не рекомендуется пациенткам пременопаузального возраста с сахарным диабетом, которые планируют беременность или не используют надлежащие методы контрацепции.	III	C
Терапия статинами может назначаться пациенткам как с СД1, так и с СД2 в возрасте до 30 лет при наличии у них признаков поражения органов-мишеней и/или уровня ХС-ЛПНП > 2,5 ммоль/л лишь в том случае, если они не планируют беременность.	IIb	C

© ЕОК, 2019

ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; СД1 — сахарный диабет 1 типа; СД2 — сахарный диабет 2 типа.
[a]Класс рекомендаций. [b]Уровень доказательности.
[c]См. *таблицу 6*.

9.5. Пациенты с острым коронарным синдромом и пациенты, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство

У пациентов, недавно перенесших ОКС, повышен риск рецидивов сердечно-сосудистых событий. У этих пациентов лечение дислипидемии должно проводиться в рамках комплексной стратегии снижения общего риска, включающей изменение образа жизни, контроль факторов риска и применение кардиопротективных лекарственных препаратов. В идеале пациенты должны быть включены в программы кардиореабилитации для улучшения контроля липидного профиля[434] и увеличения общей выживаемости после перенесенного ОКС.[435] Несмотря на подтвержденные клинические преимущества снижения уровня ХС-ЛПНП у пациентов, перенесших ОКС,[436] достижение целевых значений ХС-ЛПНП в этой группе очень высокого риска остается недостаточным.[437]

9.5.1. Гиполипидемическая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом

Уровни ХС-ЛПНП имеют тенденцию к снижению в первые дни после развития ОКС, в связи с этим липидный профиль должен быть определен как можно скорее после госпитализации по поводу ОКС. При это состояние натощак необязательно, поскольку потребление пищи мало влияет на уровень ХС-ЛПНП.[100] Гиполипидемическую терапию следует назначать как можно раньше для увеличения приверженности пациента к лечению после выписки из больницы. Анализ уровня липидов следует повторно проводить через 4–6 недель после развития ОКС для оценки достижения целевых показателей лечения и наличия каких-либо проблем по безопасности. Схема лечения может быть соответствующим образом скорректирована.

9.5.1.1. Статины. Данные РКИ и метаанализов показывают, что рутинное раннее назначение высокоинтенсивной терапии статинами обеспечивает быстрое достижение стойких клинических преимуществ.[438–442] Мы рекомендуем назначать высокоинтенсивную терапию статинами всем пациентам с ОКС, ранее не получавшим статины, при отсутствии противопоказаний, независимо от начального уровня ХС-ЛПНП. Цель лечения заключается в снижении уровня ХС-ЛПНП на 50 % относительно исходного и достижении целевого уровня ХС-ЛПНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл). У пациентов с рецидивом событий в течение 2 лет на фоне терапии статинами в максимально переносимых дозах в качестве целевого уровня ХС-ЛПНП следует рассматривать < 1,0 ммоль/л (< 40 мг/дл). У пациентов, на момент госпитализации получающих терапию статинами низкой или умеренной интенсивности, должна быть увеличена ее интенсивность, кроме случаев, когда в анамнезе имеются четкие указания на непереносимость высокоинтенсивной терапии статинами. Целесообразность назначения менее интенсивной терапии статинами следует рассматривать у пациентов с высоким риском развития побочных эффектов, например у лиц пожилого возраста, у

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

пациентов с нарушением функции печени или почек или в случае возможного лекарственного взаимодействия с другими жизненно необходимыми сопутствующими препаратами.

Что касается сроков начала терапии статинами, недавно в рамках рандомизированного плацебо-контролируемого исследования SECURE-PCI (оценка эффективности статинов при проведении коронарных вмешательств) оценивался эффект применения нагрузочной дозы аторвастатина в периоперационном периоде (две нагрузочные дозы по 80 мг, за 24 ч и спустя 24 ч после планового чрескожного коронарного вмешательства [ЧКВ]) в отношении развития MACE в течение 30 дней у 4191 пациента, перенесшего ОКС и получившего плановое инвазивное лечение.[443] Все пациенты получали аторвастатин в дозе 40 мг/сут, начиная через 24 ч после приема второй нагрузочной дозы. Авторы не обнаружили значимого положительного эффекта лечения в общей исследуемой популяции. В ходе предварительно запланированного анализа было отмечено значимое снижение относительного риска MACE на 28 % у пациентов, которым проводили ЧКВ (65 % всех пациентов).
Еще больший положительный эффект (снижение относительного риска на 46 %) был отмечен при проведении ретроспективного анализа, включающего данные 865 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМСПST), которым была выполнена реперфузия методом первичного ЧКВ.[443] На основании имеющихся данных мы рекомендуем начинать высокоинтенсивную терапию статинами в течение первых 1–4 дней после госпитализации по поводу индексного случая ОКС.[438–442] Более того, следует рассматривать целесообразность предварительной высокоинтенсивной терапии статинами (или нагрузочной дозы у пациентов, уже принимающих статины) у пациентов с ОКС при плановом инвазивном лечении.443

9.5.1.2. Эзетимиб. В исследовании IMPROVE-IT добавление эзетимиба к терапии симвастатином обеспечивало дополнительный положительный эффект (снижение относительного риска на 6,4 % по комбинированной клинической конечной точке) у пациентов, перенесших ОКС.[33] Клиническое преимущество, связанное с добавлением эзетимиба, было сопоставимым между подгруппами пациентов,[299,444] а также приводило к снижению общей частоты сердечно-сосудистых событий,[445] частоты инсульта,[446] и повторных госпитализаций.[447] Пациенты с более высоким атеротромботическим риском (на основании оценки риска по шкале TIMI [тромболизис при инфаркте миокарда, Thrombolysis In Myocardial Infarction] с целью вторичной профилактики) получали наибольшую пользу от добавления эзетимиба.[448] В другом рандомизированном открытом исследовании с участием 1734 пациентов с ОКС добавление эзетимиба к терапии статинами умеренной интенсивности (питавастатин 2 мг) не приводило к улучшению исходов в целом, но обеспечивало снижение по комбинированной первичной конечной точке (смерть, ИМ, инсульт, нестабильная стенокардия и реваскуляризация, связанная с ишемией) в течение 3,9 года наблюдения у пациентов с повышенным всасыванием холестерина в кишечнике (на основании повышенного уровня ситостерола).[449] Однако этот результат требует дополнительного подтверждения.

9.5.1.3. Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9. В исследовании FOURIER с участием 27 564 пациентов с атеросклеротическим ССЗ добавление эволокумаба к терапии статинами (69 % высокоинтенсивная терапия) привело к снижению относительного риска комбинированной первичной конечной точки на 15 % в течение 2,2 года наблюдения. Сопоставимые результаты были получены в подгруппе пациентов с ИМ в анамнезе (81 % всех пациентов).[119,450] Субанализ данных исследования FOURIER показал, что у пациентов, у которых было достигнуто максимальное снижение уровня ХС-ЛПНП на фоне лечения ингибиторами PCSK9, также был минимизирован риск будущих MACE.[451] В исследовании ODYSSEY Outcomes с участием 18 924 пациентов, недавно перенесших ОКС (за 1–12 месяца до включения, медиана 2,6 месяца), добавление алирокумаба к терапии статинами (89 % высокоинтенсивная терапия) также привело к снижению относительного риска комбинированной первичной конечной точки на 15 % и было связано с относительным снижением смертности по любой причине на 15 % в течение 2,8 года наблюдения.[120] В этих двух крупных исследованиях о серьезных побочных эффектах или проблемах по безопасности не сообщалось. Еще предстоит определить оптимальные сроки начала лечения ингибиторами PCSK9 после ОКС и его влияние на клинические исходы. Что касается сроков начала терапии,

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

ретроспективные анализы результатов исследования FOURIER показали, что лучше всего начинать лечение в максимально ранние сроки после развития неблагоприятного события. В настоящее время в рамках исследования EVOPACS (эволокумаб для раннего снижения уровня холестерина ЛПНП у пациентов с острым коронарным синдромом) оценивается начало лечения ингибиторами PCSK9 в острой фазе ОКС.[452] На основании имеющихся данных мы рекомендуем начинать лечение ингибиторами PCSK9 у пациентов с ОКС, у которых не достигнуты соответствующие целевые уровни ХС-ЛПНП (см. *таблицу 7*) спустя 4–6 недель на фоне терапии статинами в максимально переносимой дозе в сочетании с эзетимибом. У пациентов с ОКС, у которых уровень ХС-ЛПНП не соответствует целевому еще до развития неблагоприятного события, несмотря на прием статина в максимально переносимой дозе в сочетании с эзетимибом, следует рассматривать возможность назначения ингибитора PCSK9 в ранние сроки после развития данного события (во время госпитализации по поводу ОКС при наличии такой возможности).

9.5.1.4. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. В одном исследовании (исследование, проведенное итальянской группой по изучению выживаемости после инфаркта миокарда [GISSI-P]) прием высокоочищенных омега-3 ПНЖК способствовал снижению смертности у пациентов, перенесших ИМ, но в последующих исследованиях с использованием современных подходов к медикаментозной вторичной профилактике влияния на клинические исходы отмечено не было. В недавнем метаанализе имеющихся данных РКИ не было отмечено снижения смертности, частоты ИМ или больших сосудистых событий на фоне приема омега-3 ПНЖК, в том числе в подгруппе пациентов с известным КА.[453] В связи с этим рутинное назначение омега-3 ПНЖК не рекомендуется.

9.5.1.5. Ингибиторы белка-переносчика эфиров холестерина. В 2007 году в крупном проспективном исследовании с применением ингибитора CETP торцетрапиба было продемонстрировано отсутствие какого-либо клинического преимущества более чем у 15 000 пациентов с высоким риском, и он даже был признан был потенциально вредным.[336] Исследования ингибиторов CETP дальцетрапиба (более чем у 30 000 пациентов, недавно перенесших ОКС[65]) и эвацетрапиба (более чем у 12 000 пациентов с высоким риском[63]) проводились в 2012 г. и 2017 г. соответственно. Ни в одном из них не удалось продемонстрировать какие-либо клинические преимущества применения ингибиторов CETP.[65] Совсем недавно в исследовании REVEAL оценивали применение анацетрапиба более чем у 30 000 пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов, и было отмечено снижение частоты MACE по сравнению с плацебо спустя 4 года при отсутствии каких-либо проблем по безопасности.[64] Тем не менее заявка на регистрацию этого лекарственного средства не подавалась.

9.5.2. Гиполипидемическая терапия у пациентов, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство

В метаанализе результатов 13 рандомизированных исследований с участием 3341 пациента, которому планировалось проведение ЧКВ, было показано, что предварительная терапия высокими дозами статинов (у пациентов, ранее не принимавших статины, 11 исследований) либо применение высокой нагрузочной дозы статинов обеспечивали снижение риска MACE (смерть, ИМ или реваскуляризация целевого сосуда) на 44 % в отношении как периоперационного ИМ, так и MACE через 30 дней.[454] Во всех исследованиях, кроме одного, ЧКВ выполнялось на фоне стабильной стенокардии или в плановом порядке при ОКС без подъем сегмента ST (ОКСБПST). В одном из исследований, включенном в метаанализ, было отмечено улучшение коронарного кровотока при проведении первичного ЧКВ для лечения ИМСПST.[455] Стандартная стратегия непродолжительной предварительной терапии высокими дозами статинов или применения высокой нагрузочной дозы статинов (на фоне уже применяемой терапии) до ЧКВ должна рассматриваться при плановом ЧКВ или ОКСБПST.[454,456,457]

Кроме того, было показано, что предварительная терапия статинами также эффективна в снижении риска контраст-индуцированного острого повреждения почек после коронарной

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

ангиографии или ЧКВ.[458]

Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов с ОКС и у пациентов, которым проводится ЧКВ, приведены ниже.

Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом из группы очень высокого риска

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Рекомендуется как можно раньше начинать или продолжать терапию высокими дозами статинов у всех пациентов с ОКС при отсутствии противопоказаний или четких указаний в анамнезе на непереносимость, независимо от начального уровня ХС-ЛПНП.[438,440,442]	I	A
Анализ липидного профиля следует повторно проводить через 4–6 недель после развития ОКС для определения того, было ли достигнуто снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного и целевой уровень ХС-ЛПНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл). Параллельно необходимо оценивать наличие каких-либо проблем по безопасности. Дозы статинов могут быть соответствующим образом скорректированы.	IIa	C
Если целевой уровень ХС-ЛПНП не достигнут спустя 4–6 недель на фоне терапии статином в максимально переносимой дозе, рекомендуется добавить к лечению эзетимиб.[33]	I	B
Если целевой уровень ХС-ЛПНП не достигнут спустя 4–6 недель на фоне терапии статином в максимально переносимой дозе в сочетании с эзетимибом, рекомендуется добавить к лечению ингибитор PCSK9.[119,120]	I	B
У пациентов с подтвержденной непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к применению статинов следует рассматривать возможность назначения эзетимиба.	IIa	C
У пациентов с ОКС, у которых уровень ХС-ЛПНП не соответствует целевому, несмотря на предшествующий прием статина в максимально переносимой дозе в сочетании с эзетимибом, следует рассматривать возможность назначения ингибитора PCSK9 в ранние сроки после развития данного события (во время госпитализации по поводу ОКС при наличии такой возможности).	IIa	C

© ЕОК, 2019

ОКС — острый коронарный синдром; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9.
[a]Класс рекомендаций.
[b]Уровень доказательности.

Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов с очень высоким риском, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Стандартная предварительная терапия высокими дозами статинов или применение высокой нагрузочной дозы статинов (на фоне постоянной терапии) должны рассматриваться у пациентов при проведении ЧКВ по поводу ОКС или при плановом ЧКВ.[443,454,456]	IIa	B

© ЕОК, 2019

ОКС — острый коронарный синдром; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.
[a]Класс рекомендаций.
[b]Уровень доказательности.

9.6. Инсульт

Инсульт имеет гетерогенную этиологию, включающую тромбоэмболию сосудов большого круга кровообращения (часто связанную с фибрилляцией предсердий, но также и из неизвестного источника [эмболический инсульт из неопределенного источника]), атеросклероз и тромбоэмболию сонной артерии и проксимального отдела аорты, ССЗ, связанное с поражением мелких сосудов, и внутричерепное кровоизлияние (в том числе внутримозговое и субарахноидальное кровоизлияние). Дислипидемия может играть важную роль в патогенезе инсульта в зависимости от его этиологии. Взаимосвязь между наличием дислипидемии и развитием атеротромботических событий, включающих ишемический инсульт и ТИА, достоверно установлена, в то время как связь дислипидемии с другими типами инсульта

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

неоднозначна. Несмотря на это, сопутствующий контроль других этиологических факторов, таких как артериальная гипертензия, имеет первостепенное значение.

У пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА, повышен риск не только рецидива цереброваскулярных событий, но также и других больших сердечно-сосудистых событий, в том числе ИМ. Терапия статинами в рамках вторичной профилактики способствует снижению риска рецидива инсульта (на 12 % на каждый ммоль/л снижения уровня холестерина ЛПНП), ИМ и смерти от сосудистых причин.[459,460] По результатам анализа объединенных данных, предварительная терапия статинами при развитии ТИА связана со снижением риска раннего рецидива инсульта у пациентов со стенозом сонной артерии, что обосновывает целесообразность как можно более раннего назначения статинов после развития инсульта.[460–462] Терапия статинами может привести к небольшому увеличению риска геморрагического инсульта, однако точных доказательств этого риска не имеется.[34,36,251,252]

Рекомендации по гиполипидемической терапии для профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ишемических инсульт

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Пациенты, перенесшие ишемический инсульт или ТИА, имеют очень высокий риск АССЗ, в особенности рецидива ишемического инсульта, в связи этим рекомендуется назначать им интенсивную терапию, направленную на снижение уровня ХС-ЛПНП.[459,460]	I	A

© ЕОК, 2019

АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТИА — транзиторная ишемическая атака.
[a]Класс рекомендаций.
[b]Уровень доказательности.

9.7. Сердечная недостаточность и пороки сердца

9.7.1. Профилактика сердечной недостаточности у пациентов ишемической болезнью сердца

Снижение уровня холестерина при терапии статинами приводит к снижению частоты развития СН у пациентов с КА (стабильная ИБС или ОКС в анамнезе) без предшествующей СН. Это было последовательно продемонстрировано в РКИ, в рамках которых сравнивали терапию с применением статинов или без них[463,464] а также более и менее интенсивные режимы терапии статинами.[465–468] Результаты крупномасштабного метаанализа данных РКИ по оценке применения статинов для первичной и вторичной профилактики показали умеренное (10 %) снижение числа первых госпитализаций по поводу нефатальной СН на фоне терапии статинами, при этом не было выявлено влияния на смертность от СН в течение ограниченного периода РКИ.[469] Нет доказательств того, что статины способны предотвращать развитие СН неишемической этиологии.

9.7.2. Хроническая сердечная недостаточность

В двух крупных РКИ[466,470] (главным образом с участием пациентов с систолической СН), а также в ходе метаанализа результатов 24 РКИ не было обнаружено преимущества терапии статинами в отношении смерти от ССЗ и инсульта.[471] При объединенном анализе результатов исследований CORONA (международное контролируемое исследование применения розувастатина при сердечной недостаточности) и GISSI-HF было отмечено снижение числа госпитализаций по поводу СН,[218,471] а также небольшое снижение частоты ИМ.[472] На основании имеющихся данных рутинное назначение статинов пациентам с СН при отсутствии других показаний к их применению (например, КА) не рекомендуется. Поскольку нет никаких доказательств причинения вреда здоровью пациентов с СН, начавших принимать статины, нет и необходимости в отмене статинов у пациентов, которые уже их принимают.

Не имеется данных, подтверждающих положительное влияние ингибирования PCSK9 у пациентов с хронической СН. В недавних исследованиях клинических исходов (FOURIER[119] и ODYSSEY Outcomes,[120]) ингибирование PCSK9 у пациентов с атеросклеротическим ССЗ или после перенесенного ОКС не снижало риск госпитализаций по поводу СН. В исследовании

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

BIOSTAT-CHF (исследование с использованием системного биологического подхода для оптимизации лечения хронической сердечной недостаточности) у 2174 пациентов с прогрессированием СН в рамках многофакторного анализа была выявлена положительная связь между уровнем PCSK9 и риском смерти, а также суммарным показателем смерти и внеплановой госпитализации по поводу СН.[473] Аналогичным образом, была установлена отрицательная связь между уровнем Р-ЛПНП и смертностью. Это свидетельствует о наличии возможной взаимосвязи между осью PCSK9 — Р-ЛПНП и исходами у пациентов с СН, что требует дальнейшего изучения.[473,474]

Прием омега-3 ПНЖК в дозе 1 г 1 р/сут может принести лишь небольшую пользу пациентам с хронической СН, о чем свидетельствует достоверное снижение относительного риска смертности на 9 % в РКИ GISSI-HF.[475]

9.7.3. Пороки сердца

Аортальный стеноз увеличивает риск сердечно-сосудистых событий и смерти от ССЗ и часто сочетается с АССЗ. В генетическом исследовании с использованием метода менделевской рандомизации высокие уровни ХС-ЛПНП[476] и Лп(а)[477] в течение жизни были связаны с развитием стеноза и кальциноза аортального клапана. Результаты наблюдательных исследований свидетельствуют о возможном благоприятном влиянии интенсивного снижения уровня липидов на замедление прогрессирования стеноза нативного аортального клапана.[478] Тем не менее это не было подтверждено в РКИ[266,479–481] или в метаанализах наблюдательных и рандомизированных исследований.[482,483] В трех небольших исследованиях[479–481] и одном крупном рандомизированном исследовании (SEAS с участием 1873 пациентов, принимавших симвастатин в дозе 40 мг в сочетании с эзетимибом в дозе 10 мг или плацебо)[266] не было отмечено замедления клинического прогрессирования аортального стеноза у пациентов со стенозом нативного аортального клапана легкой и средней степени. По результатам ретроспективного анализа данных исследования SEAS, эффективность гиполипидемической терапии в отношении замедления прогрессирования аортального стеноза была выше при исходно более высоких уровнях ХС-ЛПНП и более низкой максимальной скорости аортального кровотока (т. е. исходно наличие стеноза более легкой степени).[484] Аналогично, в ретроспективном анализе трех РКИ с участием пациентов без исходного аортального стеноза (исследования TNT [терапия до достижения новых целевых значений], IDEAL [нарастающее уменьшение частоты конечных точек путем агрессивного снижения уровня липидов] и SPARCL [профилактика инсульта посредством агрессивного снижения уровня холестерина]) не было выявлено какого-либо влияния терапии статинами в высоких дозах по сравнению с обычной дозой на частоту развития аортального стеноза.[485] В небольшом наблюдательном исследовании терапия статинами у пациентов, которым было выполнено транскатетерное протезирование аортального клапана, способствовала улучшению исходов.[486]

Склероз аортального клапана (кальциноз створок аортального клапана без значительного трансклапанного градиента давления) связан с повышенным риском развития КА даже при отсутствии других факторов риска. Эффект статинов в отношении замедления прогрессирования аортального порока сердца и КА у таких пациентов требует дальнейшего изучения.[487]

Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов с СН и пороками сердца представлены ниже.

Рекомендации по лечению дислипидемий при хронической сердечной недостаточности или пороках сердца

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Назначение гиполипидемической терапии пациентам с СН при отсутствии других показаний не рекомендуется.[466,470]	III	A
Назначение гиполипидемической терапии пациентам с аортальным стенозом без КА с целью замедления прогрессирования аортального стеноза при отсутствии других показаний не рекомендуется.[266,479–481]	III	A

КА — коронарный атеросклероз; СН — сердечная недостаточность.

© ЕОК, 2019

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

[a]Класс рекомендаций.
[b]Уровень доказательности.

9.8. Хроническая болезнь почек

ХБП определяется как изменения структуры или функции почек, присутствующие в течение 3 и более месяцев и влияющие на здоровье. ХБП классифицируется в зависимости от причины, категории СКФ и категории альбуминурии.[488] У взрослых снижение СКФ связано с повышенным риском ССЗ, независимо от других факторов ССР.[489–492] Существует повышенный риск как атеросклеротического поражения сосудов, так и структурного заболевания сердца.[492] Среди пациентов с ХБП и установленным ССЗ гораздо выше уровень смертности по сравнению с пациентами с ССЗ и нормальной функцией почек.[493] Поэтому пациентов с ХБП следует относить к группе высокого (стадия 3) или очень высокого (стадии 4–5 или диализ) риска развития АССЗ. Для таких пациентов нет необходимости использовать модели оценки риска.

9.8.1. Липидный профиль при хронической болезни почек

Начальные стадии ХБП характеризуются повышением уровня ТГ и снижением уровня ХС-ЛПВП. Среди подклассов ЛПНП наблюдается тенденция к увеличению мелких плотных частиц ЛНП. Исследования показывают, что почки играют важную роль в катаболизме Лп(а), и при болезни почек происходит увеличение уровня Лп(а). Такие приобретенные нарушения могут исчезать после трансплантации почек или ремиссии нефропатии.

9.8.2. Доказательства снижения риска на фоне терапии статинами у пациентов с хронической болезнью почек

В исследовании 4D (немецкое исследование у пациентов с сахарным диабетом, находящихся на диализе) с участием 1200 пациентов с сахарным диабетом, находящихся на гемодиализе, аторвастатин не оказывал значимого влияния на риск развития ССЗ.[220] Схожие результаты были получены в исследовании AURORA (исследование по оценке применения розувастатина у пациентов, находящихся на регулярном гемодиализе: оценка выживаемости и сердечно-сосудистых событий) с участием 2776 пациентов, находящихся на гемодиализе.[221]

В исследовании SHARP[222] комбинированная терапия симвастатином и эзетимибом снижала риск больших атеросклеротических событий (коронарная смерть, ИМ, негеморрагический инсульт или любая реваскуляризация) по сравнению с плацебо у лиц с ХБП 3А–5 стадии. Исследование не обладало достаточной мощностью для того, чтобы по отдельности оценить эффекты в отношении первичной конечной точки у пациентов, находящихся и не находящихся на диализе. Несмотря на то, что терапия статинами явно эффективна при ХБП легкой и умеренной степени, после публикации результатов исследований 4D, AURORA и SHARP осталось существенное разногласие в отношении эффективности терапии статинами при более поздних стадиях ХБП, особенно у пациентов, находящихся на диализе. Исследователи CTT объединили данные трех исследований при ХБП с результатами других исследований из существующей базы данных, внеся поправки на меньшее снижение уровня ХС-ЛПНП, достигнутое у пациентов на более поздних стадиях ХБП, а также на различия в определениях конечных точек между исследованиями с участием диализных пациентов. Они обнаружили, что даже после поправки наблюдалась тенденция к меньшему относительному снижению риска больших атеросклеротических событий на каждый ммоль/л снижения уровня ХС-ЛПНП по мере снижения расчетной СКФ (рСКФ) (при весьма незначительных доказательствах положительного эффекта у диализных пациентов).[214] Такое уменьшение снижения относительного риска по мере снижения рСКФ означает, что по крайней мере у недиализных пациентов для достижения аналогичного преимущества требуются более интенсивные режимы снижения уровня ЛПНП.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

9.8.3. Безопасность гиполипидемической терапии у пациентов с хронической болезнью почек

Вопросы безопасности и коррекции дозы имеют важное значение для пациентов с ХБП (3–5 стадии), поскольку нежелательные явления чаще всего носят дозозависимый характер и обусловлены повышением концентрации лекарственных средств в крови. Было высказано мнение, что предпочтение следует отдавать режимам и дозам, эффективность которых была доказана в РКИ именно с участием таких пациентов.[494] Однако метаанализ, проведенный CTT, прямо указывает, что необходимо добиваться максимально возможного абсолютного снижения уровня ХС-ЛПНП безопасным способом (как и у пациентов без ХБП). Несмотря на то что в исследованиях 4D, AURORA или SHARP не было выявлено специфических проблем по безопасности, статины, метаболизируемые CYP3A4, могут вызывать побочные эффекты, обусловленные лекарственными взаимодействиями, поэтому необходимо проявлять осторожность.

На основе имеющихся данных по лечению дислипидемии у пациентов с ХБП организация по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек (KDIGO) разработала обновленные клинические рекомендации по лечению дислипидемии при ХБП.[494] Рекомендации ниже приводятся в соответствии с этим документов, но с акцентом на пациентов с высоким и очень высоким риском развития ССЗ.

Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов с хронической болезнью почек умеренной и тяжелой степени (3–5 стадии согласно Инициативе по улучшению качества исходов заболеваний почек)

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Пациентов с ХБП 3–5 стадии согласно Инициативе по улучшению качества исходов заболеваний почек[c] следует относить к группе высокого или очень высокого риска развития АССЗ.[489–493]	I	A
Пациентам с ХБП 3–5 стадии, не требующей диализа, рекомендуется назначать статины или комбинацию статин/эзетимиб.[214,222,495,496]	I	A
У пациентов, уже принимающих статины, эзетимиб или комбинацию статин/эзетимиб на момент начала диализа, следует рассмотреть возможность продолжения применения этих лекарственных средств, особенно при наличии АССЗ.	IIa	C
У пациентов с ХБП, требующей диализа, и без АССЗ назначение терапии статинами не рекомендуется.[220,221]	III	A

© ЕОК, 2019

АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; ХБП — хроническая болезнь почек; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.
[a]Класс рекомендаций.
[b]Уровень доказательности.
[c]Определяется как рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 при двух измерениях с интервалом более 3 месяцев.

9.9. Трансплантация

Дислипидемия весьма часто встречается у пациентов, которым была выполнена трансплантация сердца, легкого, печени, почки или аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, что предрасполагает к повышенному риску АССЗ и артериопатии трансплантата.[497–501] У пациентов с ХБП, которым выполняется трансплантация почки, риск развития АССЗ может определяться, по крайней мере отчасти, повышенным риском вследствие наличия ХБП как таковой.

Режимы иммуносупрессивной терапии могут оказывать неблагоприятное влияние на липидный обмен, вызывая увеличение уровня ОХС, ЛПОНП и ТГ, а также размера и плотности частиц ЛПНП. Эти эффекты могут отличаться для разных иммуносупрессивных лекарственных средств.[497,498,502,506]

Тактика лечения дислипидемии у пациентов, перенесших трансплантацию, аналогична рекомендуемой для пациентов с высоким и очень высоким риском АССЗ, однако более пристальное внимание требуется уделять причинам нарушения липидного обмена и возможным побочным эффектам вследствие лекарственных взаимодействий (см. ниже рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов, перенесших трансплантацию

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

солидного органа).

Клиническая эффективности статинов у пациентов, перенесших трансплантацию почки, не установлена из-за отсутствия рандомизированных исследований в этой популяции. В систематический обзор преимуществ и рисков применения статинов у пациентов с функционирующим почечным трансплантатом были включены данные 3465 пациентов, не страдающих ИБС, из 22 исследований. Несмотря на то, что авторы пришли к выводу, что статины могут снижать частоту сердечно-сосудистых событий, они также отметили необходимость проведения дополнительных исследований.[253] Тем не менее может быть целесообразным экстраполировать на пациентов с функционирующим почечным трансплантатом, имеющих повышенный риск развития ССЗ, убедительные доказательства преимущества терапии статинами без каких-либо проблем по безопасности, полученные у пациентов с умеренным снижением СКФ.[214]

Следует также учитывать вероятность лекарственных взаимодействий, особенно с циклоспорином, который метаболизируется CYP3A4, что может приводить к увеличению системной экспозиции статинов и риска развития миопатии. Циклоспорин увеличивает концентрацию всех статинов в крови.

Флувастатин, правастатин, питавастатин и розувастатин метаболизируются другими изоферментами CYP, и поэтому риск развития лекарственного взаимодействия ниже.[507]

В метаболизме такролимуса также участвует CYP3A4, однако он в меньшей степени подвержен вредному лекарственному взаимодействию со статинами, чем циклоспорин. По возможности следует избегать назначения других лекарственных средств, влияющих на активность CYP3A4, или же применять их с особой осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы кальциневрина и статины.

Для перенесших трансплантацию пациентов с дислипидемией эзетимиб можно рассматривать как альтернативу в случае непереносимости статинов или же можно добавлять к максимально переносимой дозе статина.[507–509] В связи с отсутствием данных по результатам лечения этим препаратом, его следует применять в качестве второй линии терапии. Циклоспорин способен в 2–12 раз увеличивать концентрацию эзетимиба.

Следует с осторожностью применять фибраты, так как они могут снижать концентрацию циклоспорина и способны вызывать миопатии. Необходимо крайне осторожно подходить к назначению фибрата в комбинации со статином. Холестирамин неэффективен в качестве монотерапии у пациентов, перенесших трансплантацию сердца. Кроме того, он способен снижать всасывание иммунодепрессантов, что можно свести к минимуму при их раздельном назначении.

Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов, перенесших трансплантацию солидного органа

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
У пациентов, перенесших трансплантацию, статины следует рассматривать в качестве первой линии терапии. Лечение следует начинать с низких доз с постепенным повышением дозы и с постоянным контролем возможных лекарственных взаимодействий, особенно у пациентов, получающих циклоспорин.[507]	IIa	B
У пациентов с непереносимостью статинов или при наличии значимой дислипидемии, несмотря на прием статинов в максимально переносимых дозах, целесообразно рассмотреть назначение эзетимиба в качестве альтернативы или дополнительной терапии.	IIb	C

[a]Класс рекомендаций.
[b]Уровень доказательности.

© ЕОК, 2019

9.10. Заболевания периферических артерий

ЗПА затрагивают сосуды всех локализаций, в том числе сонные, позвоночные, брыжеечные, почечные артерии, артерии нижних и верхних конечностей. Аорта также часто включается в определение этого термина.[510] ЗПА являются частым проявлением атеросклероза. У пациентов с данной патологией повышен риск развития коронарных событий, при этом ЗПА представляют собой независимый фактор риска развития ИМ и смерти от ССЗ.[510,511] Пациенты с ЗПА относятся к группе очень высокого риска, и тактика их ведения должна соответствовать

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

рекомендациям, приведенным в таблице *7*. Повышенный ССР стал основанием для включения ЗПА в категорию «эквиваленты риска ССЗ», поэтому при их наличии необходима вторичная профилактика (см. ниже *Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов с заболеваниями периферических артерий [в том числе с поражением сонных артерий]*). В то же время, несмотря на высокий риск развития ССЗ и смерти от ССЗ, пациенты с ЗПА зачастую получают неадекватное лечение по сравнению с пациентами с КА.[511]

9.10.1. Атеросклероз артерий нижних конечностей

Низкое значение ЛПИ (< 0,90) является диагностическим критерием атеросклероза нижних конечностей (АНК). И низкое (0,90), и высокое значение (1,40, связано с уплотнением артерий) ЛПИ является предиктором развития ССЗ и смерти от ССЗ. Снижение уровня ХС-ЛПНП уменьшает риск ишемических сердечно-сосудистых событий и прогрессирования перемежающейся хромоты, при этом также увеличивается дистанция безболевой ходьбы. Что касается сердечных событий, систематический обзор результатов 18 исследований с участием 10 000 пациентов с уровнем холестерина в пределах от нормального до повышенного показал, что гиполипидемическая терапия у пациентов, страдающих атеросклерозом артерий нижних конечностей, приводила к снижению общей частоты сердечно-сосудистых событий на 20 %, что сопровождалось незначимым снижением смертности по любой причине на 14 %.[512] В исследовании защиты сердца (Heart Protection Study) на фоне терапии статинами было отмечено снижение потребности в процедурах коронарной реваскуляризации на 16 %.[513]

Было показано, что, наряду со статинами, ингибиторы PSCK9 также снижают частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с ЗПА. По результатам предварительно запланированного анализа в подгруппах в рамках исследования FOURIER, эволокумаб обеспечивал значимое снижение частоты событий первичной конечной точки у пациентов с ЗПА.[514] При наличии ЗПА было отмечено большее снижение абсолютного риска по первичной конечной точке (3,5 % при наличии ЗПА и 1,6 % при отсутствии ЗПА). Эволокумаб также снижал риск больших неблагоприятных событий со стороны конечности на 42 %, при этом сходные эффекты наблюдались как при наличии, так и при отсутствии в установленного ЗПА. В исследовании FIELD фенофибрат снижал риск ампутаций, в особенности малых ампутации при отсутствии установленного поражения крупных сосудов, вероятно, через нелипидные механизмы.[515]

9.10.2. Поражение сонных артерий

Несмотря на то, что в настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования по оценке влияния гиполипидемической терапии на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий, не имеющих в анамнезе ССЗ, в многочисленных исследованиях гиполипидемическая терапия снижала частоту инсульта. По результатам метаанализа результатов РКИ, включавших >90 000 пациентов, терапия статинами снижала частоту всех инсультов на 21 % в разных популяциях пациентов. Данный эффект в значительной мере зависел от степени снижения уровня ХС-ЛПНП.[460]

9.10.3. Поражение сосудов сетчатки

Атеросклеротические изменения сосудов сетчатки связаны с уровнем ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ и апоВ, а также с КА.[516] Фенофибрат замедляет прогрессирование диабетической ретинопатии.[517,518]

9.10.4. Вторичная профилактика у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты

Аневризма брюшного отдела аорты представляет собой состояние из категории эквивалентов риска развития КА и связана с возрастом, мужским полом, наличием в анамнезе АССЗ, курения, артериальной гипертензии и дислипидемии.[519] Напротив, у пациентов с СД отмечен пониженный риск.

В настоящее время отсутствуют клинические исследования по оценке снижения ССР на фоне гиполипидемической терапии у пациентов с наличием данной патологии. В

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

систематических обзорах,[520] главным образом основанных на данных ретроспективных нерандомизированных исследований, было показано, что на настоящий момент имеются лишь неубедительные доказательства, что терапия статинами снижает частоту периоперационных сердечно-сосудистых осложнений и смертность. В РКИ по сравнению аторвастатина в дозе 20 мг и плацебо было отмечено значимое снижение по комбинированной конечной точке, включающей сердечную смерть, ИМ, инсульт и нестабильную стенокардию, у 100 пациентов, которым выполнялись внесердечные сосудистые вмешательства, в том числе протезирование абдоминального отдела аорты.[521] В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 497 пациентов, которым были выполнены сосудистые операции, периоперационная терапия флувастатином (80 мг/сут) способствовала уменьшению частоты сердечных осложнений, развивающихся в послеоперационном периоде.[522]

9.10.5. Атеросклероз почечных артерий

Гиполипидемическая терапия у пациентов с атеросклерозом почечных артерий не изучалась в РКИ. Тем не менее недавнее нерандомизированное популяционное исследование показало, что у лиц старше 65 лет с атеросклерозом почечных артерий такая терапия может обеспечивать кардиоренальные преимущества. Риск больших кардиоренальных событий, входящих в состав комбинированной конечной точки (ИМ, инсульт, СН, острая почечная недостаточность, диализ и смерть), был достоверно ниже на фоне приема статинов.[523]

Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов с заболеваниями периферических артерий (в том числе с поражением сонных артерий)

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
У пациентов с ЗПА с целью снижения риска ССЗ рекомендуется проведение гиполипидемической терапии, в том числе прием максимально переносимой дозы статина и комбинация с эзетимибом или с ингибитором PCSK9 при наличии показаний.[512,524]	I	A

© ЕОК, 2019

ССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ЗПА — заболевания периферических артерий; PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9.
[a]Класс рекомендаций.
[b]Уровень доказательности.

9.11. Другие особые группы пациентов с высоким риском развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания

В целом, эффекты снижения уровня ХС-ЛПНП определяются абсолютным риском развития ССЗ и достигнутым снижением уровня ХС-ЛПНП, поэтому важно выявлять и лечить всех пациентов с повышенным риском развития ССЗ. Выделено несколько конкретных групп пациентов, у которых основное заболевание сопряжено с таким повышенным риском, и, кроме того, у которых стандартные методы лечения могут сами вызвать дислипидемию, способствующую риску развития ССЗ. К ним относятся: (1) пациенты с хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием; (2) пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ); и (3) пациенты с тяжелым психическим заболеванием. Принципы лечения в этих группах пациентов одинаковые, но в процессе лечения может потребоваться рассмотреть конкретные проблемы, связанные с индивидуальным типом дислипидемии и лекарственной безопасностью. Более подробная информация представлена в *Дополнительных данных*.

10. Воспаление

Последние достижения в области фундаментальной науки показали важнейшую роль хронического воспаления низкой интенсивности на всех стадиях атеросклероза — от возникновения и прогрессирования атеросклеротического процесса до, в конечном итоге, разрыва бляшки и последующих тромботических осложнений атеросклероза. Клеточные и молекулярные взаимодействия, вовлеченные в процесс атерогенеза, принципиально не отличаются от таковых при хронических воспалительных/фибропролиферативных заболеваниях, например ревматоидном артрите (РА), гломерулосклерозе или

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

пневмосклерозе.[525] Практически все типы клеток, участвующих в иммуновоспалительном процессе (макрофаги, Т- и В-лимфоциты), а также многие про- и противовоспалительные цитокины и хемокины были обнаружены в зонах атеросклеротического поражения.[526]

Интересно отметить, что накопление холестерина в клетках запускает воспалительную реакцию и приводит к продукции медиаторов воспаления, таких как интерлейкин (ИЛ)-1β. В многочисленных исследованиях на животных с использованием нокаутных моделей было показано, что воспаление и иммунная система играют решающую роль в процессе атерогенеза.[527]

При воспалительных процессах было идентифицировано большое количество белков острой фазы, а в нескольких клинических исследованиях сообщалось, что С-реактивный белок[528] является наиболее важным сывороточным маркером воспаления, даже несмотря на свою низкую специфичность в отношении какого-либо конкретного воспалительного процесса, в том числе атеросклероза. Был разработан высокочувствительный диагностический тест на С-реактивный белок для определения очень низких уровней этого белка, который, следовательно, позволяет более точно и достоверно оценивать хроническое воспаление по сравнению со стандартным тестом.[529] Этот диагностический метод отличается только диапазоном уровней С-реактивного белка, которые можно определить с его помощью. В нескольких исследованиях было обнаружено, что повышенный уровень С-реактивного белка в крови по данным высокочувствительного метода связан с повышенным риском развития ССЗ, и поэтому его можно использовать для прогнозирования клинических исходов, независимо от уровня холестерина.[530,531] В других исследованиях не удалось установить какую-либо взаимосвязь между хроническим воспалением низкой интенсивности, определенным по уровню С-реактивного белка, и повышенным риском ССЗ.[532–535] Наконец, генетические исследования на крупных популяционных когортах не подтвердили, что при постоянно повышенном уровне С-реактивного белка, определенном высокочувствительным методом, увеличивается риск развития атеросклеротических событий.[536] Тем не менее в некоторых рекомендациях данный показатель добавлен к традиционным факторам риска в целях получения прогностической информации, в особенности у пациентов с промежуточным риском.[537,538]

Было показано, что статины снижают секрецию С-реактивного белка гепатоцитами.[539] В сериях клинических исследований и ретроспективных анализов было обнаружено, что благоприятные результаты при терапии статинами обусловлены как снижением уровня холестерина, так и уменьшением воспаления.[540–544] В исследовании JUPITER (обоснование применения статинов для профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина)[542] было показано, что терапия статинами с целью первичной профилактики у лиц с постоянно повышенным уровнем С-реактивного белка (> 2 мг/л) привела к существенному снижению частоты ССЗ.[545] Следует отметить, что другие гиполипидемические препараты, такие как эзетимиб, а в последнее время и мАТ к PCSK9, не влияют на уровень С-реактивного белка, определенный высокочувствительным методом,[546,547] но при этом обеспечивают дополнительное существенное снижение частоты ССЗ при добавлении к терапии статинами.

Специфическая противовоспалительная терапия изучалась в рамках исследования CANTOS (исследование противовоспалительного действия канакинумаба при тромбозе).[548] У пациентов с перенесенным ИМ и постоянно повышенным уровнем С-реактивного белка, определенным высокочувствительным методом, получавших оптимальное медикаментозное лечение, в том числе статины, мАТ к ИЛ-1b канакинумаб дозозависимым образом понижало уровень данного маркера воспаления и достоверно снижало частоту рецидивов сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо, независимо от степени снижения уровня липидов. Неудивительно, что было отмечено незначительное увеличение риска тяжелых и смертельных инфекций, связанных с применением канакинумаба. Это исследование было первым, которое показало положительную связь между уровнем С-реактивного белка, определенным высокочувствительным методом, и риском сердечно-сосудистых событий: более низкие достигнутые значения уровня С-реактивного белка напрямую коррелировали с более низким риском будущих ССЗ.[548] Тем не менее FDA отклонило заявку на регистрацию канакинумаба в качестве лекарственного средства для снижения ССР, основанную на данных исследования

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

CANTOS. Поскольку лечение канакинумабом не изучалось в сравнении с применением мАТ к PCSK9 и/или эзетимиба в сочетании с терапией статинами, по-прежнему остается вопрос по поводу остаточного риска для пациентов с повышенным уровнем С-реактивного белка, несмотря на достижение очень низких (ниже целевых) значений уровня ХС-ЛПНП, а также относительно пользы от лечения анти-ИЛ-1β или другими противовоспалительными препаратами для пациентов с очень низким уровнем ХС-ЛПНП. Кроме того, для всех рекомендованных на данный момент гиполипидемических препаратов, включая мАТ к PCSK9, продемонстрированы положительные эффекты в отношении состава атеросклеротических бляшек, а также регрессии их объема. В отношении противовоспалительной терапии данные подобного рода все еще отсутствуют. Другой режим противовоспалительной терапии с применением метотрексата оценивался в исследовании CIRT (исследование уменьшения воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях).[549] 7000 пациентов со стабильным КА были распределены на получение метотрексата в очень низкой дозе (10 мг еженедельно) — надежный режим противовоспалительной терапии, снижающий уровни фактора некроза опухоли (ФНО), ИЛ-6 и С-реактивного белка и широко применяемый при лечении РА, — или плацебо. Данное исследование было преждевременно прекращено по причине нецелесообразности. Следует отметить, что этот режим терапии с применением метотрексата не влиял на уровень ИЛ-6 или С-реактивного белка в крови в данной популяции пациентов, что может объяснить нейтральные результаты данного исследования.[550] На основе текущего уровня доказательств дальнейшие рекомендации по применению противовоспалительных препаратов не могут быть представлены.[551]

11. Контроль уровня липидов и ферментов у пациентов, получающих гиполипидемическую терапию

Достоверные данные относительно того, какие лабораторные исследования следует выполнять для контроля уровня липидов у пациентов, получающих гиполипидемическую терапию, ограничены. Аналогичным образом ситуация обстоит с лабораторными исследованиями для оценки токсичности, такими как анализ на АЛТ и КК. Рекомендации основываются на соглашениях экспертов, а не на данных клинических исследований.

Ответ на лечение можно оценивать через 6–8 недель после начала терапии, однако результаты изменения образа жизни могут стать заметными значительно позже. Стандартная практика последующего мониторинга предполагает проведение обследования через 6–12 месяцев, но выбор таких сроков является произвольным. Минимальный объем обследования должен включать определение уровня ХС-ЛПНП, но наиболее оптимальным для выбора дальнейшей тактики лечения будет определение полного липидного профиля, в том числе ХС-ЛПВП и ТГ. Следует также определять уровень ХС-не-ЛПВП или апоВ и использовать его в качестве дополнительного целевого показателя лечения. Отдельный вопрос касается влияния регулярного мониторинга уровня липидов на повышение приверженности пациентов к изменениям образа жизни или к назначенному режиму терапии, что, как было подтверждено в ряде исследований, оказывает положительное влияние на состояние их здоровья. Остается неясным, только ли процесс мониторинга имеет решающее значение в этом вопросе, или все же необходимым является сочетание информирования пациентов, регулярных контактов с врачом и оценки уровня приверженности.

В случае проведения медикаментозной гиполипидемической терапии рекомендуется регулярно проводить анализы крови для оценки безопасности, в том числе анализ на АЛТ и КК перед началом лечения для выявления тех немногочисленных пациентов, которым лечение противопоказано. Активность КК следует определять у пациентов с повышенным риском миопатии, например у лиц престарелого возраста с сопутствующей патологией, у пациентов, у которых раньше наблюдались мышечные симптомы, или у пациентов, принимающих лекарственные средства, с которыми возможно лекарственное взаимодействие. Легкое и, как правило, транзиторное повышение активности АЛТ наблюдается приблизительно у 2 % пациентов, при этом нормализация происходит на фоне продолжающейся терапии.[240,244,552] Результаты последних обзоров являются обнадеживающими в отношении безопасности

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

долгосрочной терапии статинами. По имеющимся данным, статин-индуцированное поражение печени возникает крайне редко.[243,244,553–555] До начала терапии статинами рекомендуется определять активность АЛТ. Рутинный контроль активности АЛТ во время лечения не рекомендуется и должен проводиться только по показаниям, на основании результатов клинического наблюдения. Во время лечения фибратами все же рекомендуется осуществлять регулярный контроль активности АЛТ. У пациентов с повышением показателей функциональных проб печени более чем в 3 раза относительно ВГН следует исключить другие причины, такие как употребление алкоголя или НАЖБП, и осуществлять мониторинг активности печеночных ферментов. Если активность печеночных ферментов остается повышенной, гиполипидемическую терапию следует прекратить, но после нормализации показателей она может быть с осторожностью возобновлена под медицинским наблюдением.

Рутинное повторное определение активности КК не имеет прогностической ценности в отношении рабдомиолиза, так как она может повышаться по ряду причин, в том числе при травмах мышц или чрезмерной мышечной нагрузке. Тем не менее, оценка активности КК должна быть незамедлительно проведена у пациентов, в особенности пожилого возраста, с болью и слабостью в мышцах. При повышении активности КК более чем в 10 раз относительно ВГН лечение следует прекратить. Стратегии оценки повышения активности КК представлены в *таблице 13*.

В связи с увеличением частоты развития СД на фоне терапии статинами[247,249,556,557] следует рассматривать необходимость регулярного контроля уровня HbA1c у пациентов с высоким риском развития СД на фоне терапии высокими дозами статинов. К группам пациентов, подлежащих контролю уровня глюкозы, относятся лица пожилого возраста и пациенты с МС, ожирением или признаками инсулинорезистентности.

12. Экономическая эффективность профилактики сердечно-сосудистых заболеваний путем модификации липидного профиля

В 2015 г. в Европе насчитывалось свыше 85 млн людей с ССЗ.[558] Основными факторами, способствующими росту заболеваемости, являются старение населения,[559] нездоровое питание, курение, сидячий образ жизни,

Таблица 13 Резюме рекомендаций по мониторингу уровня липидов и активности ферментов у пациентов до начала и во время проведения гиполипидемической терапии

Контроль уровня липидов
Как часто следует оценивать уровень липидов? • Перед началом гиполипидемической терапии следует как минимум дважды выполнить анализ с интервалом 1–12 нед., за исключением состояний, требующих немедленного назначения медикаментозной терапии, например при развитии ОКС или у пациентов с очень высоким риском.
Как часто следует оценивать уровень липидов у пациента после начала гиполипидемической терапии? • После начала терапии: через 8 (±4) нед. • После коррекции схемы терапии: через 8 (±4) нед. до достижения целевых показателей.
Как часто следует оценивать уровень липидов после достижения целевого или оптимального уровня липидов у пациента? • Один раз в год (за исключением случаев наличия проблем с приверженностью к лечению или других конкретных причин для более частого выполнения анализов).
Мониторинг активности печеночных и мышечных ферментов
Как часто следует определять активность печеночных ферментов (АЛТ) у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты? • До начала лечения. • Однократно через 8–12 нед. после начала медикаментозной терапии или после любого повышения дозы лекарственного препарата. • В дальнейшем во время терапии статинами рутинный контроль активности АЛТ не рекомендуется, если только не развиваются симптомы поражения печени. Во время лечения фибратами все же рекомендуется осуществлять контроль активности АЛТ.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Что делать в случае повышения активности печеночных ферментов у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты? Если АЛТ < 3 x ВГН: • продолжить терапию; • повторно проверить активность ферментов через 4–6 недель. Если АЛТ ≥ 3 × ВГН: • прекратить гиполипидемическую терапию или снизить дозу препаратов и повторно проверить активность ферментов через 4-6 нед.; • после нормализации активности АЛТ можно рассмотреть возможность осторожного возобновления терапии; • если активность АЛТ остается повышенной, следует исключить другие причины.
Как часто следует определять активность КК у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты? Перед началом лечения: • до назначения препарата; • если исходная активность КК > 4 × ВГН, медикаментозную терапию начинать нельзя, анализ следует повторить. *Мониторинг:* • в проведении рутинного мониторинга активности КК нет необходимости; • активность КК следует проверять при появлении у пациента миалгии.
Следует проявлять настороженность в отношении миопатии и повышения активности КК у пациентов из групп риска: лиц пожилого возраста, пациентов, получающих сопутствующую терапию, принимающих несколько лекарственных препаратов, страдающих заболеванием печени или почек, и спортсменов.
Что делать в случае повышения активности КК у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты? Повторно оценить показание к назначению статина. Если ≥ 4 × ВГН: • если КК > 10 × ВГН: прекратить лечение, проверить функцию почек и контролировать активность КК каждые 2 недели; • если КК < 10 × ВГН: при отсутствии симптомов продолжить гиполипидемическую терапию с контролем активности КК через 2–6 недель; • если КК < 10× ВГН: при наличии симптомов прекратить прием статина и контролировать активность КК до нормализации, а затем возобновить прием статина с более низкой дозы; • рассмотреть возможность транзиторного повышения активности КК в связи с другими причинами, например физической нагрузкой; • если активность КК остается повышенной, рассмотреть возможность миопатии; • рассмотреть возможность назначения комбинированной терапии или альтернативного препарата. Если < 4 × ВГН: • при отсутствии мышечных симптомов продолжить прием статина (пациентов следует предупредить о необходимости сообщать о появлении симптомов; следует контролировать активность КК); • при наличии мышечных симптомов регулярно осуществлять мониторинг симптомов и активности КК; • если симптомы сохраняются, прекратить прием статина и повторно оценить симптомы через 6 недель; пересмотреть показание к назначению статина; • рассмотреть возможность возобновления лечения тем же или другим статином; • рассмотреть возможность назначения статина в низкой дозе, режима приема через день или 1–2 раза в неделю или комбинированной терапии. Для получения более подробной информации о повышении активности КК и лечении мышечных симптомов во время терапии статинами см. алгоритм на *дополнительный рисунке 4*. **У каких пациентов следует контролировать уровень HbA1c или глюкозы в крови?** • Регулярно контролировать уровень HbA1c или глюкозы в крови рекомендуется у пациентов с высоким риском развития сахарного диабета, получающих терапию высокими дозами статинов. • К группам пациентов, подлежащих контролю уровня глюкозы, относятся лица пожилого возраста и пациенты с метаболическим синдромом, ожирением или признаками инсулинорезистентности.

ОКС — острый коронарный синдром; АЛТ — аланинаминотрансфераза; КК — креатинкиназа; ВГН — верхняя граница нормы.

© ЕОК, 2019

повышенная распространенность ожирения и сахарный диабет.[560–563] В 2015 г. расходы, связанные с ССЗ, в Европейском союзе составили порядка 210 млрд евро: одна их половина приходилась на расходы на здравоохранение (~8 % общих расходов на здравоохранение), а вторая — на расходы, связанные со снижением производительности труда и неформальной помощью.[558]

В этих рекомендациях объединенной рабочей группой предложен ряд мер по снижению частоты ССЗ путем целенаправленного воздействия на уровень липидов в плазме крови, начиная от общегосударственных инициатив по пропаганде здорового образа жизни и заканчивая индивидуальными вмешательствами по снижению факторов риска ССЗ, таких как нездоровое питание и высокие уровни липидов. Анализ экономической эффективности позволяет распределить ресурсы для вмешательств, при которых будет достигнута наибольшая выгода для здоровья на единицу использованных ресурсов. Данный подход становится все более востребованным в Европе.[564] Тем не менее экономическая эффективность зависит от имеющихся ресурсов, стоимости услуг и популяционного риска развития заболевания, при этом результаты, полученные в одной стране, могут быть неприменимы в другой.[565] Кроме того, в целях более полного учета долгосрочных эффектов вмешательств исследования

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

экономической эффективности объединяют данные РКИ с результатами моделирования, и поэтому ограничения обоих этих подходов могут отрицательно повлиять на надежность результатов. В настоящем документе обобщены доказательства экономической эффективности мер, направленных на профилактику АССЗ путем модификации липидного профиля. Рекомендовано дополнительно учитывать местные обстоятельства.

Данные о соответствующих мерах в контексте воздействия на здоровье представлены в виде пирамиды воздействия на здоровье (*рисунок 5*), в основании которой находятся меры, оказывающие наибольшее воздействие на популяционном уровне, а на вершине — меры, требующие значительных индивидуальных усилий.[566] Существует единое мнение, что следует ориентироваться на все уровни пирамиды, но особый упор следует делать на нижние уровни. Это позволило бы устранить социально-экономический разрыв в отношении здоровья сердечно-сосудистой системы, который сохраняется несмотря на значительные улучшения в лечении АССЗ.[558]

Рисунок 5 Пирамида воздействия на здоровье.

Более чем наполовину снижение смертности от ССЗ за последние три десятилетия обусловлено изменениями факторов ССР на популяционном уровне, прежде всего снижением уровня холестерина в плазме крови, АД и распространенности курения.[560–563,567] Изменения образа жизни на популяционном уровне могут быть более экономически выгодными, чем изменение образа жизни и медикаментозное лечение на индивидуальном уровне, особенно когда речь идет о популяциях с повышенным риском. За последние десятилетия увеличился уровень осведомленности и знаний о том, какие факторы риска, связанные с образом жизни, приводят к развитию ССЗ. Более того, по имеющимся данным, пропаганда здорового образа жизни на законодательном уровне, например снижение потребления соли и запреты на курение, является экономически эффективным средством профилактики ССЗ.[568–573] Перспективными оказались и инициативы по улучшению инфраструктуры и пропаганде физической активности.[574,575] Сочетание целого ряда структурных стратегий на международном, национальном и региональном уровнях может существенно снизить заболеваемость ССЗ и смертность от ССЗ.[576,577] Индивидуальные меры профилактики ССЗ, заключающиеся в улучшении рациона,[578,579] повышении физической активности[580] и отказе от курения[581] также могут быть экономически эффективными.[582] Однако недостаточная приверженность ограничивает положительные эффекты,[583,584] поэтому меры, направленные на повышение приверженности, такие как напоминания с помощью электронных устройств для укрепления благоприятного для здоровья поведения, все чаще становятся предметом исследования.[585]

В настоящее время все режимы терапии статинами и эзетимиб доступны во всех странах Европы. Имеются убедительные доказательства, что снижение уровня холестерина в крови с помощью недорогостоящих препаратов статинов является весьма экономически

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

эффективным[586–590] во многих категориях пациентов. Что касается вторичной профилактики ССЗ, данные свидетельствуют о том, что терапия статинами обеспечивает высокую экономическую эффективность,[586,590,591] а добавление недорогостоящего эзетимиба к высокоинтенсивной терапии статинами позволяет дополнительно снизить уровень ХС-ЛПНП и риск ССЗ экономически эффективным образом.[592] В отношении первичной профилактики АССЗ данные показывают, что генерические препараты статинов являются экономически выгодными для лиц с ежегодным общим риском ССЗ по меньшей мере на уровне 1 % и могут быть экономически эффективными при еще более низком риске.[589] Наибольшая переносимая доза статина, вероятно, обеспечивает наибольшую экономическую эффективность.[591,593,594] Важно отметить, что многие пациенты, принимающие статины, не соблюдают должным образом назначенную схему терапии и/или не достигают целевых показателей[595] с соответствующими клиническими и экономическими последствиями.[596,597] Усиление мер, направленных на улучшение приверженности к лечению, является экономически целесообразным. [598–600]

Исследования показали, что с учетом цен на середину 2018 г. ингибиторы PCSK9 были в основном экономически неэффективными.[601–604] Более высокий уровень экономической эффективности этих препаратов отмечен у отдельных групп пациентов с высоким риском, например с наличием клинических проявлений ССЗ или СГХС, другой сопутствующей патологии и высоким уровнем ХС-ЛПНП.[605,606] Тем не менее при более низких ценах ингибиторы PCSK9 могли бы быть экономически целесообразными у большего числа пациентов с высоким риском. В этой связи недавние снижения цен могут привести к увеличению их применения.[607] Данных по экономической эффективности других липид-модифицирующих препаратов пока не имеется.

Эффективные меры профилактики АССЗ, включая терапию статинами, как правило, обеспечивают сопоставимое снижение относительного риска в разных категориях пациентов, в том числе с учетом риска АССЗ. В связи с этим польза для здоровья и экономическая эффективность выше у лиц с более высоким риском АССЗ (*рисунок 6*).[36,233] Из этого следует, что более активные усилия и более интенсивные меры должны быть направлены на отдельных лиц и группы населения с более высоким риском АССЗ.

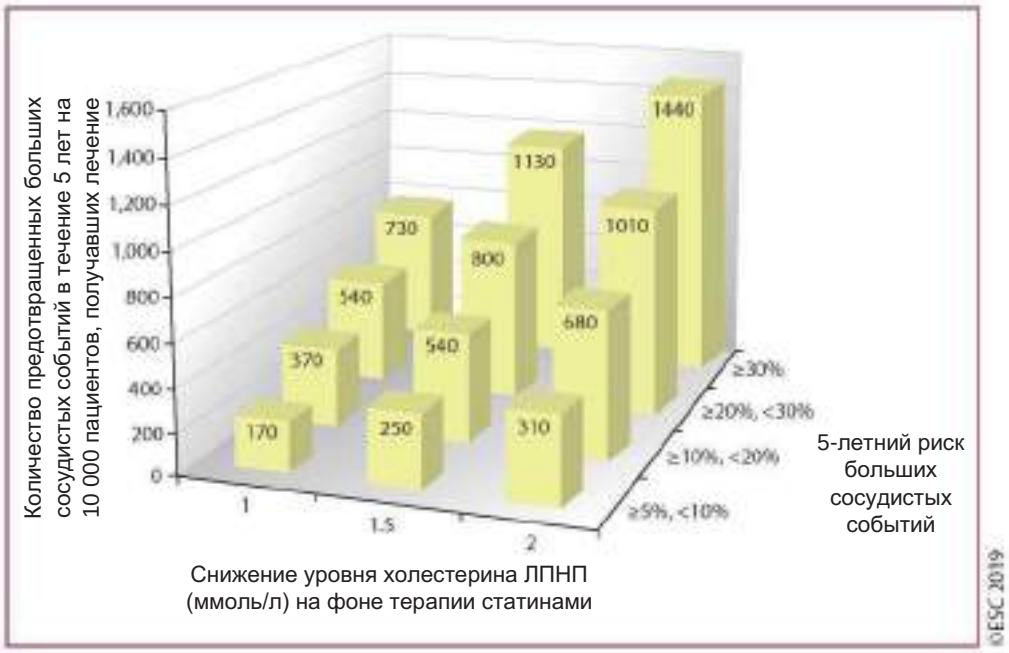

Рисунок 6 Абсолютное снижение количества больших сосудистых событий на фоне терапии статинами.[233] ЛПНП — липопротеин низкой плотности. Воспроизведено из *The Lancet*, 388/10059, Collins et al., «Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy», 2532-2561, 2016, с разрешения издательства Elsevier.

В *табличном перечне 8* приведена ключевая информация по экономической эффективности

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

профилактики ССЗ путем модификации липидного профиля, а в *табличном перечне 9* указаны пробелы в данных.

Табличный перечень 8 Ключевая информация

Профилактика ССЗ путем изменения образа жизни, медикаментозно или с применением обоих способов является экономически целесообразной во многих случаях, включая популяционные подходы и меры, направленные на лиц с повышенным риском ССЗ.
Экономическая эффективность зависит от нескольких факторов, в том числе от исходного уровня ССР и уровня ЛПНП, стоимости лечения и применения стратегий профилактики.
Меры профилактики ССЗ являются экономически более эффективными при более высоком риске ССЗ как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях.
Анализ экономической эффективности в значительной степени основывается на предположениях о долгосрочном прогнозе заболевания и эффектах лечения. Настоятельно рекомендуется укрепление доказательной базы для обоснования этих предположений.

ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; ЛПНП — липопротеин низкой плотности.

© ЕОК, 2019

Табличный перечень 9 Пробелы в данных

Для анализа экономической эффективности требуются фактические данные о результатах принятых мер в отношении здоровья и здравоохранения за длительный период времени; имеющиеся пробелы заполняются с помощью методов моделирования. Необходимы дополнительные данные РКИ и наблюдательных исследований.
Отсутствуют прямые доказательства влияния липид-модифицирующих препаратов на общую смертность, в особенности у лиц с низким или умеренным риском ССЗ, лиц пожилого возраста, а также для новых вмешательств. При проведении РКИ следует рекомендовать долгосрочное последующее наблюдение после завершения исследования.
Экономическая целесообразность использования пожизненного риска ССЗ и более точных оценок риска ССЗ для принятия целенаправленных мер требует дальнейшего изучения.

ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

© ЕОК, 2019

13. Стратегии формирования здорового образа жизни и повышения приверженности к липид-модифицирующей терапии

Помощь пациентам в переходе на более здоровый образ жизни является наиболее эффективной при проведении официальных программ профилактики, возможно, из-за предусмотренного ими интенсивного контроля и междисциплинарного подхода.[608] Тем не менее в повседневной жизни соблюдение здорового образа жизни и режима лечения — сложная задача как для пациентов, так и для специалистов.

Предпочтителен комплексный подход, ориентированный на пациента и его семью, на базе одного медицинского учреждения, а не контроль отдельных факторов риска с проведением нескольких вмешательств в различных учреждениях. В *табличном перечне 10* приведены некоторые полезные методики консультирования пациентов по вопросу изменения образа жизни.

Табличный перечень 10 Методы повышения приверженности к изменению образа жизни

1. Изучить мотивацию и определить сомнения. Взвесить все за и против изменения образа жизни, оценить и укрепить самоэффективность и уверенность в собственных силах, избегая повторяющегося обсуждения.
2. Предложить поддержку и наладить связь с пациентом и его/ее семьей.
3. Привлекать партнера, других членов семьи или опекуна, которые могут повлиять на образ жизни пациента.
4. Использовать методику **ОПОП** (**О**ткрытые вопросы, **П**оощрение и поддержка, **О**тражающее слушание, **П**одытоживание) при обсуждении изменения поведения (www.smartrecovery.org/wp-content/uploads/2017/03/UsingMlinSR.pdf).
5. Предоставлять рекомендации с учетом культурных традиций, привычек и ситуации конкретного пациента.
6. Использовать методику постановки целей **SMART** (согласовать цели изменения, которые должны быть конкретными [**S**pecific], измеримыми [**M**easurable], достижимыми [**A**chievable], реалистичными [**R**ealistic] и своевременными [**T**imely]). Отслеживать ход реализации целей и фиксировать достигнутый прогресс в доступном для пациента месте.

© ЕОК, 2019

Комплексный подход к улучшению приверженности к лечению описан в *Дополнительных данных*.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

14. Ключевая информация

(1) **Холестерин и риск.** Результаты проспективных исследований, рандомизированных исследований и исследований с использованием метода менделевской рандомизации показали, что повышенный уровень ХС-ЛПНП является причиной АССЗ. Утверждение «чем ниже, тем лучше» справедливо для всего диапазона уровней ХС-ЛПНП без нижнего порогового значения, по крайней мере до ~1 ммоль/л. Снижение уровня ХС-ЛПНП может принести значимую пользу пациентам со средним (или ниже среднего) уровнем ХС-ЛПНП, которые уже получают лечение, направленное на снижение ХС-ЛПНП. Пропорциональное снижение риска АССЗ, достигаемое за счет снижения уровня ХС-ЛПНП (например, на фоне приема статинов, эзетимиба или ингибитора PCSK9), зависит от абсолютного снижения уровня ХС-ЛПНП, при этом снижение на каждый 1 ммоль/л соотносится со снижением риска АССЗ примерно на 20 %.

(2) **Ингибиторы PCSK9.** Результаты крупных исследований показали, что ингибиторы PCSK9 дополнительно снижают риск АССЗ при добавлении к терапии статинами, и их применение, возможно, необходимо ограничить пациентами с наиболее высоким риском АССЗ.

(3) **Использование методов визуализации сердца для стратификации риска.** Индекс САС, определенный с помощью КТ, может оказаться полезным при принятии решений относительно лечения у лиц с умеренным риском АССЗ. Определение такого показателя может помочь в обсуждении тактики ведения пациентов, у которых целевой уровень ХС-ЛПНП не достигается с помощью только изменения образа жизни, и поэтому возникает вопроса о необходимости назначения терапии, направленной на снижение уровня ХС-ЛПНП. В этих обстоятельствах может быть информативной оценка объема бляшек в артериальных сосудах (сонных или бедренных артериях) с помощью УЗИ.

(4) **Использование апоВ для стратификации риска.** АпоВ может быть более точным показателем воздействия атерогенных липопротеинов на индивидуальном уровне, и поэтому использование данного показателя может быть особенно полезным для оценки риска у лиц, у которых измерение уровня ХС-ЛПНП не отражает фактическую атерогенную нагрузку, например у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением и очень низким уровнем ХС-ЛПНП.

(5) **Использование Лп(а) для стратификации риска.** Единичное измерение Лп(а) может помочь выявить людей с наследственно обусловленным очень высоким уровнем Лп(а), которые могут иметь существенный пожизненный риск АССЗ. Это также может быть полезным для дальнейшей стратификации риска у пациентов с высоким риском АССЗ, у пациентов с семейным анамнезом преждевременного развития ССЗ, а также для определения тактики ведения пациентов, у которых расчетный риск соответствует пограничным значениям категорий риска.

(6) **Ужесточение целевых показателей лечения.** Важно обеспечить, чтобы при лечении пациентов с наиболее высоким риском достигалось максимально возможное снижение уровня ХС-ЛПНП. Настоящие рекомендации направлены на обеспечение этого путем установления значения минимального процентного снижения уровня ХС-ЛПНП (50 %) и абсолютного целевого уровня ХСЛПНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл) на фоне лечения для пациентов с очень высоким риском и < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) для пациентов с высоким риском. Пациентов с СГХС при наличии АССЗ или другого значимого фактора риска следует рассматривать как пациентов с очень высоким риском, а при отсутствии в анамнезе АССЗ или других факторов риска как пациентов с высоким риском.

(7) **Лечение пациентов, недавно перенесших ОКС.** Новые рандомизированные исследования поддерживают стратегию интенсификации терапии, направленной на снижение уровня ХС-ЛПНП, у пациентов с ОКС (ИМ или нестабильной стенокардией), имеющих очень высокий риск. Если определенный целевой уровень ХС-ЛПНП не достигнут спустя 4–6 недель на фоне терапии статином в максимально переносимой дозе в сочетании с эзетимибом, следует добавить к лечению ингибитор PCSK9.

(8) **Безопасность низких концентраций холестерина ЛПНП.** Данных о неблагоприятных

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

эффектах очень низких концентраций ХС-ЛПНП (например, <1 ммоль/л [40 мг/дл]) не имеется.

(9) **Лечение при «непереносимости» статина.** Хотя статины редко вызывают серьезное повреждение мышц (миопатию или рабдомиолиз в наиболее тяжелых случаях), существует большая обеспокоенность общественности по поводу того, что статины часто могут вызывать менее серьезные мышечные симптомы. С «непереносимостью» статинов подобного рода часто сталкиваются практикующие врачи, и эта проблема трудно поддается контролю. Тем не менее, плацебо-контролируемые рандомизированные исследования со всей очевидностью свидетельствуют о том, что истинная непереносимость статинов встречается редко, и что, как правило, подавляющему большинству пациентов с риском АССЗ можно назначить тот или иной вариант терапии статинами (например, путем смены статина или снижения дозы).

(10) **Терапия статинами у лиц пожилого возраста.** Метаанализ рандомизированных исследований показал, что эффекты терапии статинами определяются абсолютным снижением уровня ХС-ЛПНП, а также исходным риском АССЗ и не зависят от всех известных факторов риска, включая возраст. В связи с этим вопрос о терапии статинами у лиц пожилого возраста следует рассматривать исходя из расчетного уровня риска и исходного уровня ХС-ЛПНП, но учитывая индивидуальное состояние здоровья и возможность лекарственных взаимодействий. Меньше определенности относительно эффектов статинов у лиц в возрасте старше 75 лет, особенно в качестве первичной профилактики. При наличии значимого нарушения функции почек и/или возможности лекарственных взаимодействий терапию статином рекомендуется начинать с низкой дозы с последующим ее увеличением до достижения целевого уровня ХС-ЛПНП на фоне лечения.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

15. Пробелы в данных

- Необходимы проспективные исследования для оценки актуальности реклассификации общего ССР и определения критериев для назначения гиполипидемической терапии на основе индекса САС у лиц с умеренным и высоким риском.
- Необходима основанная на исходах сравнительная оценка индекса САС и ультразвукового определения объема бляшек в артериальных сосудах (сонных или бедренных артериях) для реклассификации ССР у лиц с умеренным и высоким риском.
- Несмотря на то что версии системы SCORE, подготовленные для конкретных стран, доступны для многих стран Европы, таблицы риска, основанные на когортных данных конкретных стран, все еще отсутствуют для большинства стран. Необходимы региональные таблицы общей частоты событий (по сравнению с таблицами только смертности).
- Оценка общего ССР с помощью системы SCORE и, соответственно, рекомендации по назначению статинов, а также целевые показатели лечения основаны на уровне ОХС, в то время как уровень ХС-ЛПНП является основным показателем липидного профиля при проведении скрининга, диагностики и лечения.
- Отсутствует основанная на исходах сравнительная оценка определения уровня ХС-ЛПНП и апоВ в качестве основного показателя в рамках скрининга, диагностики и лечения.
- На фоне данных генетических и рандомизированных клинических исследований, свидетельствующих об отсутствии значимого влияния повышенного уровня ЛПВП на риск сердечно-сосудистых событий, клинические эффекты препаратов, влияющих на функцию частиц ЛПВП, неизвестны. Требуются дополнительные доказательства в отношении кажущейся неблагоприятной связи крайне высоких уровней ХС-ЛПВП с клиническими исходами.
- Существует необходимость в специальных исследованиях по оценке исходов при применении конкретных препаратов, направленных на снижение уровня Лп(а).
- Недостаточно данных о применении ингибиторов PCSK9 в особых группах пациентов, в том числе у пациентов с тяжелой ХБП и у пациентов на диализе, пациентов с ВИЧ-инфекцией, детей и подростков с СГХС, после трансплантации сердца и во время беременности.
- Эффекты ингибирования PCSK9 в отношении всех компартментов организма (как в случае с миРНК или антисмысловой РНК) или только плазмы крови (как в случае с моноклональными антителами) еще предстоит установить.
- В какие сроки следует назначать ингибиторы PCSK9 пациентам с ОКС или инсультом? С учетом доказательств долгосрочных клинических преимуществ, связанных с ранним началом терапии статинами в острой фазе ОКС или инсульта, необходимо оценить оптимальные сроки начала лечения ингибиторами PCSK9 у пациентов с ОКС и инсультом в рамках исследований исходов.
- Вопрос о том, снижают ли очень низкие уровни ХС-ЛПНП, достигаемые при сочетании статина, эзетимиба и ингибитора PCSK9, потребность в проведении последующего ЧКВ, еще предстоит рассмотреть в рамках исследований исходов.
- У пациентов с хронической СН в одном РКИ была продемонстрирована небольшая польза омега-3 ПНЖК, однако необходимо дальнейшее изучение.
- Какова оптимальная программа скрининга на СГХС?
- Ввиду ограниченной доступности генетического тестирования в ряде ситуаций, необходимы дополнительные данные об исходах при использовании только клинического в сравнении с генетическим методом скрининга и диагностики СГХС.
- Требуются дополнительные данные РКИ для обоснования применения статинов у лиц старческого возраста (≥ 75 лет, но в особенности у лиц в возрасте ≥ 80 лет).
- Требуются дополнительные данные РКИ в отношении терапии статинами у пациентов, перенесших трансплантацию почки.
- Отсутствуют данные о влиянии статинов, эзетимиба и фибратов на частоту сердечно-сосудистых событий у ВИЧ-инфицированных пациентов с дислипидемией.
- Необходимы дополнительные доказательства достижения рекомендуемых целевых уровней ЛПНП у пациентов с очень высоким риском в условиях реальной клинической практики в эпоху все большего применения комбинированной терапии для снижения уровня ЛПНП.

© ЕОК, 2019

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

16. Основные позиции настоящих рекомендаций

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Оценка риска ССЗ		
Оценка общего риска с помощью такой системы оценки риска, как SCORE, рекомендуется у бессимптомных взрослых лиц в возрасте старше 40 лет при отсутствии доказательств наличия ССЗ, СД, ХБП, СГХС или при уровне ЛПНП > 4,9 ммоль/л (> 190 мг/дл).	I	C
Лица с высоким и очень высоким риском могут быть определены на основе документально подтвержденного ССЗ, СД, ХБП умеренной и тяжелой степени, очень высокого уровня индивидуальных факторов риска, СГХС или высокого риска по шкале SCORE; им в первоочередном порядке проводится консультирование с обсуждением мер в отношении всех факторов риска.	I	C
Системы оценки риска, разработанные для общей популяции, не рекомендуются для оценки ССР у пациентов с СД или СГХС.	III	C
Анализы показателей липидного обмена для оценки риска ССЗ		
Уровень ОХС должен использоваться для оценки общего ССР с помощью системы SCORE.	I	C
Определение уровня ХС-ЛПВП рекомендуется для дальнейшего уточнения оценки риска с помощью электронной версии системы SCORE.	I	C
Определение уровня ХС-ЛПНП рекомендуется в качестве основного показателя липидного профиля при проведении скрининга, диагностики и лечения.	I	C
Определение уровня ТГ рекомендуется в рамках стандартного анализа показателей липидного обмена.	I	C
Определение уровня ХС-не-ЛПВП рекомендуется для оценки риска, особенно у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС-ЛПНП.	I	C
Определение уровня апоB рекомендуется для оценки риска, особенно у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением, МС или очень низким уровнем ХС-ЛПНП. Данный показатель можно использовать в качестве альтернативы ХС-ЛПНП (при наличии такой возможности), как основной показатель липидного профиля при проведении скрининга, диагностики и лечения, также ему может отдаваться предпочтение в сравнении с ХС-не-ЛПВП у лиц с высоким уровнем ТГ, СД, ожирением или очень низким уровнем ХС-ЛПНП.	I	C
Целевые уровни ХС-ЛПНП на фоне лечения		
При вторичной профилактике у пациентов с очень высоким риском рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного при целевом уровне ХС-ЛПНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл).	I	A
При первичной профилактике у лиц с очень высоким риском рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного при целевом уровне ХС-ЛПНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл).	I	C
У пациентов с высоким риском рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного при целевом уровне ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл).	I	A
Лекарственная терапия гиперхолестеринемии		
Рекомендуется назначать высокоинтенсивную терапию статинами до максимально переносимых доз для достижения целевых значений, установленных для конкретного уровня риска.	I	A
Если целевые показатели не достигнуты на фоне терапии статином в максимально переносимой дозе, рекомендуется добавить к лечению эзетимиб.	I	B
При вторичной профилактике у пациентов с очень высоким риском, у которых не достигнут целевой показатель на фоне терапии статином в максимально переносимой дозе в сочетании с эзетимибом, рекомендуется добавить к лечению ингибитор PCSK9.	I	A
У пациентов с СГХС из группы очень высокого риска (т. е. при наличии АССЗ или другого значимого фактора риска), у которых не достигнут целевой показатель на фоне терапии статином в максимально переносимой дозе в сочетании с эзетимибом, рекомендуется добавить к лечению ингибитор PCSK9.	I	C
Медикаментозная терапия у пациентов с ГТГ		
Статины рекомендуются в качестве терапии выбора для снижения риска ССЗ у пациентов с ГТГ из группы высокого риска (ТГ > 2,3 ммоль/л [> 200 мг/дл]).	I	B
Ведение пациентов с ГеСГХС		
Наличие СГХС следует заподозрить в случае развития ИБС у мужчин в возрасте до 55 лет и женщин в возрасте до 60 лет, при наличии в семье случаев преждевременного развития фатального или нефатального ССЗ, сухожильных ксантом, у пациентов с резко повышенным уровнем ХС-ЛПНП (> 5 ммоль/л [190 мг/дл] у взрослых лиц, > 4 ммоль/л [150 мг/дл] у детей) и при наличии СГХС у родственников 1-й степени родства.	I	C
Диагностику СГХС рекомендуется проводить с использованием клинических критериев и по возможности подтверждать результатами анализа ДНК.	I	C
При выявлении индексного случая рекомендуется проведение обследования других членов семьи в форме каскадного скрининга.	I	C
Пациентов с СГХС при наличии АССЗ или другого значимого фактора риска следует рассматривать как пациентов с очень высоким риском, а при отсутствии в анамнезе АССЗ или других факторов риска как пациентов с высоким риском.	I	C
У пациентов с СГХС и АССЗ, имеющих очень высокий риск, рекомендуется проводить лечение до снижения уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного и достижения уровня ХС-ЛПНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл). При невозможности достигнуть целевых уровней рекомендуется применять комбинацию лекарственных средств.	I	C
Лечение ингибитором PCSK9 рекомендуется назначать пациентам с СГХС из группы очень высокого риска, если целевой показатель лечения не удается достигнуть при применении максимально переносимой дозы статина в сочетании с эзетимибом.	I	C

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

У детей тестирование на предмет СГХС рекомендуется проводить начиная с 5-летнего возраста или раньше при подозрении на ГоСГХС.	I	C
Лечение дислипидемий у лиц пожилого возраста		
Терапия статинами рекомендуется пациентам пожилого возраста с АССЗ точно так же, как и пациентам более молодого возраста.	I	A
Лицам пожилого возраста до 75 лет в качестве первичной профилактики рекомендуется терапия статинами в зависимости от уровня риска.	I	A
При наличии значимого нарушения функции почек и/или возможности лекарственных взаимодействий терапию статином рекомендуется начинать с низкой дозы с последующим ее увеличением до достижения целевого уровня ХС-ЛПНП на фоне лечения.	I	C
Лечение дислипидемий при СД		
У пациентов с СД2 из группы очень высокого риска рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного при целевом уровне ХС-ЛПНП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл).	I	A
У пациентов с СД2 из группы высокого риска рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП не менее чем на 50 % относительно исходного при целевом уровне ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл).	I	A
Пациентам с СД1, имеющим высокий или очень высокий риск, рекомендуется назначать статины.	I	A
Терапия статинами не рекомендуется пациенткам пременопаузального возраста с СД или без него, которые планируют беременность или не используют надлежащие методы контрацепции.	III	C
Ведение пациентов с ОКС		
Рекомендуется как можно раньше начинать или продолжать терапию высокими дозами статинов у всех пациентов с ОКС при отсутствии противопоказаний или четких указаний в анамнезе на непереносимость, независимо от начального уровня ХС-ЛПНП.	I	A
Если целевой уровень ХС-ЛПНП не достигнут спустя 4–6 недель на фоне терапии статином в максимально переносимой дозе, рекомендуется добавить к лечению эзетимиб.	I	B
Если целевой уровень ХС-ЛПНП не достигнут спустя 4–6 недель на фоне терапии статином в максимально переносимой дозе в сочетании с эзетимибом, рекомендуется добавить к лечению ингибитор PCSK9.	I	B
Гиполипидемическая терапия для профилактики АССЗ у пациентов, перенесших ишемических инсульт		
Пациенты, перенесшие ишемический инсульт или ТИА, имеют очень высокий риск АССЗ, в особенности рецидива ишемического инсульта, в связи этим рекомендуется назначать им интенсивную терапию, направленную на снижение уровня ХС-ЛПНП.	I	A
Лечение дислипидемий при хронической СН или пороках сердца		
Назначение гиполипидемической терапии пациентам с СН при отсутствии других показаний не рекомендуется.	III	A
Назначение гиполипидемической терапии пациентам с аортальным стенозом без КА с целью замедления прогрессирования аортального стеноза при отсутствии других показаний не рекомендуется.	III	A
Гиполипидемическая терапия у пациентов с ХБП умеренной и тяжелой степени (3–5 стадии согласно Инициативе по улучшению качества исходов заболеваний почек)		
Пациентов с ХБП 3–5 стадии следует относить к группе высокого или очень высокого риска развития АССЗ.	I	A
Пациентам с ХБП 3–5 стадии, не требующей диализа, рекомендуется назначать статины или комбинацию статин/эзетимиб.	I	A
У пациентов с ХБП, требующей диализа, и без АССЗ назначение терапии статинами не рекомендуется.	III	A
Гиполипидемическая терапия у пациентов с ЗПА (в том числе с поражением сонных артерий)		
У пациентов с ЗПА с целью снижения риска АССЗ рекомендуется проведение гиполипидемической терапии, в том числе прием максимально переносимой дозы статина и комбинация с эзетимибом или с ингибитором PCSK9 при наличии показаний.	I	A
Гиполипидемическая терапия у пациентов с ХИВЗ		
Применение гиполипидемических препаратов только на основании наличия ХИВЗ не рекомендуется.	III	C
Гиполипидемическая терапия у пациентов с ТПЗ		
Рекомендуется использовать ТПЗ в качестве модификаторов при оценке общего риска АССЗ.	I	C
Для пациентов с ТПЗ рекомендуется использовать те же рекомендации по снижению общего риска АССЗ, что и для пациентов без такого заболевания.	I	C
У пациентов с ТПЗ пристальное внимание следует уделять приверженности к изменениям образа жизни и соблюдению схемы лекарственной терапии.	I	C

ОКС — острый коронарный синдром; апо — аполипопротеин; АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; КА — коронарный атеросклероз; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХИВЗ — хронические иммуноопосредованные воспалительные заболевания; ХБП — хроническая болезнь почек; ССР — сердечно-сосудистый риск; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; СД — сахарный диабет; СГХС — семейная гиперхолестеринемия; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ГеСГХС — гетерозиготная СГХС; СН — сердечная недостаточность; ГоСГХС — гомозиготная СГХС; ГТГ — гипертриглицеридемия; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; МС — метаболический синдром; ЗПА — заболевания периферических артерий; PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9; SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation (систематическая оценка коронарного риска); ТПЗ — тяжелое психическое заболевание; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ТИА — транзиторная ишемическая атака; СД1 — СД 1 типа; СД2 — СД 2 типа.

[a]Класс рекомендаций.

[b]Уровень доказательности.

© ЕОК, 2019

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

17. Дополнительные данные

Дополнительные данные, включающие дополнительные таблицы, табличные перечни и текст в качестве дополнения к полнотекстовому документу, а также разделы, касающиеся других особенностей здорового питания, способствующих профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, хронических иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, ВИЧ-инфицированных пациентов, тяжелых психических заболеваний и приверженности к лекарственной терапии, наряду с соответствующими ссылками, доступны на сайте *European Heart Journal*, а также размещены на сайте ЕОК по адресу: www.escardio.org/guidelines.

18. Приложение

Принадлежность авторов/членов рабочей группы:
Konstantinos C. Koskinas, Cardiology, Bern University Hospital (Inselspital), Берн, Швейцария; **Manuela Casula**, Epidemiology and Preventive Pharmacology Service (SEFAP), Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences (DiSFeB), University of Milan, Милан, Италия и IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni (Милан), Италия; **Lina Badimon**, Cardiovascular Program-ICCC and CiberCV, IR-Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Барселона, Испания; **M. John Chapman**, National Institute for Health and Medical Research (INSERM), Париж, Франция; Sorbonne University, Париж, Франция; and Division of Endocrinology- Metabolism, Pitie-Salpetriere University Hospital, Париж, Франция; **Guy G. De Backer**, Public Health and Primary Care, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University, Гент, Бельгия; **Victoria Delgado**, Cardiology, Leiden University Medical Center, Лейден, Нидерланды; **Brian A. Ference**, Centre for Naturally Randomized Trials, Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, Кембридж, Великобритания; **Ian M. Graham**, Cardiology, Trinity College, Дублин, Ирландия; Alison Halliday, Nuffield Department of Surgery, University of Oxford, Оксфорд, Великобритания, и NIHR Oxford Biomedical Research Centre, Оксфорд, Великобритания; **Ulf Landmesser**, Department of Cardiology, Charite Universitätsmedizin Berlin, Берлин, Германия; Berlin Institute of Health (BIH), Берлин, Германия; and German Center of Cardiovascular Research (DZHK), Берлин, Германия; **Borislava Mihaylova**, Nuffield Department of Population Health and NIHR Oxford Biomedical Research Centre, University of Oxford, Оксфорд, Великобритания, и Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, Лондон, Великобритания; **Terje R. Pedersen**, Preventive Cardiology, Oslo University Hospital, Aker, Осло, Норвегия; **Gabriele Riccardi**, Clinical Medicine and Surgery, Federico II University, Неаполь, Италия; **Dimitrios J. Richter**, Cardiac Department, Euroclinic, Афины, Греция; **Marc S. Sabatine**, TIMI Study Group, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Бостон, Массачусетс, Соединенные Штаты Америки; **Marja-Riitta Taskinen**, Research Program for Clinical and Molecular Metabolism, University of Helsinki, Хельсинки, Финляндия; **Lale Tokgozoglu**, Cardiology, Hacettepe University, Анкара, Турция; **Olov Wiklund**, Institute of Medicine, The Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Гётеборг, Швеция.

Комитет по практическим рекомендациям (КПР) ЕОК: Stephan Windecker (председатель) (Швейцария), Victor Aboyans (Франция), Colin Baigent (Великобритания), Jean-Philippe Collet (Франция), Veronica Dean (Франция), Victoria Delgado (Нидерланды), Donna Fitzsimons (Великобритания), Chris P. Gale (Великобритания), Diederick E. Grobbee (Нидерланды), Sigrun Halvorsen (Норвегия), Gerhard Hindricks (Германия), Bernard lung (Франция), Peter Jüni (Канада), Hugo A. Katus (Германия), Ulf Landmesser (Германия), Christophe Leclercq (Франция), Maddalena Lettino (Италия), Basil S. Lewis (Израиль), Bela Merkely (Венгрия), Christian Mueller (Швейцария), Steffen Petersen (Великобритания), Anna Sonia Petronio (Италия), Dimitrios J. Richter (Греция), Marco Roffi (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Российская Федерация), Iain A. Simpson (Великобритания), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Rhian M. Touyz (Великобритания).

Национальные кардиологические общества ЕОК, которые были активно вовлечены в подготовку Рекомендаций ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2019:

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

коррекция нарушений липидного обмена для снижения сердечно-сосудистого риска.

Алжир: Algerian Society of Cardiology, Djamaleddine Nibouche; **Армения:** Armenian Cardiologists Association, Parounak H. Zelveian; **Австрия:** Austrian Society of Cardiology, Peter Siostrzonek; **Азербайджан:** Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov; **Бельгия:** Belgian Society of Cardiology, Philippe van de Borne; **Босния и Герцеговина:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Belma Pojskic; **Болгария:** Bulgarian Society of Cardiology, Arman Postadzhiyan; **Кипр:** Cyprus Society of Cardiology, Lambros Kypris; **Чешская Республика:** Czech Society of Cardiology, Jindrich Spinar; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Mogens Lytken Larsen; **Египет:** Egyptian Society of Cardiology, Hesham Salah Eldin; **Эстония:** Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; **Финляндия:** Finnish Cardiac Society, Timo E. Strandberg; **Франция:** French Society of Cardiology, Jean Ferri'res; **Грузия:** Georgian Society of Cardiology, Rusudan Agladze; **Германия:** German Cardiac Society, Ulrich Laufs; **Греция:** Hellenic Society of Cardiology, Loukianos Rallidis; **Венгрия:** Hungarian Society of Cardiology, Laszlo Bajnok; **Исландия:** Icelandic Society of Cardiology, Thorbjörn Gudjonsson; **Ирландия:** Irish Cardiac Society, Vincent Maher; **Израиль:** Israel Heart Society, Yaakov Henkin; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Michele Massimo Gulizia; **Казахстан:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Aisulu Mussagaliyeva; **(Республика) Косово:** Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; **Кыргызстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Gustavs Latkovskis; **Ливан:** Lebanese Society of Cardiology, Omar Hamoui; **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Rimvydas Slapikas; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Laurent Visser; **Мальта:** Maltese Cardiac Society, Philip Dingli; **(Республика) Молдова:** Moldavian Society of Cardiology, Victoria Ivanov; **Черногория:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Марокко:** Moroccan Society of Cardiology, Mbarek Nazzi; **Нидерланды:** Netherlands Society of Cardiology, Frank Visseren; **Северная Македония:** North Macedonian Society of Cardiology, Irena Mitevska; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Kjetil Retterstøl; **Польша:** Polish Cardiac Society, Piotr Jankowski; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, Ricardo Fontes-Carvalho; **Румыния:** Romanian Society of Cardiology, Dan Gaita; **Российская Федерация:** Russian Society of Cardiology, Marat Ezhov; **Сан-Марино:** San Marino Society of Cardiology, Marina Foscoli; **Сербия:** Cardiology Society of Serbia, Vojislav Giga; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Daniel Pella; **Словения:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Leopoldo Perez de Isla; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Emil Hagstrom; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Roger Lehmann; **Тунис:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Leila Abid; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, Oner Ozdogan; **Украина:** Ukrainian Association of Cardiology, Olena Mitchenko; **Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии:** British Cardiovascular Society, Riyaz S. Patel.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

19. Список литературы

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;**37**:2999-3058.
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano 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**:2459-2472.
3. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe-epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;**36**:2696-2705.
4. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, Njolstad I, Oganov R, Thomsen T, Tverdal A, Wedel H, Wilhelmsen L, Graham I; SCORE Investigators. Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;**16**:541-549.
5. World Health Organization. *Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. https://www.who. int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/ (17 July 2019).
6. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:1209-1227.
7. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, Azizi F, Cifkova R, Di Cesare M, Eriksen L, Farzadfar F, Ikeda N, Khalili D, Khang YH, Lanska V, Leon-Munoz L, Magliano D, Msyamboza KP, Oh K, Rodriguez- Artalejo F, Rojas-Martinez R, Shaw JE, Stevens GA, Tolstrup J, Zhou B, Salomon JA, Ezzati M, Danaei G. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;**3**:339-355.
8. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010;**122**:300-310.
9. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;**33**:1635-1701.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Loechen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM, Authors/ Task Force M. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;**37**:2315-2381.
11. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, DeBacker G, De Bacquer D, Tell GS, Njolstad I, Graham IM; SCORE and CONOR investigators. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol* 2016;**23**:1093-1103.
12. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, Greenland P, Van Horn L, Tracy RP, Lloyd-Jones DM. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;**366**:321-329.
13. Foster HME, Celis-Morales CA, Nicholl BI, Petermann-Rocha F, Pell JP, Gill JMR, O'Donnell CA, Mair FS. The effect of socioeconomic deprivation on the association between an extended measurement of unhealthy lifestyle factors and health outcomes: a prospective analysis of the UK Biobank cohort. *Lancet Public Health* 2018;**3**:e576-e585.
14. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vliegenthart R, Verwoert GC, Krestin GP, Oudkerk M, de Maat MP, Leebeek FW, Mattace-Raso FU, Lindemans J, Hofman A, Steyerberg EW, van der Lugt A, van den Meiracker AH, Witteman JC. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;**156**:438–444.
15. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, Lekakis J, Mikhailidis DP, Naka KK, Protogerou AD, Rizzoni D, Schmidt-Trucksass A, Van Bortel L, Weber T, Yamashina A, Zimlichman R, Boutouyrie P, Cockcroft J, O'Rourke M, Park JB, Schillaci G, Sillesen H, Townsend RR. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015;**241**:507-532.
16. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;**308**:788-795.
17. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 2017;**38**:2478-2486.
18. Mortensen MB, Falk E, Li D, Nasir K, Blaha MJ, Sandfort V, Rodriguez CJ, Ouyang P, Budoff M. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:221-230.
19. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;**320**:281-297.
20. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, Garcia MJ, Gregson J, Pocock S, Falk E, Fuster V. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1065-1074.
21. McDermott MM, Kramer CM, Tian L, Carr J, Guralnik JM, Polonsky T, Carroll T, Kibbe M, Criqui MH, Ferrucci L, Zhao L, Hippe DS, Wilkins J, Xu D, Liao Y, McCarthy W, Yuan C. Plaque composition in the proximal superficial femoral artery and peripheral artery disease events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;**10**:1003-1012.
22. Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, Baber U, Mehran R, Fuster V. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;**19**:1042-1050.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

23. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambuceti G, Schuijf JD, Van der Wall E, Kaufmann PA, Knuuti J, Schroeder S, Zellweger MJ. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;**32**:1986-1993, 1993a, 1993b.
24. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intimamedia thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;**308**:796-803.
25. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010;**31**:2041 -2048.
26. Garg PK, Jorgensen NW, McClelland RL, Leigh JA, Greenland P, Blaha MJ, Yoon AJ, Wong ND, Yeboah J, Budoff MJ. Use of coronary artery calcium testing to improve coronary heart disease risk assessment in a lung cancer screening population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2018;**12**:493-499.
27. Hong JC, Blankstein R, Shaw LJ, Padula WV, Arrieta A, Fialkow JA, Blumenthal RS, Blaha MJ, Krumholz HM, Nasir K. Implications of coronary artery calcium testing for treatment decisions among statin candidates according to the ACC/ AHA cholesterol management guidelines: a cost-effectiveness analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;**10**:938-952.
28. Cho I, Al'Aref SJ, Berger AB OH, Gransar H, Valenti V, Lin FY, Achenbach S, Berman DS, Budoff MJ, Callister TQ, Al-Mallah MH, Cademartiri F, Chinnaiyan K, Chow BJW, DeLago A, Villines TC, Hadamitzky M, Hausleiter J, Leipsic J, Shaw LJ, Kaufmann PA, Feuchtner G, Kim YJ, Maffei E, Raff G, Pontone G, Andreini D, Marques H, Rubinshtein R, Chang HJ, Min JK. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography findings in asymptomatic individuals: a 6-year follow-up from the prospective multicentre international CONFIRM study. *Eur HeartJ* 2018;**39**:934-941.
29. Kavousi M, Desai CS, Ayers C, Blumenthal RS, Budoff MJ, Mahabadi AA, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Erbel R, Khera A, Geisel MH, Jockel KH, Lehmann N, Hoffmann U, O'Donnell CJ, Massaro JM, Liu K, Mohlenkamp S, Ning H, Franco OH, Greenland P. Prevalence and prognostic implications of coronary artery calcification in low-risk women: a meta-analysis. *JAMA* 2016;**316**:2126-2134.
30. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart M, Catapano AL, Robertson CM, Kiechl S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Ziegelbauer K, Bots ML, Thompson SG; PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;**379**:2053-2062.
31. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:485–494.
32. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;**338**:b2376.
33. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N *Engl J Med* 2015;**372**:2387-2397.

34. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;**376**:1670-1681.
35. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;**385**:1397-1405.
36. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;**380**:581-590.
37. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Descamps OS, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Wiklund O; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;**2**:655-666.
38. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network metaanalysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:1769-1781.
39. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;**294**:2437-2445.
40. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;**129**:S1-S45.
41. Vallejo-Vaz AJ, Robertson M, Catapano AL, Watts GF, Kastelein JJ, Packard CJ, Ford I, Ray KK. Low-density lipoprotein cholesterol lowering for the primary prevention of cardiovascular disease among men with primary elevations of low-density lipoprotein cholesterol levels of 190 mg/dL or above: analyses from the WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 5-year randomized trial and 20-year observational follow-up. *Circulation* 2017;**136**: 1878-1891.
42. Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation* 2007;**116**:1832-1844.
43. Boren J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol* 2016;**27**:473-483.
44. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:1141-1156.
45. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundstrom J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S, Koenig W, Dullaart RP, Assmann G, D'Agostino RB Sr, Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A,

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Tipping RW, Gomez-de-la-Camara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gallacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kauhanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012;**307**:2499-2506.

46. WillerCJ,SchmidtEM,SenguptaS,PelosoGM,GustafssonS,KanoniS,Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Do R, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikkila K, Hypponen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, JohnsonT,KaakinenM,KettunenJ,KleberME,LiX,LuanJ,LyytikainenLP, Magnusson PKE, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Muller-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shah S, Shungin D, Sidore C, Song C, Strawbridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van den Herik EG, Voight BF, Volcik KA,WaiteLL,WongA,WuY,ZhangW,AbsherD,AsikiG,Barroso I,Been LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney ASF, Doring A, Elliott P, Epstein SE, Ingi Eyjolfsson G, Gigante B, Goodarzi MO, Grallert H, Gravito ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJP, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtimaki T, Lin SY, Lindstrom J, Loos RJF, Mach F, McArdle WL,MeisingerC,MitchellBD,MullerG,NagarajaR,NarisuN,Nieminen TVM, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruokonen A, Samani N, Scharnagl H, Seeley J, Silander K, Stancakova A, Stirrups K, Swift AJ, Tiret L, Uitterlinden AG, van Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemsen G, Wilsgaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YI, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, de Faire U, Feranil AB, Ferrieres J, Ferrucci L, Freimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Gyllensten U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Jarvelin MR, Jula A, Kähönen M, Kaprio J, Kesaniemi A, Kivimaki M, Kooner JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kuh D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, Marz W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njolstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermous T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Schwarz PEH, Sheu WH, Shuldiner AR, Siegbahn A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, van Duijn CM, Vollenweider P, Wallentin L, Wareham NJ, Whitfield JB, Wolffenbuttel BHR, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CNA, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JI, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Kathiresan S, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR; Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. Nat Genet 2013;**45**:1274-1283.

47. Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, Saleheen D, Kyriakou T, Nelson CP, Hopewell JC, Webb TR, Zeng L, Dehghan A, Alver M, Armasu SM, Auro K, Bjonnes A, Chasman DI, Chen S, Ford I, Franceschini N, Gieger C, Grace C, Gustafsson S, Huang J, Hwang SJ, Kim YK, Kleber ME, Lau KW, Lu X, Lu Y, Lyytikainen LP, Mihailov E, Morrison AC, Pervjakova N, Qu L, Rose LM, Salfati E, Saxena R, Scholz M, Smith AV, Tikkanen E, Uitterlinden A, Yang X, Zhang W, Zhao W, de Andrade M, de Vries PS, van Zuydam NR, Anand SS, Bertram L, Beutner F, Dedoussis G, Frossard P, Gauguier D, Goodall AH, Gottesman O, Haber M, Han BG, Huang J, Jalilzadeh S, Kessler T, Konig IR, Lannfelt L, Lieb W, Lind L, Lindgren CM, Lokki ML, Magnusson PK, Mallick NH, Mehra N, Meitinger T, Memon FU, Morris AP, Nieminen MS, Pedersen NL, Peters A, Rallidis LS, Rasheed A, Samuel M, Shah SH, Sinisalo J, Stirrups KE, Trompet S, Wang L, Zaman KS, Ardissino D, Boerwinkle E, Borecki IB, Bottinger EP, Buring JE, Chambers JC, Collins R, Cupples LA, Danesh J, Demuth I, Elosua R, Epstein SE, Esko T, Feitosa MF, Franco OH, Franzosi MG, Granger CB, Gu D, Gudnason V, Hall AS,

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Hamsten A, Harris TB, Hazen SL, Hengstenberg C, Hofman A, Ingelsson E, Iribarren C, Jukema JW, Karhunen PJ, Kim BJ, Kooner JS, Kuulo IJ, Lehtimaki T, Loos RJF, Melander O, Metspalu A, Marz W, Palmer CN, Perola M, Quertermous T, Rader DJ, Ridker PM, Ripatti S, Roberts R, Salomaa V, Sanghera DK, Schwartz SM, Seedorf U, Stewart AF, Stott DJ, Thiery J, Zalloua PA, O'Donnell CJ, Reilly MP, Assimes TL, Thompson JR, Erdmann J, Clarke R, Watkins H, Kathiresan S, McPherson R, Deloukas P, Schunkert H, Samani NJ, Farrall M. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. Nat Genet 2015;**47**:1121-1130.

48. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA Sr, Flack JM. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. J Am Coll Cardiol 2012;**60**:2631-2639.
49. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, Dale CE, Padmanabhan S, Finan C, Swerdlow DI, Tragante V, van Iperen EP, Sivapalaratnam S, Shah S, Elbers CC, Shah T, Engmann J, Giambartolomei C, White J, Zabaneh D, Sofat R, McLachlan S, consortium U, Doevendans PA, Balmforth AJ, Hall AS, North KE, Almoguera B, Hoogeveen RC, Cushman M, Fornage M, Patel SR, Redline S, Siscovick DS, Tsai MY, Karczewski KJ, Hofker MH, Verschuren WM, Bots ML, van der Schouw YT, Melander O, Dominiczak AF, Morris R, Ben-Shlomo Y, Price J, Kumari M, Baumert J, Peters A, Thorand B, Koenig W, Gaunt TR, Humphries SE, Clarke R, Watkins H, Farrall M, Wilson JG, Rich SS, de Bakker PI, Lange LA, Davey Smith G, Reiner AP, Talmud PJ, Kivimaki M, Lawlor DA, Dudbridge F, Samani NJ, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. Eur Heart J 2015;**36**:539-550.
50. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2016;**316**:1289-1297.
51. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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**:1267-1278.
52. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med 2006;**3 5 4**:1264-1272.
53. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg HN, Chapman MJ, Packard CJ, Laufs U, Oliver-Williams C, Wood AM, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Danesh J, Nicholls SJ, Bhatt DL, Sabatine MS, Catapano AL. Association of triglyceride- lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. JAMA 2019;**321**:364-373.
54. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. J Am Coll Cardiol 2015;**65**:1552-1561.
55. Ference BA, Robinson JG, Brook RD, Catapano AL, Chapman MJ, Neff DR, Voros S, Giugliano RP, Davey Smith G, Fazio S, Sabatine MS. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes. N Engl J Med 2016;**375**:2144-2153.
56. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium, Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-medi- ated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. Lancet 2010;**375**:1634-1639.
57. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. JAm Coll Cardiol 2013;**61**:427-436.
58. Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. Endocr Rev 2015;**36**:131-147.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Госгиь» 11 сентября 2019 года

59. Dron JS, Hegele RA. Complexity of mechanisms among human proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 variants. Curr Opin *Lipidol* 2017;**28**:161-169.
60. Prospective Studies Collaboration. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet 2007;**370**:1829-1839.
61. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MC, Sethi AA, Remaley AT, Schnohr P, Grande P, Tybjaerg-Hansen A. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk ofischemic heart disease. JAMA 2008;**299**:2524-2532.
62. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Holm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burtt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, Konig IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buysschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeir J, Schreiber S, Schafer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardissino D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altshuler D, Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. Lancet 2012;**380**:572-580.
63. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, Gibson CM, Granger C, Menon V, Montalescot G, Rader D, Tall AR, McErlean E, Wolski K, Ruotolo G, Vangerow B, Weerakkody G, Goodman SG, Conde D, McGuire DK, Nicolau JC, Leiva-Pons JL, Pesant Y, Li W, Kandath D, Kouz S, Tahirkheli N, Mason D, Nissen SE: ACCELERATE Investigators. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. N Engl J Med 2017;**376**:1933-1942.
64. HPS/TIMI/REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, Wiviott SD, Cannon CP, Braunwald E, Sammons E, Landray MJ. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. N Engl J Med 2017;**377**:1217-1227.
65. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS; dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;**367**:2089-2099.
66. Aim-High Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 2011;**365**:2255-2267.
67. Group HTC, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wallendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. N Engl J Med 2014;**371**:203-212.
68. Andrews J, Janssan A, Nguyen T, Pisaniello AD, Scherer DJ, Kastelein JJ, Merkely B, Nissen SE, Ray K, Schwartz GG, Worthley SG, Keyserling C, Dasseux JL, Butters J, Girardi J, Miller R, Nicholls SJ. Effect ofserial infusions of reconstituted high-density lipoprotein (CER-001) on coronary atherosclerosis: rationale and design of the CARAT study. Cardiovasc Diagn Ther 2017;**7**:45-51.
69. Tardif JC, Ballantyne CM, Barter P, Dasseux JL, Fayad ZA, Guertin MC, Kastelein JJ, Keyserling

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

C, Klepp H, Koenig W, L'Allier PL, Lesperance J, Luscher TF, Paolini JF, Tawakol A, Waters DD; Can HDL Infusions Significantly QUicken Atherosclerosis REgression (CHI-SQUARE) Investigators. Effects of the high- density lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. Eur Heart J 2014;**35**:3277-3286.

70. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. J Lipid Res 2016;**57**:1953-1975.
71. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, Van den Bossche J, van Buul JD, Ravandi A, Nederveen AJ, Verberne HJ, Scipione C, Nieuwdorp M, Joosten LA, Netea MG, Koschinsky ML, Witztum JL, Tsimikas S, Riksen NP, Stroes ES. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation* 2016;**134**:611-624.
72. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjærg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;**31**:2844-2853.
73. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;**302**:412-423.
74. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, Parish S, Barlera S, Franzosi MG, Rust S, Bennett D, Silveira A, Malarstig A, Green FR, Lathrop M, Gigante B, Leander K, de Faire U, Seedorf U, Hamsten A, Collins R, Watkins H, Farrall M; PROCARDIS Consortium. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009;**361**:2518-2528.
75. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;**301**:2331-2339.
76. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, Im K, Lira Pineda A, Wasserman SM, Ceska R, Ezhov MV, Jukema JW, Jensen HK, Tokgozoglu SL, Mach F, Huber K, Sever PS, Keech AC, Pedersen TR, Sabatine MS. Lipoprotein(a). PCSK9 inhibition. and cardiovascular risk. *Circulation* 2019;**139**:1483-1492.
77. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, Willeit P, Young R, Surendran P, Karthikeyan S, Bolton TR, Peters JE, Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Benn M, Langsted A, Schnohr P, Vedel-Krogh S, Kobylecki CJ, Ford I, Packard C, Trompet S, Jukema JW, Sattar N, Di Angelantonio E, Saleheen D, Howson JMM, Nordestgaard BG, Butterworth AS, Danesh J; European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a Mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol* 2018;**3**:619-627.
78. Parish S, Hopewell JC, Hill MR, Marcovina S, Valdes-Marquez E, Haynes R, Offer A, Pedersen TR, Baigent C, Collins R, Landray M, Armitage J; HPS2-THRIVE Collaborative Group. Impact of apolipoprotein(a) isoform size on lipoprotein(a) lowering in the HPS2-THRIVE Study. *Circ Genom Precis Med* 2018;**11**:e001696.
79. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, Mora S, Remaley AT, Ros E, Watts GF, Borén J, Baum H, Bruckert E, Catapano A, Descamps OS, von Eckardstein A, Kamstrup PR, Kolovou G, Kronenberg F, Langsted A, Pulkki K, Rifai N, Sypniewska G, Wiklund O, Nordestgaard BG; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM. *Clin Chem* 2018;**64**:1006-1033.
80. Jialal I, Inn M, Siegel D, Devaraj S. Underestimation of low density lipoproteincholesterol with the Friedewald equation versus a direct homogenous low density lipoprotein-cholesterol assay. *Lab Med* 2017;**48**:220-224.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

81. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, Joshi PH, Kulkarni KR, Mize PD, Kwiterovich PO, Defilippis AP, Blumenthal RS, Jones SR. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:732-739.
82. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem* 2002;**48**:236-254.
83. Razi F, Forouzanfar K, Bandarian F, Nasli-Esfahani E. LDL-cholesterol measurement in diabetic type 2 patients: a comparison between direct assay and popular equations. *J Diabetes Metab Disord* 2017;**16**:43.
84. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, Miller K, Kastelein JJ. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:471-482.
85. Sathiyakumar V, Park J, Golozar A, Lazo M, Quispe R, Guallar E, Blumenthal RS, Jones SR, Martin SS. Fasting versus nonfasting and low-density lipoprotein cholesterol accuracy. *Circulation* 2018;**137**:10-19.
86. Whelton SP, Meeusen JW, Donato LJ, Jaffe AS, Saenger A, Sokoll LJ, Blumenthal RS, Jones SR, Martin SS. Evaluating the atherogenic burden of individuals with a Friedewald-estimated low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dL compared with a novel low-density lipoprotein estimation method. *J Clin Lipidol* 2017;**11**:1065-1072.
87. Meeusen JW, Lueke AJ, Jaffe AS, Saenger AK. Validation of a proposed novel equation for estimating LDL cholesterol. *Clin Chem* 2014;**60**:1519-1523.
88. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, Weykamp C, Baum H, Pulkki K, von Eckardstein A, De Bacquer D, Borén J, Wiklund O, Laitinen P, Oosterhuis WP, Cobbaert C; EAS-EFLM Collaborative Project. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis* 2014;**233**:83-90.
89. Miida T, Nishinura K, Okamura T, Hirayama S, Ohmura H, Yoshida H, Miyashita Y, Ai M, Tanaka A, Sumino H, Murakami M, Inoue I, Kayamori Y, Nakamura M, Nobori T, Mryazawa Y, Teramoto T, Yokoyama S. A multicenter study on the precision and accuracy of homogeneous assays for LDL-cholesterol: comparison with a beta-quantification method using fresh serum obtained from non-diseased and diseased subjects. *Atherosclerosis* 2012;**225**:208-215.
90. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, Edwards S, Kimberly MM, Korzun WJ, Leary ET, Nakajima K, Nakamura M, Nilsson G, Shamburek RD, Vetrovec GW, Warnick GR, Remaley AT. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem* 2010;**56**:977-986.
91. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid Res* 2016;**57**:526–537.
92. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem* 2003;**49**:1785-1796.
93. Tsimikas S, Fazio S, Viney NJ, Xia S, Witztum JL, Marcovina SM. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size. *J Clin Lipidol* 2018;**12**:1313-1323.
94. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation* 2008;**118**:993-1001.
95. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 2013;**34**:1826-1833.
96. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;**9**:258-270.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

97. Mihas C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a metaanalysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;**9**:271-280.
98. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;**384**:626-635.
99. Baca AM, Warnick GR. Estimation of LDL-associated apolipoprotein B from measurements of triglycerides and total apolipoprotein B. *Clin Chem* 2008;**54**:907-910.
100. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjærg- Hansen A, Watts GF; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;**32**:1345-1361.
101. Cartier LJ, Collins C, Lagace M, Douville P. Comparison of fasting and nonfasting lipid profiles in a large cohort ofpatients presenting at a community hospital. *Clin Biochem* 2018;**52**:61-66.
102. National Clinical Guideline Centre (UK). *Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
103. Joint British Societies Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014;**100**:ii1 -ii67.
104. Doran B, Guo Y, Xu J, Weintraub H, Mora S, Maron DJ, Bangalore S. Prognostic value of fasti ng versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III). *Circulation* 2014;**130**:546-553.
105. Harari G, Green MS, Magid A, Zelber-Sagi S. Usefulness of non-high-density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men in 22-year follow-up. *Am J Cardiol* 2017;**119**:1193-1198.
106. Gu X, Yang X, Li Y, Cao J, Li J, Liu X, Chen J, Shen C, Yu L, Huang J, Gu D. Usefulness of low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol as predictors of cardiovascular disease in Chinese. *Am J Cardiol* 2015;**116**:1063-1070.
107. van den Berg MJ, van der Graaf Y, de Borst GJ, Kappelle LJ, Nathoe HM, Visseren FLJ: SMART Study Group. Low-density lipoprotein cholesterol, non- high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and apolipoprotein B and cardiovascular risk in patients with manifest arterial disease. *Am J Cardiol* 2016;**118**:804-810.
108. van Deventer HE, Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, Edwards S, Kimberly MM, Korzun WJ, Leary ET, Nakajima K, Nakamura M, Shamburek RD, Vetrovec GW, Warnick GR, Remaley AT. Non-HDL cholesterol shows improved accuracy for cardiovascular risk score classification compared to direct or calculated LDL cholesterol in a dyslipidemic population. *Clin Chem* 2011;**57**:490-501.
109. Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis* 2012;**225**:444-449.
110. CookNR, Mora S, Ridker PM. Lipoprotein(a) and cardiovascular riskprediction among women. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:287-296.
111. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1146-1156.
112. Willeit P,Kiechl S, Kronenberg F,Witztum JL,Santer P,MayrM,Xu Q, MayrA, Willeit J, Tsimikas S. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *JAm Coll Cardiol* 2014;**64**:851-860.
113. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D: ESC Committee for Practice Guidelines Committees (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/ EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;**32**:1769-1818.
114. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith SC Jr. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: *a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:1785-1822.
115. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F,Bliden K, Tantry U, Kubica J, Raggi P, Gurbel PA. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;**319**:1566-1579.
116. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:1666-1675.
117. McCormack T, Dent R, Blagden M. Very low LDL-C levels may safely provide additional clinical cardiovascular benefit: the evidence to date. *Int J Clin Pract* 2016;**70**:886-897.
118. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M,BurnierM,Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;**36**:1953-2041.
119. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;**376**:1713-1722.
120. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N *Engl J Med* 2018;**379**:2097-2107.
121. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, Livingstone SJ, Neil HA, Newman CB, Szarek M, DeMicco DA, Durrington PN. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;**55**:473-480.
122. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006;**259**:481-492.
123. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawler PR, de Graaf J, Furberg CD, Sniderman A. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non- HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e000759.
124. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:316-322.
125. Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957-2013: what have we learned? *Am J Med* 2014;**127**:364-369.
126. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Lee IM, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Sacks FM, Smith SC Jr, Svetkey LP, Wadden TA, Yanovski SZ, Kendall KA, Morgan LC, Trisolini MG, Velasco G, Wnek J, Anderson JL, Halperin

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF: American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;**129**: S76-S99.

127. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;**169**:659-669.
128. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, Franco OH, Butterworth AS, Forouhi NG, Thompson SG, Khaw KT, Mozaffarian D, Danesh J, Di Angelantonio E. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;**160**:398-406.
129. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;**7**:e1000252.
130. Forouhi NG, Krauss RM, Taubes G, Willett W. Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. *BMJ* 2018;**361**:k2139.
131. Mozaffarian D. Natural trans fat, dairy fat, partially hydrogenated oils, and cardi- ometabolic health: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2016;**37**:1079-1081.
132. Chen M, Li Y, Sun Q, Pan A, Manson JE, Rexrode KM, Willett WC, Rimm EB, Hu FB. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *Am J Clin Nutr* 2016;**104**:1209-1217.
133. Moore TJ, Vollmer WM, Appel LJ, Sacks FM, Svetkey LP, Vogt TM, Conlin PR, Simons-Morton DG, Carter-Edwards L, Harsha DW. Effect of dietary patterns on ambulatory blood pressure : results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. DASH Collaborative Research Group. *Hypertension* 1999;**34**:472-477.
134. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr* 2014;**17**:2769-2782.
135. Grosso G, Marventano S, Yang J, Micek A, Pajak A, Scalfi L, Galvano F, Kales SN. A comprehensive meta-analysis on evidence ofMediterranean diet and cardiovascular disease: are individual components equal? *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;**57**:3218-3232.
136. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;**99**:779-785.
137. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Retraction and republication: primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N *Engl J Med* 2018;**378**:2441-2442.
138. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;**63**:S5-S21.
139. Clifton PM, Keogh JB. A systematic review ofthe effect of dietary saturated and polyunsaturated fat on heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;**27**:1060-1080.
140. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;**69**:30-42.
141. Hollaender PL, Ross AB, Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Clin Nutr* 2015;**102**:556-572.
142. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, Jones PJ, Lutjohann D, Maerz W, Masana L, Silbernagel G, Staels B, Borén J, Catapano AL, De Backer G, Deanfield J, Descamps OS, Kovanen PT, Riccardi G, Tokgozoglu L, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014;**232**:346-360.
143. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL- cholesterol lowering

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;**85**:9-28.
144. Poli A, Barbagallo CM, Cicero AFG, Corsini A, Manzato E, Trimarco B, Bernini F, Visioli F, Bianchi A, Canzone G, Crescini C, de Kreutzenberg S, Ferrara N, Gambacciani M, Ghiselli A, Lubrano C, Marelli G, Marrocco W, Montemurro V, Parretti D, Pedretti R, Perticone F, Stella R, Marangoni F. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. *Pharmacol Res* 2018;**134**:51-60.
145. Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, Wang L. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One* 2014;**9**:e98611.
146. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM; Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group, Li S. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;**101**:1689-1693.
147. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;**166**:285-293.
148. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, James WP, Finer N. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2016;**17**:1001-1011.
149. Berger S, Raman G, Vishwanathan R, Jacques PF, Johnson EJ. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015;**102**:276-294.
150. Griffin JD, Lichtenstein AH. Dietary cholesterol and plasma lipoprotein profiles: randomized-controlled trials. *Curr Nutr Rep* 2013;**2**:274-282.
151. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;**4**:CD003817.
152. Droste DW, Iliescu C, Vaillant M, Gantenbein M, De Bremaeker N, Lieunard C, Velez T, Meyer M, Guth T, Kuemmerle A, Gilson G, Chioti A. A daily glass of red wine associated with lifestyle changes independently improves blood lipids in patients with carotid arteriosclerosis: results from a randomized controlled trial. *NutrJ* 2013;**12**:147.
153. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;**319**:1523-1528.
154. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;**69**:632-646.
155. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WS Jr, Nunes JP. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev* 2012;**13**:1048-1066.
156. Rivellese AA, Maffettone A, Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Berglund L, Louheranta A, Meyer BJ, Riccardi G. Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects. *Atherosclerosis* 2003;**167**:149-158.
157. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep* 2011;**13**:474-483.
158. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2014;**30**:503-510.
159. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Ai M, Otokozawa S, Nakajima K, Nakano T, Beysen C, Hellerstein MK, Berglund L, Havel PJ. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009;**119**:1322-1334.
160. Gayet-Boyer C, Tenenhaus-Aziza F, Prunet C, Marmonier C, Malpuech-Brugere C, Lamarche B,

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Chardigny JM. Is there a linear relationship between the dose of ruminant trans-fatty acids and cardiovascular risk markers in healthy subjects: results from a systematic review and meta-regression of randomised clinical trials. *Br J Nutr* 2014;**112**:1914-1922.

161. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med* 2009;**48**:9-19.
162. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:1299-1313.
163. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 2003;**37**:283-290.
164. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;**77**:1146-1155.
165. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Fahimi S, Lim S, Andrews KG, Engell RE, Powles J, Ezzati M, Mozaffarian D: Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group NutriCoDE. Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys. *BMJ* 2014;**348**:g2272.
166. Schwingshackl L, Bogensberger B, Bencic A, Knuppel S, Boeing H, Hoffmann G. Effects of oils and solid fats on blood lipids: a systematic review and network meta-analysis. *J Lipid Res* 2018;**59**:1771-1782.
167. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;**56**:320-328.
168. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, Ocampo CI, Orenduff MC, Slentz CA, Johnson JL, Houmard JA, Samsa GP, Kraus WE, Bales CW. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns-does diet matter if they exercise? Responses in studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise I. *Am Heart J* 2012;**164**:117-124.
169. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkami KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;**347**:1483-1492.
170. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011;**342**:d636.
171. De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, Mazzarella R, Costabile G, Ciano O, Riccardi G, Rivellese AA. Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;**32**:2168-2173.
172. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;**73**:560-566.
173. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, Lee V, Lam HD, Nunez MV, Chen GX, Keim NL, Havel PJ. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr* 2015;**101**:1144-1154.
174. Taskinen MR, Soderlund S, Bogl LH, Hakkarainen A, Matikainen N, Pietilainen KH, Rasanen S, Lundbom N, Bjornson E, Eliasson B, Mancina RM, Romeo S, Ahnemas N, Pepa GD, Vetrani C, Prinster A, Annuzzi G, Rivellese A, Despres JP, Boren J. Adverse effects of fructose on cardiometabolic risk factors and hepatic lipid metabolism in subjects with abdominal obesity. *J Intern Med* 2017;**282**:187-201.
175. Look Ahead Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A,

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;**369**:145-154.

176. Batsis JA, Gill LE, Masutani RK, Adachi-Mejia AM, Blunt HB, Bagley PJ, Lopez- Jimenez F, Bartels SJ. Weight loss interventions in older adults with obesity: a systematic review of randomized controlled trials since 2005. *J Am Geriatr Soc* 2017;**65**:257-268.
177. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009;**119**:902-907.
178. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Huang H, Sacks FM, Rimm EB, Wang M, Siscovick DS. Plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;**158**:515-525.
179. Riccardi G, Vaccaro O, Costabile G, Rivellese AA. How well can we control dyslipidemias through lifestyle modifications? *Curr Cardiol Rep* 2016;**18**:66.
180. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, Folsom AR, Rimm EB, Willett WC, Solomon SD. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2018; **3**:e419-e428.
181. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Sheridan P, Mohan V, Iqbal R, Gupta R, Lear S, Wentzel-Viljoen E, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Mony P, Varma RP, Kumar R, Chifamba J, Alhabib KF, Mohammadifard N, Oguz A, Lanas F, Rozanska D, Bostrom KB, Yusoff K, Tsolkile LP, Dans A, Yusufali A, Orlandini A, Poirier P, Khatib R, Hu B, Wei L, Yin L, Deeraili A, Yeates K, Yusuf R, Ismail N, Mozaffarian D, Teo K, Anand SS, Yusuf S; Prospective Urban Rural Epidemiology study investigators. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2018;**392**:2288-2297.
182. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A, Aureli P, Bernini F, Cicero A, Gaddi A, Catapano A, Cricelli C, Gattone M, Marrocco W, Porrini M, Stella R, Vanotti A, Volpe M, Volpe R, Cannella C, Pinto A, Del Toma E, La Vecchia C, Tavani A, Manzato E, Riccardi G, Sirtori C, Zambon A; Nutrition Foundation of Italy. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;**18**:S1 -S16.
183. Global Burden of Disease 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990—2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;**392**:1015-1035.
184. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Camara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidson KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer DG II, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard B, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salamanca-Fernandez E, Kiechl S, Krumholz HM, Grioni S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom J, Arriola L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani A, Trichopoulou A, Kuhn T, Grobbee DE, Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H, Overvad K, Kauhanen J, Wareham N, Langenberg C, Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw JE, Knuiman M, Voortman T, Meisinger C, Tjonneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gilfum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG, Ferrari P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;**391**:1513-1523.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

185. De Backer GG. Food supplements with red yeast rice: more regulations are needed. *Eur J Prev Cardiol* 2017;**24**:1429-1430.
186. Hartley L, May MD, Loveman E, Colquitt JL, Rees K. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;**1**:CD011472.
187. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, Mannarino MR, Bernini F, Rivellese AA. Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" ofthe Italian Society of Diabetology (SID) and ofthe Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;**27**:2-17.
188. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. Clinical review: a critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;**91**:772-780.
189. Mas R, Castano G, Illnait J, Fernandez L, Fernandez J, Aleman C, Pontigas V, Lescay M. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther* 1999;**65**:439-447.
190. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romic Z. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholestero- laemic patients. *Clin Drug Investig* 2005;**25**:701-707.
191. Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol* 2015;**161**:69-81.
192. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, Miller M, Rimm EB, Rudel LL, Robinson JG, Stone NJ, Van Horn LV; American Heart Association. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017;**136**:e1-e23.
193. Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD, Soni PN. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J Clin Lipidol* 2012;**6**:5-18.
194. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N *Engl J Med* 2019;**380**:11-22.
195. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;**5**:257-264.
196. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;**24**:1057-1066.
197. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA; ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;**9**:758-769.
198. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M; GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2541-2548.
199. Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;**23**:799-807.
200. Sharma A, Joshi PH, Rinehart S, Thakker KM, Lele A, Voros S. Baseline very low-density lipoprotein cholesterol is associated with the magnitude of triglyceride lowering on statins, fenofibric acid, or their combination in patients with mixed dyslipidemia. *J Cardiovasc Transl Res* 2014;**7**:465-474.
201. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res*

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

2010;**51**:1546-1553.
202. Tsimikas S, Witztum JL, Miller ER, Sasiela WJ, Szarek M, Olsson AG, Schwartz GG; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation* 2004;**110**:1406-1412.
203. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgemuth J, Ridker PM, Mora S. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation* 2014;**129**:635-642.
204. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004;**109**:III39-III43.
205. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res* 2017;**120**:229-243.
206. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;**10**:10-17.
207. Genser B, Marz W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006;**95**:393-404.
208. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation* 1995;**91**:2274-2282.
209. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998;**97**:946-952.
210. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;**282**:2340-2346.
211. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011;**104**:109-124.
212. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, Sattar N. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;**170**:1024-1031.
213. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**1**:CD004816.
214. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, Mark PB, Fellstrom B, Jardine AG, Wanner C, Holdaas H, Fulcher J, Haynes R, Landray MJ, Keech A, Simes J, Collins R, Baigent C. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;**4**:829-839.
215. Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades AE. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013;**20**:641-657.
216. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2016;**133**:1073-1080.
217. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;**393**:407-415.
218. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, Bohm M, Cleland JG, Gullestad L, Kjekshus J, van Veldhuisen DJ, Wikstrand J, Wedel H, McMurray JJ, Pocock SJ. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2014;**2**:289-297.
219. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Porcu M, Tognoni G: Gissi-HF Investigator. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:1231-1239.

220. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E: German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *NEnglJMed* 2005;**353**:238-248.
221. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F: AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;**360**:1395-1407.
222. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairittichai U, Ophascharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R: SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;**377**:2181-2192.
223. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhala N, Holland L, Peto R, Keech A, Collins R, Simes J, Baigent C. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One* 2012;**7**:e29849.
224. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**7**:CD007514.
225. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**12**:CD008623.
226. Rahimi K, Bhala N, Kamphuisen P, Emberson J, Biere-Rafi S, Krane V, Robertson M, Wikstrand J, McMurray J. Effect of statins on venous thromboembolic events: a meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;**9**:e1001310. doi: 10.1371/journal.pmed.1001310. Epub 18 September 2012.
227. Rahimi K, Emberson J, McGale P, Majoni W, Merhi A, Asselbergs FW, Krane V, Macfarlane PW; PROSPER Executive. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *BMJ* 2011;**342**:d1250.
228. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, Du J, Guarguagli S, Hill M, Chen Z, Collins R, Casadei B. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. N *Engl J Med* 2016;**374**:1744-1753.
229. Raval AD, Hunter T, Stuckey B, Hart RJ. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;**10**:CD008565.
230. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;**1**:CD003160.
231. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, Schneider J, Wang H, Keech A, Pedersen TR, Sabatine MS, Sever PS, Robinson JG, Honarpour N, Wasserman SM, Ott BR: EBBINGHAUS Investigators. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. N *Engl J Med* 2017;**377**:633-643.
232. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, De Backer G, Hegele RA, Hovingh GK, Jacobson TA, Krauss RM, Laufs U, Leiter LA, Marz W, Nordestgaard BG, Raal FJ, Roden M, Santos RD, Stein EA, Stroes ES, Thompson PD, Tokgozoglu L, Vladutiu GD, Gencer B, Stock JK, Ginsberg HN, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Госгиз» 11 сентября 2019 года

2018;**39**:2526-2539.

233. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;**388**:2532-2561.
234. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgozoglu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, Marz W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;**36**:1012-1022.
235. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;**97**:52C-60C.
236. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hypertipidemic patients-the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;**19**:403-414.
237. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kannappan A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol* 2006;**97**:32C-43C.
238. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, Collins R, Sever P; ASCOT Investigators. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised doubleblind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017;**389**:2473-2481.
239. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol* 2014;**21**:464-474.
240. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;**6**:390-399.
241. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, Thompson PD, Guyton JR, Baccara- Dinet MT, Gipe D. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2014;**8**:554-561.
242. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother* 2013;**47**:398-404.
243. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;**10**:264-271.
244. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology 2004;126:1287-1292.*
245. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, Maggioni M, Kakela P, Wiklund O, Mozzi E, Grimaudo S, Kaminska D, Rametta R, Craxi A, Fargion S, Nobili V, Romeo S, Pihlajamaki J, Valenti L. Statin use and nonalcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015;**63**:705-712.
246. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005;**329**:62-65.
247. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;**375**:735-742.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

248. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;**305**:2556-2564.
249. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJ, Messig M, Breazna A, Pedersen TR. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:148-152.
250. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JE, Shah T, Sofat R, Stender S, Johnson PC, Scott RA, Leusink M, Verweij N, Sharp SJ, Guo Y, Giambartolomei C, Chung C, Peasey A, Amuzu A, Li K, Palmen J, Howard P, Cooper JA, Drenos F, Li YR, Lowe G, Gallacher J, Stewart MC, Tzoulaki I, Buxbaum SG, van der AD, Forouhi NG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Schnabel RB, Hubacek JA, Kubinova R, Baceviciene M, Tamosiunas A, Pajak A, Topor-Madry R, Stepaniak U, Malyutina S, Baldassarre D, Sennblad B, Tremoli E, de Faire U, Veglia F, Ford I, Jukema JW, Westendorp RG, de Borst GJ, de Jong PA, Algra A, Spiering W, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, de Boer A, Doevendans PA, Eaton CB, Robinson JG, Duggan D, Consortium D, Consortium M, InterAct C, Kjekshus J, Downs JR, Gotto AM, Keech AC, Marchioli R, Tognoni G, Sever PS, Poulter NR, Waters DD, Pedersen TR, Amarenco P, Nakamura H, McMurray JJ, Lewsey JD, Chasman DI, Ridker PM, Maggioni AP, Tavazzi L, Ray KK, Seshasai SR, Manson JE, Price JF, Whincup PH, Morris RW, Lawlor DA, Smith GD, Ben-Shlomo Y, Schreiner PJ, Fornage M, Siscovick DS, Cushman M, Kumari M, Wareham NJ, Verschuren WM, Redline S, Patel SR, Whittaker JC, Hamsten A, Delaney JA, Dale C, Gaunt TR, Wong A, Kuh D, Hardy R, Kathiresan S, Castillo BA, van der Harst P, Brunner EJ, Tybjaerg-Hansen A, Marmot MG, Krauss RM, Tsai M, Coresh J, Hoogeveen RC, Psaty BM, Lange LA, Hakonarson H, Dudbridge F, Humphries SE, Talmud PJ, Kivimaki M, Timpson NJ, Langenberg C, Asselbergs FW, Voevoda M, Bobak M, Pikhart H, Wilson JG, Reiner AP, Keating BJ, Hingorani AD, Sattar N. HMG- coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet* 2015;**385**:351-361.
251. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;**43**:2149-2156.
252. Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, Donner A, Mamdani M, Douketis JD, Arima H, Chalmers J, MacMahon S, Tirschwell DL, Psaty BM, Bushnell CD, Aguilar MI, Capampangan DJ, Werring DJ, De Raugo P, Viswanathan A, Danchin N, Cheng CL, Yang YH, Verdel BM, Lai MS, Kennedy J, Uchiyama S, Yamaguchi T, Ikeda Y, Mrkobrada M. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2011;**124**:2233-2242.
253. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**1**:CD005019.
254. Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Am J Cardiol* 2006;**97**:748-755.
255. Sidaway JE, Davidson RG, McTaggart F, Orton TC, Scott RC, Smith GJ, Brunskill NJ. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol* 2004;**15**:2258-2265.
256. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and postapproval surveillance. *Expert Opin Drug Saf* 2004;**3**:547-557.
257. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med* 2011;**365**:285-287.
258. Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Monitoring of lipids, enzymes, and creatine kinase in patients on lipid-lowering drug therapy. *Curr Cardiol Rep* 2013;**15**:397.
259. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab* 2009;**11**:89-94.
260. Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Relative safety of gemfibrozil and feno- fibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. *Am J Cardiol* 2008;**101**:95-97.
261. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* 2012;**8**:415-427.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

262. Pandor A, Ara RM, Tumur I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, Durrington PN, Chilcott J. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009;**265**:568-580.
263. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, Shah AK, Tershakovec AM. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis* 2012;**223**:251-261.
264. Jones MR, Nwose OM. Role of colesevelam in combination lipid-lowering therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;**13**:315-323.
265. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceska R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA; Gauss-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;**315**:1580-1590.
266. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerdts E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;**359**:1343-1356.
267. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;**160**:785-794.e10.
268. Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, Luscher TF, Catapano AL, Ray KK. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Eur Heart J* 2018;**39**:2540-2545.
269. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators, Stitziel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, Lange LA, Fontanillas P, Gupta N, Duga S, Goel A, Farrall M, Saleheen D, Ferrario P, Konig I, Asselta R, Merlini PA, Marziliano N, Notarangelo MF, Schick U, Auer P, Assimes TL, Reilly M, Wilensky R, Rader DJ, Hovingh GK, Meitinger T, Kessler T, Kastrati A, Laugwitz KL, Siscovick D, Rotter JI, Hazen SL, Tracy R, Cresci S, Spertus J, Jackson R, Schwartz SM, Natarajan P, Crosby J, Muzny D, Ballantyne C, Rich SS, O'Donnell CJ, Abecasis G, Sunyaev S, Nickerson DA, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Austin E, Ye Z, Kullo IJ, Weeke PE, Shaffer CM, Bastarache LA, Denny JC, Roden DM, Palmer C, Deloukas P, Lin DY, Tang ZZ, Erdmann J, Schunkert H, Danesh J, Marrugat J, Elosua R, Ardissino D, McPherson R, Watkins H, Reiner AP, Wilson JG, Altshuler D, Gibbs RA, Lander ES, Boerwinkle E, Gabriel S, Kathiresan S. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014;**371**:2072-2082.
270. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) inhibition and cardiovascular diseases. *Curr Med Chem* 2016;**23**:983-999.
271. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, Komura N, Sakamoto K, Oka H, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Sakaino N, Nakamura N, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H; PRECISE-IVUS Investigators. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:495-507.
272. Khan SU, Talluri S, Riaz H, Rahman H, Nasir F, Bin Riaz I, Sattur S, Ahmed H, Kaluski E, Krasuski R. A Bayesian network meta-analysis of PCSK9 inhibitors, statins and ezetimibe with or without statins for cardiovascular outcomes. *Eur J Prev Cardiol* 2018;**25**:844-853.
273. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Raber L, Mach F, Windecker S. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2018;**39**:1172-1180.
274. Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, Kengne AP. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

trials. *Int J Cardiol* 2017;**227**:850-857.
275. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med* 2014;**31**:2-14.
276. The Lipid Research Clinics Program. Pre-entry characteristics of participants in the Lipid Research Clinics' Coronary Primary Prevention Trial. *J Chronic Dis* 1983;**36**:467-479.
277. The Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence ofcoronary heart disease. *JAMA* 1984;**251**(3):351-64.
278. The Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. Results of 6 years of post-trial follow-up. The Lipid Research Clinics Investigators. *Arch Intern Med* 1992;**152**:1399-1410.
279. He L, Wickremasingha P, Lee J, Tao B, Mendell-Harary J, Walker J, Wight D. Lack of effect of colesevelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;**104**:401-409.
280. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre A, Villeger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;**34**:154-156.
281. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;**54**:273-293.
282. Nozue T. Lipid lowering therapy and circulating PCSK9 concentration. *J Atheroscler Thromb* 2017;**24**:895-907.
283. Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Stroes E. Clinical profile of statin intolerance in the phase 3 GAUSS-2 Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;**30**:297-304.
284. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention ofcar- diovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011748.
285. Thedrez A, Blom DJ, Ramin-Mangata S, Blanchard V, Croyal M, Chemello K, Nativel B, Pichelin M, Cariou B, Bourane S, Tang L, Farnier M, Raal FJ, Lambert G. Homozygous familial hypercholesterolemia patients with identical mutations variably express the LDLR (low-density lipoprotein receptor): implications for the efficacy of evolocumab. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;**38**:592-598.
286. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;**372**:1489-1499.
287. Stein EA, Turner TA. Are the PCSK9 inhibitors the panacea of atherosclerosis treatment? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017;**15**:491-494.
288. Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM, Roth EM, Hanotin C, Gipe D, Du Y, Ferrand AC, Ginsberg HN, Stein EA. Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). *Am J Cardiol* 2014;**114**:711-715.
289. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, Blom D, Eriksson M, Dent R, Wasserman SM, Huang F, Xue A, Albizem M, Scott R, Stein EA. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolo- cumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *JAm Coll Cardiol* 2014;**63**:1278-1288.
290. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA: OpenLabel Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N *Engl J Med* 2015;**372**:1500-1509.
291. Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, Tantry US, O'Connor C, Gurbel PA. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. *Ann Intern Med* 2016; **164**:600-607.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

292. Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: a review of available clinical data. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:1023-1030.
293. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, Torguson R, Brewer HB Jr, Waksman R. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network metaanalysis. *Eur Heart J* 2016;37:536-545.
294. Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, Patel RS, Fairhurst-Hunter Z, Lyall DM, Hartwig FP, Horta BL, Hypponen E, Power C, Moldovan M, van Iperen E, Hovingh GK, Demuth I, Norman K, Steinhagen-Thiessen E, Demuth J, Bertram L, Liu T, Coassin S, Willeit J, Kiechl S, Willeit K, Mason D, Wright J, Morris R, Wanamethee G, Whincup P, Ben-Shlomo Y, McLachlan S, Price JF, Kivimaki M, Welch C, Sanchez-Galvez A, Marques-Vidal P, Nicolaides A, Panayiotou AG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Matullo G, Fiorito G, Guarrera S, Sacerdote C, Wareham NJ, Langenberg C, Scott R, Luan J, Bobak M, Malyutina S, Pajak A, Kubinova R, Tamosiunas A, Pikhart H, Husemoen LL, Grarup N, Pedersen O, Hansen T, Linneberg A, Simonsen KS, Cooper J, Humphries SE, Brilliant M, Kitchner T, Hakonarson H, Carrell DS, McCarty CA, Kirchner HL, Larson EB, Crosslin DR, de Andrade M, Roden DM, Denny JC, Carty C, Hancock S, Attia J, Holliday E, O'Donnell M, Yusuf S, Chong M, Pare G, van der Harst P, Said MA, Eppinga RN, Verweij N, Snieder H, LifeLines Cohort study g, Christen T, Mook-Kanamori DO, Gustafsson S, Lind L, Ingelsson E, Pazoki R, Franco O, Hofman A, Uitterlinden A, Dehghan A, Teumer A, Baumeister S, Dorr M, Lerch MM, Volker U, Volzke H, Ward J, Pell JP, Smith DJ, Meade T, Maitland-van der Zee AH, Baranova EV, Young R, Ford I, Campbell A, Padmanabhan S, Bots ML, Grobbee DE, Froguel P, Thuillier D, Balkau B, Bonnefond A, Cariou B, Smart M, Bao Y, Kumari M, Mahajan A, Ridker PM, Chasman DI, Reiner AP, Lange LA, Ritchie MD, Asselbergs FW, Casas JP, Keating BJ, Preiss D, Hingorani AD; UCLEB consortium, Sattar N. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:97-105.
295. Cao YX, Liu HH, Dong QT, Li S, Li JJ. Effect of proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 (PCSK9) monoclonal antibodies on new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1391-1398.
296. de Carvalho LSF, Campos AM, Sposito AC. Proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis with over 96,000 patient-years. *Diabetes Care* 2018;41:364-367.
297. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, Murphy SA, Kuder JF, Gouni-Berthold I, Lewis BS, Handelsman Y, Pineda AL, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:941-950.
298. Zhang XL, Zhu L, Wei ZH, Zhu QQ, Qiao JZ, Dai Q, Huang W, Li XH, Xie J, Kang LN, Wang L, Xu B. Comparative efficacy and safety of everolimus-eluting bioresorbable scaffold versus everolimus-eluting metallic stents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:752-763.
299. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571-1582.
300. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ, Jukema JW, Kastelein JJP, Kim AM, Koenig W, Nissen S, Revkin J, Rose LM, Santos RD, Schwartz PF, Shear CL, Yunis C; SPIRE Investigators. Lipid-reduction variability and antidrugantibody formation with bococizumab. *N Engl J Med* 2017;376:1517-1526.
301. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, Averna MR, Sirtori CR, Shah PK, Gaudet D, Stefanutti C, Vigna GB, Du Plessis AM, Propert KJ, Sasiela WJ, Bloedon

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

LT, Rader DJ; Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;**381**:40-46.

302. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, Millar JS, Ikewaki K, Siegelman ES, Gregg RE, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007;**356**:148-156.
303. Agarwala A, Jones P, Nambi V. The role of antisense oligonucleotide therapy in patients with familial hypercholesterolemia: risks, benefits, and management recommendations. *CurrAtheroscler Rep* 2015;**17**:467.
304. Li N, Li Q, Tian XQ, Qian HY, Yang YJ. Mipomersen is a promising therapy in the management of hypercholesterolemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;**14**:367-376.
305. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;**126**:314-345.
306. Accord Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;**362**:1563-1574.
307. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:1849-1861.
308. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, et al. Helsinki Heart Study: primaryprevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety oftreatment, changes in risk factors, and incidence ofcoronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;**317**:1237-1245.
309. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high- density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N *Engl J Med* 1999;**341**:410-418.
310. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. Israel. *Circulation* 1992;**86**:839-848.
311. Meade T,Zuhrie R,Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;**325**:1139.
312. Ip CK, Jin DM, Gao JJ, Meng Z, Meng J, Tan Z, Wang JF, Geng DF. Effects of add-on lipid-modifying therapy on top ofbackground statin treatment on major cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2015;**191**:138-148.
313. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ* 2014;**349**:g4379.
314. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;**57**:267-272.
315. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, Liyanage T, Keech A, Cass A, Perkovic V. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis.*J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:2061-2071.
316. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy offibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;**217**:492-498.
317. Fruchart JC. Pemafibrate (K-877), a novel selective peroxisome proliferator- activated receptor alpha modulator for management of atherogenic dyslipidae- mia. *Cardiovasc Diabetol*

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

2017;16:124.
318. Pradhan AD, Payuter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarenco P, Elam M, Ginsberg H, Hiatt WR, Ishibashi S, Koenig W, Nordestgaard BG, Fruchart JC, Libby P, Ridker PM. 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.
319. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:3C-18C.
320. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, Gurwitz JH, Chan KA, Goodman MJ, Platt R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA 2004;292:2585-2590.*
321. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, LaRosa JC, DeMicco DA, Colhoun HM, Goldenberg I, Murphy MJ, MacDonald TM, Pedersen TR, Keech AC, Ridker PM, Kjekshus J, Sattar N, McMurray JJ. Lipid- modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:804-811.
322. Taskinen MR, Sullivan DR, Ehnholm C, Whiting M, Zannino D, Simes RJ, Keech AC, Barter PJ; FIELD study investigators. Relationships of HDL cholesterol, ApoA-I, and ApoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:950-955.
323. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19-30.
324. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Stein E, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol* 2012;110:984-992.
325. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multicenter, plAcebo-controlled, Randomized, double-blINd, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol* 2011;108:682- 690.
326. Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN, Kling D, Davidson MH. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:94-106.
327. Stroes ESG, Susekov AV, de Bruin TWA, Kvarnstrom M, Yang H, Davidson MH. Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol* 2018;12:321-330.
328. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, Deane KH, AlAbdulghafoor FK, Summerbell CD, Worthington HV, Song F, Hooper L. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7:CD003177.
329. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1540-1550.
330. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SB, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332:752-760.
331. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Minuni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: timecourse analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897-1903.
332. Nicholls SJ, Lincoff AM, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, Davidson MH, Kastelein JJP, Koenig

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

W, McGuire DK, Mozaffarian D, Pedersen TR, Ridker PM, Ray K, Karlson BW, Lundstrom T, Wolski K, Nissen SE. Assessment of omega- 3 carboxylic acids in statin-treated patients with high levels of triglycerides and low levels of high-density lipoprotein cholesterol: rationale and design of the STRENGTH trial. *Clin Cardiol* 2018;**41**:1281-1288.

333. Manson JE. Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H. Albert CM, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE; VITAL Research Group. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019;**380**:23-32.
334. Brasky TM, Darke AK, Song X, Tangen CM, Goodman PJ. Thompson IM, Meyskens FL Jr, Goodman GE, Minasian LM, Parnes HL, Klein EA, Kristal AR. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;**105**:1132-41.
335. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008;**101**:20B-26B.
336. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B; ILLUMINATE Investigators. Effects of tor- cetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;**357**:2109-2122.
337. Ference BA, Kastelein JJP, Ginsberg HN. Chapman MJ, Nicholls SJ, Ray KK, Packard CJ, Laufs U, Brook RD, Oliver-Williams C, Butterworth AS, Danesh J, Smith GD, Catapano AL, Sabatine MS. Association of genetic variants related to CETP inhibitors and statins with lipoprotein levels and cardiovascular risk. *JAMA* 2017;**318**:947-956.
338. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, Wijngaard P, Horton JD, Taubel J, Brooks A, Fernando C, Kauffman RS, Kallend D, Vaishnaw A, Simon A. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. N *Engl J Med* 2017;**376**:41-51.
339. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, Hall T, Troquay RP, Turner T, Visseren FL, Wijngaard P, Wright RS, Kastelein JJ. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. N *Engl J Med* 2017;**376**:1430-1440.
340. Saeed A, Ballantyne CM. Bempedoic acid (ETC-1002): a current review. *Cardiol Clin* 2018;**36**:257-264.
341. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, Leiter LA. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statinintolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo- controlled study. *Atherosclerosis* 2018;**277**:195-203.
342. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, Robinson PL, Ballantyne CM; CLEAR Harmony Trial. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. N *Engl J Med* 2019;**380**:1022-1032.
343. Stitziel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis AC, Sperry AE, Natarajan P, Klarin D, Emdin CA, Zekavat SM, Nomura A, Erdmann J, Schunkert H, Samani NJ, Kraus WE, Shah SH, Yu B, Boerwinkle E, Rader DJ, Gupta N, Frossard PM, Rasheed A, Danesh J, Lander ES, Gabriel S, Saleheen D, Musunuru K, Kathiresan S; PROMIS and Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:2054-2063.
344. Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, Ahmad Z, Cuchel M, Shah PK, Chyu KY, Sasiela WJ, Chan KC, Brisson D, Khoury E, Banerjee P, Gusarova V, Gromada J, Stahl N, Yancopoulos GD, Hovingh GK. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. N *Engl J Med* 2017;**377**:296-297.
345. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, Tai LJ, Fu W, Peralta R, Yu R, Hurh E, Paz E, McEvoy BW, Baker BF, Pham NC, Digenio A, Hughes SG, Geary RS, Witztum JL, Crooke RM, Tsimikas S. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. N *Engl J Med* 2017;**377**:222-232.
346. Graham MJ, Lee RG, Bell TA III, Fu W, Mullick AE, Alexander VJ, Singleton W, Viney N, Geary R, Su J, Baker BF, Burkey J, Crooke ST, Crooke RM. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res* 2013;**112**:1479-1490.
347. Gouni-Berthold I, Alexander V, Digenio A, DuFour R, Steinhagen-Thiessen E, Martin S, Moriarty

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

P, Hughes S, Jones R, Witztum JL, Gaudet D. Apolipoprotein C-III inhibition with volanesorsen in patients with hypertriglyceridemia (COMPASS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis Supp* 2017;**28**:e1 -e2.

348. Gaudet D, Digenio A, Alexander V, Arca M, Jones A, Stroes E, Bergeron J, Civeira F, Hemphill L, Blom D, Flaim J, Hughes S, Geary R, Tsimikas S, Witztum J, Bruckert E. The approach study: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of volanesorsen administered subcutaneously to patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS). *Atherosclerosis* 2017;**263**:e10.
349. Rocha NA, East C, Zhang J, McCullough PA. ApoCIII as a cardiovascular risk factor and modulation by the novel lipid-lowering agent volanesorsen. *Curr Atheroscler Rep* 2017;**19**:62.
350. Didichenko SA, Navdaev AV, Cukier AM, Gille A, Schuetz P, Spycher MO, Therond P, Chapman MJ, Kontush A, Wright SD. Enhanced HDL functionality in small HDL species produced upon remodeling of HDL by reconstituted HDL, CSL112: effects on cholesterol efflux, anti-inflammatory and antioxidative activity. *Circ Res* 2016;**119**:751 -763.
351. Digenio A, Dunbar RL, Alexander VJ, Hompesch M, Morrow L, Lee RG, Graham MJ, Hughes SG, Yu R, Singleton W, Baker BF, Bhanot S, Crooke RM. Antisense-mediated lowering of plasma apolipoprotein C-III by volanesorsen improves dyslipidemia and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;**39**:1408–1415.
352. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, Yu RZ, Marcovina SM, Hughes SG, Graham MJ, Crooke RM, Crooke ST, Witztum JL, Stroes ES, Tsimikas S. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016;**388**:2239-2253.
353. Schreml J, Gouni-Berthold I. Role of anti-PCSK9 antibodies in the treatment of patients with statin intolerance. *Curr Med Chem* 2018;**25**:1538–1548.
354. Maki KC, Guyton JR, Orringer CE, Hamilton-Craig I, Alexander DD, Davidson MH. Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 2016;**10**:905-914.
355. Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, Hovingh GK, Kastelein JJ, Melamed S, Barter P, Waters DD, Ray KK. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT trial. *Circulation* 2018;**138**:770-781.
356. Catapano AL, Farnier M, Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, Brudi P, Tershakovec AM. Combination therapy in dyslipidemia: where are we now? *Atherosclerosis* 2014;**237**:319-335.
357. Global Lipids Genetics Consortium, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Do R, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikkila K, Hypponen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lyytikainen LP, Magnusson PK, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Muller- Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shah S, Shungin D, Sidore C, Song C, Strawbridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van den Herik EG, Voight BF, Volcik KA, Waite LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absher D, Asiki G, Barroso I, Been LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney AS, Doring A, Elliott P, Epstein SE, Eyjolfsson GI, Gigante B, Goodarzi MO, Grallert H, Gravito ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJ, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtimaki T, Lin SY, Lindstrom J, Loos RJ, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Muller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen TV, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruokonen A, Samani N, Scharnagl H, Seeley J, Silander K, Stancakova A, Stirrups K, Swift AJ, Tiret L, Uitterlinden AG, van Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemsen G, Wilsgaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YD, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, de Faire

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

U, Feranil AB, Ferrieres J, Ferrucci L, Freimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Gyllensten U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Jarvelin MR, Jula A, Kähönen M, Kaprio J, Kesaniemi A, Kivimaki M, Kooner JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kuh D, Kumsisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, Marz W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njolstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermous T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Schwarz PE, Sheu WH, Shuldiner AR, Siegbahn A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, van Duijn CM, Vollenweider P, Wallentin L, Wareham NJ, Whitfield JB, Wolffenbuttel BH, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CN, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JI, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Kathiresan S, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013;**45**:1274-1283.

358. Brahm AJ, Hegele RA. Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic. *Curr Opin Lipidol* 2016;**27**:131-140.
359. Ripatti P, Ramo JT, Soderlund S, Surakka I, Matikainen N, Pirinen M, Pajukanta P, Sarin AP, Service SK, Laurila PP, Ehnholm C, Salomaa V, Wilson RK, Palotie A, Freimer NB, Taskinen MR, Ripatti S. The contribution of GWAS loci in familial dyslipidemias. *PLoS Genet* 2016;**12**:e1006078.
360. Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJ, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;**22**:274-282.
361. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, Tu JV. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;**7**:e016461.
362. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation* 2016;**133**:1067-1072.
363. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;**34**:3478-3490a.
364. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991;**303**:893-896.
365. World Health Organization. Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/99.2. Geneva: World Health Organization; 1999. https://apps.who.int/iris/handle/ 10665/66346 (17 July 2019).
366. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK, Luscher TF, Sinning D, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zamorano JL, Pinto FJ, Catapano AL; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2017;**38**:2245-2255.
367. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, Flather M, Glynn RJ, Gregoire J, Jukema JW, Karpov Y, Kastelein JJP, Koenig W, Lorenzatti A, Manga P, Masiukiewicz U, Miller M, Mosterd A, Murin J, Nicolau JC, Nissen S, Ponikowski P, Santos RD, Schwartz PF, Soran H, White H, Wright RS, Vrablik M, Yunis C, Shear CL, Tardif JC; SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J* Med 2017;**376**:1527-1539.
368. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA,

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinhagen-Thiessen E, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Averna M, Boileau C, Boren J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolae- mia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;**35**:2146-2157.

369. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Averna M, Boileau C, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Defesche JC, Descamps OS, Hegele RA, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Masana L, Nordestgaard BG, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Steinhagen-Thiessen E, Stroes ES, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A, Wiklund O; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercho- lesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;**36**:2425-2437.
370. Braamskamp M, Langslet G, McCrindle BW, Cassiman D, Francis GA, Gagne C, Gaudet D, Morrison KM, Wiegman A, Turner T, Miller E, Kusters DM, Raichlen JS, Martin PD, Stein EA, Kastelein JJP, Hutten BA. Effect of rosuvastatin on carotid intima-media thickness in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: the CHARON study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). *Circulation* 2017;**136**:359-366.
371. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, Drogari E, U Ramaswami. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;**7**:CD006401.
372. Reiner Z. Treatment of children with homozygous familial hypercholesterolae- mia. *Eur J Prev Cardiol* 2018;**25**:1095-1097.
373. Koopal C, Marais AD, Visseren FL. Familial dysbetalipoproteinemia: an underdiagnosed lipid disorder. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017;**24**:133-139.
374. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *J Lipid Res* 2009;**50**:S183-S188.
375. Marais D. Dysbetalipoproteinemia: an extreme disorder of remnant metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2015;**26**:292-297.
376. Sniderman A, Couture P, de Graaf J. Diagnosis and treatment of apolipoprotein B dyslipoproteinemias. *Nat Rev Endocrinol* 2010;**6**:335-346.
377. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia-current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol* 2015;**11**:352-362.
378. Bauer RC, Khetarpal SA, Hand NJ, Rader DJ. Therapeutic targets of triglyceride metabolism as informed by human genetics. *Trends Mol Med* 2016;**22**:328-340.
379. Gaudet D, Methot J, Dery S, Brisson D, Essiembre C, Tremblay G, Tremblay K, de Wal J, Twisk J, van den Bulk N, Sier-Ferreira V, van Deventer S. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther* 2013;**20**:361-369.
380. Huff MW, Hegele RA. Apolipoprotein C-III: going back to the future for a lipid drug target. *Circ Res* 2013;**112**:1405-1408.
381. Moulin P, Dufour R, Averna M, Arca M, Cefalu AB, Noto D, D'Erasmo L, Di Costanzo A, Marcais C, Alvarez-Sala Walther LA, Banach M, Boren J, Cramb R, Gouni-Berthold I, Hughes E, Johnson C, Punto X, Reiner Z, van Lennep JR, Soran H, Stefanutti C, Stroes E, Bruckert E. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis* 2018;**275**:265-272.
382. Meyers CD, Tremblay K, Amer A, Chen J, Jiang L, Gaudet D. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis* 2015;**14**:8.
383. Lindkvist B, Appelros S, Regner S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatology* 2012;**12**:317-324.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

384. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;**20**:497-504.
385. Chora JR, Alves AC, Medeiros AM, Mariano C, Lobarinhas G, Guerra A, Mansilha H, Cortez-Pinto H, Bourbon M. Lysosomal acid lipase deficiency: a hidden disease among cohorts of familial hypercholesterolemia? *J Clin Lipidol* 2017;**11**:477-484.e2.
386. Burton BK, Balwani M, Feillet F, Baric I, Burrow TA, Camarena Grande C, Coker M, Consuelo-Sanchez A, Deegan P, Di Rocco M, Enns GM, Erbe R, Ezgu F, Ficicioglu C, Furuya KN, Kane J, Laukaitis C, Mengel E, Neilan EG, Nightingale S, Peters H, Scarpa M, Schwab KO, Smolka V, Valayannopoulos V, Wood M, Goodman Z, Yang Y, Eckert S, Rojas-Caro S, Quinn AG. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med* 2015;**373**:1010-1020.
387. Hague W, Forder P, Simes J, Hunt D, Tonkin A; LIPID Investigators. Effect of pravastatin on cardiovascular events and mortality in 1516 women with coronary heart disease: results from the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) study. *Am Heart J* 2003;**145**:643-651.
388. Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, Berg K, Pedersen T, Kjekshus J. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997;**96**:4211-4218.
389. d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, Zannino D, Mann KP, Best JD, Stuckey BG, Park K, Saltevo J, Keech AC; FIELD Study Investigators. Favourable effects of fenofi- brate on lipids and cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: results from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2014;**57**:2296-2303.
390. Spitzer WO, Farth JM, MacRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies. *Hum Reprod* 2002;**17**:2307-2314.
391. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:221-231.
392. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;**349**:523-534.
393. Rosengren A. Better treatment and improved prognosis in elderly patients with AMI- but do registers tell the whole truth? *Eur Heart J* 2012;**33**:562-563.
394. Second Joint Task Force of European and other Societies. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;**19**:1434-1503.
395. Koopman C, Vaartjes I, Heintjes EM, Spiering W, van Dis I, Herings RM, Bots ML. Persisting gender differences and attenuating age differences in cardiovascular drug use for prevention and treatment of coronary heart disease, 19982010. *Eur Heart J* 2013;**34**:3198-3205.
396. Salami JA, Warraich H, Valero-Elizondo J, Spatz ES, Desai NR, Rana JS, Virani SS, Blankstein R, Khera A, Blaha MJ, Blumenthal RS, Lloyd-Jones D, Nasir K. National trends in statin use and expenditures in the US adult population from 2002 to 2013: insights from the medical expenditure panel survey. *JAMA Cardiol* 2017;**2**:56-65.
397. Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. *JAMA* 2014;**312**:1136-1144.
398. Mangin D, Sweeney K, Heath I. Preventive health care in elderly people needs rethinking. *BMJ* 2007;**335**:285-287.
399. Zimmet PZ. Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history? *Clin Diabetes Endocrinol* 2017;**3**:1.
400. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, McGuire DK, Sattar N, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**376**:1407-1418.
401. Olesen KKW, Madsen M, Egholm G, Thim T, Jensen LO, Raungaard B, Botker HE, Sorensen HT, Maeng M. Patients with diabetes without significant angiographic coronary artery disease have the same risk of myocardial infarction as patients without diabetes in a real-world population

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

receiving appropriate prophylactic treatment. *Diabetes Care* 2017;40:1103-1110.
402. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;**375**:2215-2222.
403. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014;**370**:1514-1523.
404. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 2013;**56**:686-695.
405. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, Thompson MM, de Lusignan S, Ray KK, Hinchliffe RJ. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;**4**:588-597.
406. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012; **126**:1301-1313.
407. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease as driving force in coronary heart disease? *Gut* 2017;**66**:213-214.
408. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2018;**14**:99-114.
409. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;**298**:765-775.
410. Levesque V, Poirier P, Despres JP, Almeras N. Relation between a simple lifestyle risk score and established biological risk factors for cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2017;**120**:1939-1946.
411. Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2015;**239**:483-495.
412. Taskinen MR, Boren J. Why is apolipoprotein CIII emerging as a novel therapeutic target to reduce the burden of cardiovascular disease? *Curr Atheroscler Rep* 2016;**18**:59.
413. Boren J, Watts GF, Adiels M, Soderlund S, Chan DC, Hakkarainen A, Lundbom N, Matikainen N, Kahri J, Verges B, Barrett PH, Taskinen MR. Kinetic and related determinants of plasma triglyceride concentration in abdominal obesity: multicenter tracer kinetic study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;**35**:2218-2224.
414. Gordts PL, Nock R, Son NH, Ramms B, Lew I, Gonzales JC, Thacker BE, Basu D, Lee RG, Mullick AE, Graham MJ, Goldberg IJ, Crooke RM, Witztum JL, Esko JD. ApoC-III inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins through LDL family receptors. *J Clin Invest* 2016;**126**:2855-2866.
415. Mark L, Vallejo-Vaz AJ, Reiber I, Paragh G, Kondapally Seshasai SR, Ray KK. Non-HDL cholesterol goal attainment and its relationship with triglyceride concentrations among diabetic subjects with cardiovascular disease: a nationwide survey of 2674 individuals in Hungary. *Atherosclerosis* 2015;**241**:62-68.
416. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen MR, Ehnholm C, Keech A; Fenofibrate Intervention Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;**32**:493-498.
417. Annuzzi G, Giacco R, Patti L, Di Marino L, De Natale C, Costabile G, Marra M, Santangelo C, Masella R, Rivellese AA. Postprandial chylomicrons and adipose tissue lipoprotein lipase are altered in type 2 diabetes independently of obesity and whole-body insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;**18**:531-538.
418. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;**371**:117-125.
419. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;**41**:S86-S104.
420. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, Budaj AJ, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Loizeau V, Lopes RD, Moryusef A, Murin J, Pordy R, Ristic AD, Roe MT, Tuñón J, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg G; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; pii: S2213-8587(19)30158-5. doi: 10.1016/ S2213-8587(19)30158-5. [Epub ahead of print] Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 July 8.
421. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, Corson M, Largay J, Leiter LA, Lopez C, O'Connor PJ, Sweeney ME, Weiss D, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm R, Ismail-Beigi F, Goff DC Jr, Fleg JL, Rosenberg Y, Byington RP; ACCORDION Study Investigators. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes. *JAMA Cardiol* 2017;**2**:370-380.
422. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus-a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2010;**141**:157-166.
423. Araki E, Yamashita S, Arai H, Yokote K, Satoh J, Inoguchi T, Nakamura J, Maegawa H, Yoshioka N, Tanizawa Y, Watada H, Suganami H, Ishibashi S. Effects of pemafibrate, a novel selective PPARalpha modulator, on lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2018;**41**:538-546.
424. Arca M, Borghi C, Pontremoli R, De Ferrari GM, Colivicchi F, Desideri G, Temporelli PL. Hypertriglyceridemia and omega-3 fatty acids: their often overlooked role in cardiovascular disease prevention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;**28**:197-205.
425. Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, Jacobson TA, Miller M, Tardif JC, Ketchum SB, Doyle RT Jr, Murphy SA, Soni PN, Braeckman RA, Juliano RA, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial. *Clin Cardiol* 2017;**40**:138-148.
426. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. N *Engl J Med* 2018;**379**:1529-1539.
427. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003;**46**:760-765.
428. Chillaron JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism* 2014;**63**:181-187.
429. Annuzzi G, Iovine C, Mandarino B, Patti L, Di Marino L, Riccardi G, Rivellese AA. Effect of acute exogenous hyperinsulinaemia on very low density lipoprotein subfraction composition in normal subjects. *Eur J Clin Invest* 2001;**31**:118-124.
430. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:438-445.
431. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, Briel M. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J* 2011;**32**:1409-1415.
432. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, Schoenhagen P, Nissen SE. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:255-262.
433. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: a systematic review. *J Clin Lipidol* 2016;**10**:1081-1090.
434. Gencer B, Koskinas KC, Räber L, Karagiannis A, Nanchen D, Auer R, Carballo D, Carballo S,

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

Klingenberg R, Heg D, Matter CM, Luscher TF, Rodondi N, Mach F, Windecker S. Eligibility for PCSK9 inhibitors according to American College of Cardiology (ACC) and European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) guidelines after acute coronary syndromes. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e006537.

435. Kureshi F, Kennedy KF, Jones PG, Thomas RJ, Arnold SV, Sharma P, Fendler T, Buchanan DM, Qintar M, Ho PM, Nallamothu BK, Oldridge NB, Spertus JA. Association between cardiac rehabilitation participation and health status outcomes after acute myocardial infarction. *JAMA Cardiol* 2016;**1**:980-988.

436. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, James S, Kellerth T, Lindahl B, Ravn-Fischer A, Rydberg E, Yndigegn T, Jernberg T. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J* 2017;**38**:3056-3065.

437. Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J, De Ferrari GM, Vyas A, Baxter CA, Bash LD, Ashton V, Horack M, Almahmeed W, Chiang FT, Poh KK, Brudi P, Ambegaonkar B. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: results from the Dyslipidemia International Study II. *Atherosclerosis* 2017;**266**:158-166.

438. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E; for the A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;**292**:1307-1316.

439. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, van Wely M, Camaro C, Kolodziejczak M, Gorny B, Wirianta J, Kubica J, Kelm M, de Boer MJ, Suryapranata H. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014;**113**:1753-1764.

440. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of highdose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes. results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *JAm Coll Cardiol* 2005;**46**:1405-1410.

441. Schwartz GG, Fayyad R, Szarek M, DeMicco D, Olsson AG. Early, intensive statin treatment reduces 'hard' cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *EurJ Prev Cardiol* 2017;**24**:1294-1296.

442. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;**285**:1711-1718.

443. Berwanger O, Santucci EV, de Barros ESPGM, Jesuino IA, Damiani LP, Barbosa LM, Santos RHN, Laranjeira LN, Egydio FM, Borges de Oliveira JA, Dall Orto FTC, Beraldo de Andrade P, Bienert IRC, Bosso CE, Mangione JA, Polanczyk CA, Sousa A, Kalil RAK, Santos LM, Sposito AC, Rech RL, Sousa ACS, Baldissera F, Nascimento BR, Giraldez R, Cavalcanti AB, Pereira SB, Mattos LA, Armaganijan LV, Guimaraes HP, Sousa J, Alexander JH, Granger CB, Lopes RD; SECURE-PCI Investigators. Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome: the SECURE-PCI randomized clinical trial. *JAMA* 2018;**319**:1331-1340.

444. Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, Bohula E, Guneri S, White JA, Murphy SA, Park JG, Braunwald E, Giugliano RP. 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**:e006901.

445. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Reist C, Im K, Bohula EA, Isaza D, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Kher U, Tershakovec AM, Braunwald E. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT trial. *JAm Coll Cardiol* 2016;**67**:353-361.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

446. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, Blazing MA, Park JG, Murphy SA, White JA, Mach F, Van de Werf F, Dalby AJ, White HD, Tershakovec AM, Cannon CP, Braunwald E. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2017;**136**:2440-2450.
447. Pokharel Y, Chinnakondepalli K, Vilain K, Wang K, Mark DB, Davies G, Blazing MA, Giugliano RP, Braunwald E, Cannon CP, Cohen DJ, Magnuson EA. Impact of ezetimibe on the rate of cardiovascular-related hospitalizations and associated costs among patients with a recent acute coronary syndrome: results from the IMPROVE-IT trial (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;**10**:e003201.
448. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, Blazing MA, He P, Park JG, Murphy SA, White JA, Kesaniemi YA, Pedersen TR, Brady AJ, Mitchel Y, Cannon CP, Braunwald E. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:911-921.
449. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, Arashi H, Yamaguchi J, Nakao K, Tobaru T, Tanaka H, Oka T, Endoh Y, Saito K, Uchida T, Matsui K, Ogawa H. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HLJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J* 2017;**38**:2264-2276.
450. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, Kuder JF, Murphy SA, Wiviott SD, Kurtz CE, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Clinical benefit ofevolocumab by severity and extent of coronary artery disease. *Circulation* 2018;**138**:756-766.
451. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, Toth K, Gouni-Berthold I, Lopez-Miranda J, Schiele F, Mach F, Ott BR, Kanevsky E, Pineda AL, Somaratne R, Wasserman SM, Keech AC, Sever PS, Sabatine MS; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL- cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017;**390**:1962-1971.
452. Koskinas KC, Windecker S, Bubayer A, Gencer B, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Muller O, Matter CM, Raber L, Heg D, Mach F; EVOPACS Investigators. Design of the randomized, placebo-controlled evolocumab for early reduction of LDL-cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS) trial. *Clin Cardiol* 2018;**41**:1513-1520.
453. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, Geleijnse JM, Rauch B, Ness A, Galan P, Chew EY, Bosch J, Collins R, Lewington S, Armitage J, Clarke R; Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: metaanalysis of 10 trials involving 77917 individuals. *JAMA Cardiol* 2018;**3**:225-234.
454. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, Mega S, Pasceri V, Briguori C, Colombo A, Yun KH, Jeong MH, Kim JS, Choi D, Bozbas H, Kinoshita M, Fukuda K, Jia XW, Hara H, Cay S, Di Sciascio G. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation* 2011;**123**:1622-1632.
455. Kim JS, Kim J, Choi D, Lee CJ, Lee SH, Ko YG, Hong MK, Kim BK, Oh SJ, Jeon DW, Yang JY, Cho JR, Lee NH, Cho YH, Cho DK, Jang Y. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Inters* 2010;**3**:332-339.
456. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, Castelli A, Mussardo M, Montorfano M, Ricciardelli B, Colombo A. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:2157-2163.
457. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:558-565.
458. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Kołodziejczak MM, Palmer SC, Dias S, Buffon A, Kubica

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

J, Kowalewski M, Jadczyk T, Laskiewicz M, Jedrzejek M, Brockmeyer M, Airoldi F, Ruospo M, De Servi S, Wojakowski W, O'Connor C, Strippoli GF. Prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiovascular procedures–a systematic review and network metaanalysis. *PLoS One* 2017;**12**:e0168726.

459. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transientischemic attack. *N Engl J Med* 2006;**355**:549-559.
460. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis ofstatins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;**8**:453-463.
461. Merwick A, Albers GW, Arsava EM, Ay H, Calvet D, Coutts SB, Cucchiara BL, Demchuk AM, Giles MF, Mas JL, Olivot JM, Purroy F, Rothwell PM, Saver JL, Sharma VK, Tsivgoulis G, Kelly PJ. Reduction in early stroke risk in carotid stenosis with transient ischemic attack associated with statin treatment. *Stroke* 2013;**44**:2814-2820.
462. Flint AC, Conell C, Ren X, Kamel H, Chan SL, Rao VA, Johnston SC. Statin adherence is associated with reduced recurrent stroke risk in patients with or without atrial fibrillation. *Stroke* 2017;**48**:1788-1794.
463. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range ofinitial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;**339**:1349-1357.
464. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyorala K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;**3**:249-254.
465. Kinsh KK, Waters DD, Bittner V, Deedwania PC, Kastelein JJ, Lewis SJ, Wenger NK. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007;**115**:576-583.
466. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Janosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N *Engl J Med* 2007;**357**:2248-2261.
467. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;**335**:1001-1009.
468. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:2326-2331.
469. Preiss D, Campbell RT, Murray HM, Ford I, Packard CJ, Sattar N, Rahimi K, Colhoun HM, Waters DD, LaRosa JC, Amarenco P, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Koren MJ, Poulter NR, Sever PS, Ridker PM, MacFadyen JG, Solomon SD, Davis BR, Simpson LM, Nakamura H, Mizuno K, Marfisi RM, Marchioli R, Tognoni G, Athyros VG, Ray KK, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, McMurray JJ. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur Heart J* 2015;**36**:1536-1546.
470. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:1231-1239.
471. Al-Gobari M, Le HH, Fall M, Gueyffier F, Burnand B. No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017;**12**:e0171168.
472. Feinstein MJ, Jhund P, Kang J, Ning H, Maggioni A, Wikstrand J, Kjekshus J, Tavazzi L, McMurray J, Lloyd-Jones DM. Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF. *Eur J Heart Fail* 2015;17:434-441.
473. Bayes-Genis A, Nunez J, Zannad F, Ferreira JP, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Lang CC, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, Zwinderman AH, Metra M, Lupon J, Voors AA. The PCSK9-LDL receptor axis and outcomes in heart failure: BIOSTAT-CHF subanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2128-2136.
474. Francis GS. Cholesterol and heart failure: is there an important connection? *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2137-2138.
475. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223-1230.
476. Smith JG, Luk K, Schulz CA, Engert JC, Do R, Hindy G, Rukh G, Dufresne L, Almgren P, Owens DS, Harris TB, Peloso GM, Kerr KF, Wong Q, Smith AV, Budoff MJ, Rotter JI, Cupples LA, Rich S, Kathiresan S, Orho-Melander M, Gudnason V, O'Donnell CJ, Post WS, Thanassoulis G; Cohorts for Heart and Aging Research in Genetic Epidemiology (CGARGE) Extracoronary Calcium Working Group. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA* 2014;3 1 2:1764-1771.
477. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:692-711.
478. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001;104:2205-2209.
479. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J; ASTRONOMER Investigators. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 2010;121:306-314.
480. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA; Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. N *Engl J Med* 2005;352:2389-2397.
481. Dichtl W, Alber HF, Feuchtner GM, Hinteringer F, Reinthaler M, Bartel T, Sussenbacher A, Grander W, Ulmer H, Pachinger O, Muller S. Prognosis and risk factors in patients with asymptomatic aortic stenosis and their modulation by atorvastatin (20 mg). *Am J Cardiol* 2008;102:743-748.
482. Thiago L, Tsuji SR, Nyong J, Puga ME, Gois AF, Macedo CR, Valente O, Atallah AN. Statins for aortic valve stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD009571.
483. Zhao Y, Nicoll R, He YH, Henein MY. The effect of statins on valve function and calcification in aortic stenosis: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016;246:318-324.
484. Greve AM, Bang CN, Boman K, Egstrup K, Forman JL, Kesaniemi YA, Ray S, Pedersen TR, Best P, Rajamannan NM, Wachtell K. Effect modifications of lipid-lowering therapy on progression of aortic stenosis (from the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis [SEAS] Study). *Am J Cardiol* 2018;121:739-745.
485. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Mora S, DeMicco DA, Bao W, Tardif JC, Amarenco P, Pedersen T, Barter P, Waters DD. Impact of high-dose atorvastatin therapy and clinical risk factors on incident aortic valve stenosis in patients with cardiovascular disease (from TNT, IDEAL, and SPARCL). *Am J Cardiol* 2014;113:1378-1382.
486. Huded CP, Benck LR, Stone NJ, Sweis RN, Ricciardi MJ, Malaisrie SC, Davidson CJ, Flaherty JD. Relation of intensity of stati n therapy and outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2017;119:1832-1838.
487. Milin AC, VorobiofG, Aksoy O, Ardehali R. Insights into aortic sclerosis and its relationship with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001111.
488. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and manage-

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

mentofchronickidneydisease: synopsis ofthe kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;**158**:825-830.
489. Franczyk-Skora B, Gluba A, Banach M, Rozentryt P, Polonski L, Rysz J. Acute coronary syndromes in patients with chronic kidney disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2013;**11**:758-767.
490. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;**382**:339-352.
491. Olechnowicz-Tietz S, Gluba A, Paradowska A, Banach M, Rysz J. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2013;**45**:1605-1612.
492. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with allcause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;**375**:2073-2081.
493. Loncar G, Barthelemy O, Berman E, Kerneis M, Petroni T, Payot L, Choussat R, Silvain J, Collet JP, Helft G, Montalescot G, Le Feuvre C. Impact of renal failure on all-cause mortality and other outcomes in patients treated by percutaneous coronary intervention. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;**108**:554-562.
494. Tonelli M, Wanner C: Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2014;**160**:182.
495. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy-a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res* 2013;**72**:35-44.
496. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**5**:CD007784.
497. Agarwal A, Prasad GV. Post-transplant dyslipidemia: mechanisms, diagnosis and management. *World J Transplant* 2016;**6**:125-134.
498. Bamgbola O. Metabolic consequences of modern immunosuppressive agents in solid organ transplantation. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016;**7**:110-127.
499. Numakura K, Kagaya H, Yamamoto R, Komine N, Saito M, Hiroshi T, Akihama S, Inoue T, Narita S, Tsuchiya N, Habuchi T, Niiioka T, Miura M, Satoh S. Characterization of clinical and genetic risk factors associated with dyslipidemia after kidney transplantation. *Dis Markers* 2015;2015:179434.
500. Pinto AS, Chedid MF, Guerra LT, Cabeleira DD, Kruel CD. Dietary management for dyslipidemia in liver transplant recipients. *Arq Bras Cir Dig* 2016;**29**:246-251.
501. Riella LV, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012;**12**:1975-1982.
502. Claes K, Meier-Kriesche HU, Schold JD, Vanrenterghem Y, Halloran PF, Ekberg H. Effect of different immunosuppressive regimens on the evolution of distinct metabolic parameters: evidence from the Symphony study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;**27**:850-857.
503. Deleuze S, Garrigue V, Delmas S, Chong G, Swarcz I, Cristol JP, Mourad G. New onset dyslipidemia after renal transplantation: is there a difference between tacrolimus and cyclosporine? *Transplant Proc* 2006;**38**:2311-2313.
504. Kasiske BL, de Mattos A, Flechner SM, Gallon L, Meier-Kriesche HU, Weir MR, Wilkinson A. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;**8**:1384-1392.
505. Li HY, Li B, Wei YG, Yan LN, Wen TF, Zhao JC, Xu MQ, Wang WT, Ma YK, Yang JY. Higher tacrolimus blood concentration is related to hyperlipidemia in living donor liver transplantation recipients. *Dig Dis Sci* 2012;**57**:204-209.
506. Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Hoogeveen R, Mitchell E, Ballantyne CM, Pownall HJ, Opekun

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

AR, Jaffe JS, Oppermann S, Kahan BD. Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *J Lipid Res* 2002;**43**:1170-1180.
507. Page RL II, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation* 2005;**111**:230-239.
508. Alnutairi F, Peterson TC, Molinari M, Walsh MJ, Alwayn I, Peltekian KM. Safety and effectiveness of ezetimibe in liver transplant recipients with hypercholesterolemia. *Liver Transpl* 2009;**15**:504-508.
509. Shaw SM, Chaggar P, Ritchie J, Shah MK, Baynes AC, O'Neill N, Fildes JE, Yonan N, Williams SG. The efficacy and tolerability of ezetimibe in cardiac transplant recipients taking cyclosporin. *Transplantation* 2009;**87**:771-775.
510. European Stroke Organisation Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Riambau V, Roffi M, Rother J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;**32**:2851-2906.
511. McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, Albay M, Chion E, Celic L, Greenland P. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003;**163**:2157-2162.
512. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD000123.
513. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterollowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo- controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:2005-2016.
514. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, Kuder J, Murphy SA, Jukema JW, Lewis BS, Tokgozoglu L, Somaratne R, Sever PS, Pedersen TR, Sabatine MS. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018;**137**:338-350.
515. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, Laakso M, Baker JR, Keech AC; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;**373**:1780-1788.
516. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;**96**:1107-1109.
517. Accord Study Group, Accord Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC Jr, Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N *Engl J Med* 2010;**363**:233-244.
518. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimet DC, O'Connell RL, Colman PG; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;**370**:1687-1697.
519. Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;**26**:2605-2613.
520. Paraskevas KI, Liapis CD, Hamilton G, Mikhailidis DP. Can statins reduce perioperative morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac vascular surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;**32**:286-293.
521. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech- Leao P, Caramelli B. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;**39**:967-975; discussion 975-976.
522. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, Verhagen HJ, Khan

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

NA. Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D: Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. N *Engl J Med* 2009;**361**:980-989.
523. Hackam DG, Wu F, Li P, Austin PC, Tobe SW, Mamdani MM, Garg AX. Statins and renovascular disease in the elderly: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2011;**32**:598-610.
524. Subherwal S, Patel MR, Kober L, Peterson ED, Bhatt DL, Gislason GH, Olsen AM, Jones WS, Torp-Pedersen C, Fosbol EL. Peripheral artery disease is a coronary heart disease risk equivalent among both men and women: results from a nationwide study. *Eur J Prev Cardiol* 2015;**22**:317-325.
525. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;**340**:115-126.
526. Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis. *Immunity* 2017;**47**:621 - 634.
527. Emini Veseli B, Perrotta P, De Meyer GRA, Roth L, Van der Donckt C, Martinet W, De Meyer GRY. Animal models of atherosclerosis. *Eur J Pharmacol* 2017;**816**:3-13.
528. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of Pneumococcus. *J Exp Med* 1930;**52**:561-571.
529. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, Rice MM, Warnica JW, Domanski MJ, Hsia J, Gersh BJ, Rifai N, Ridker PM, Pfeffer MA, Braunwald E; PEACE Investigators. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/ American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2007;**115**:1528-1536.
530. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;**336**:973-979.
531. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N *Engl J Med* 2000;**342**:836-843.
532. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;**350**:1387-1397.
533. Elliott P, Chambers JC, Zhang W, Clarke R, Hopewell JC, Peden JF, Erdmann J, Braund P, Engert JC, Bennett D, Coin L, Ashby D, Tzoulaki I, Brown IJ, Mt-Isa S, McCarthy MI, Peltonen L, Freimer NB, Farrall M, Ruokonen A, Hamsten A, Lim N, Froguel P, Waterworth DM, Vollenweider P, Waeber G, Jarvelin MR, Mooser V, Scott J, Hall AS, Schunkert H, Anand SS, Collins R, Samani NJ, Watkins H, Kooner JS. Genetic loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2009;**302**:37-48.
534. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Thompson A, Sarwar N, Caslake M, Butterworth AS, Amouyel P, Assmann G, Bakker SJ, Barr EL, Barrett-Connor E, Benjamin EJ, Bjorkelund C, Brenner H, Brunner E, Clarke R, Cooper JA, Cremer P, Cushman M, Dagenais GR, D'Agostino RB Sr, Dankner R, Davey- Smith G, Deeg D, Dekker JM, Engstrom G, Folsom AR, Fowkes FG, Gallacher J, Gaziano JM, Giampaoli S, Gillum RF, Hofman A, Howard BV, Ingelsson E, Iso H, Jorgensen T, Kiechl S, Kitamura A, Kiyohara Y, Koenig W, Kromhout D, Kuller LH, Lawlor DA, Meade TW, Nissinen A, Nordestgaard BG, Onat A, Panagiotakos DB, Psaty BM, Rodriguez B, Rosengren A, Salomaa V, Kauhanen J, Salonen JT, Shaffer JA, Shea S, Ford I, Stehouwer CD, Strandberg TE, Tipping RW, Tosetto A, Wassertheil-Smoller S, Wennberg P, Westendorp RG, Whincup PH, Wilhelmsen L, Woodward M, Lowe GD, Wareham NJ, Khaw KT, Sattar N, Packard CJ, Gudnason V, Ridker PM, Pepys MB, Thompson SG, Danesh J. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. N *Engl J Med* 2012;**367**:1310-1320.
535. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J* Med 2008;**359**:1897-1908.
536. Miller DT, Zee RY, Suk Danik J, Kozlowski P, Chasman DI, Lazarus R, Cook NR, Ridker PM, Kwiatkowski DJ. Association of common CRP gene variants with CRP levels and cardiovascular events. *Ann Hum Genet* 2005;**69**:623-638.
537. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol* 2013;**168**:5126-5134.
538. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J Forman, DE Goldberg, R Heidenreich, PA Hlatky, MA Jones, DW Lloyd-Jones, D Lopez-Pajares, N Ndumele, CE Orringer, CE Peralta, CA Saseen, JJ Smith, SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018:S0735-1097:39033-39038.
539. Arnaud C, Burger F, Steffens S, Veillard NR, Nguyen TH, Trono D, Mach F. Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes: new evidence for direct antiinflammatory effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;**25**:1231-1236.
540. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, Tershakovec AM, Blazing MA, Braunwald E. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation* 2015;**132**:1224-1233.
541. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection TherapyThrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C- reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;**352**:20-28.
542. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;**359**:2195-2207.
543. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement ofC-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;**344**:1959-1965.
544. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;**98**:839-844.
545. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Macfadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;**373**:1175-1182.
546. Barbosa SP, Lins LC, Fonseca FA, Matos LN, Aguirre AC, Blanco HT, Amaral JB, Franca CN, Santana JM, Izar MC. Effects of ezetimibe on markers of synthesis and absorption of cholesterol in high-risk patients with elevated C-reactive protein. *Life Sci* 2013;**92**:845-851.
547. Sahebkar A, Di Giosia P, Stamerra CA, Grassi D, Pedone C, Ferretti G, Bacchetti T, Ferri C, Giorgini P. Effect of monoclonal antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: a meta-analysis of16 randomized controlled treatment arms. *Br J Clin Pharmacol* 2016;**81**:1175-1190.
548. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Anti inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *NEnglJMed*2017; **377**:1119-1131.
549. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Haemost* 2009;**7**:332-339.
550. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, Mam V, Hasan A, Rosenberg Y, Iturriaga E, Gupta M, Tsigoulis M, Verma S, Clearfield M, Libby P, Goldhaber SZ, Seagle R, Ofori C, Saklayen M, Butman S, Singh N, Le May M, Bertrand O, Johnston J, Paynter

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

NP, Glynn RJ; CIRT Investigators. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. N *Engl J Med* 2019;**380**:752-762.
551. Weber C, Badimon L, Mach F, van der Vorst EPC. Therapeutic strategies for atherosclerosis and atherothrombosis: past, present and future. *Thromb Haemost* 2017;**117**:1258-1264.
552. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol* 2006;**97**:61-67.
553. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA, The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;**8**:S47-S57.
554. Bjornsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012;**56**:374-380.
555. Clarke AT, Johnson PC, Hall GC, Ford I, Mills PR. High dose atorvastatin associated with increased risk of significant hepatotoxicity in comparison to simvastatin in UK GPRD cohort. *PLoS One* 2016;**11**:e0151587.
556. Cederberg H, Stancakova A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia* 2015;**58**:1109-1117.
557. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high- sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010; **121**:1069 -1077.
558. Atlas Writing Group. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, Wilkins E, Wright L, Vos R, Bax J, Blum M, Pinto F, Vardas P. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. *Eur Heart J* 2018;**39**:508-579.
559. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. N *Engl J Med* 2015;**372**:1333-1341.
560. Aspelund T, Gudnason V, Magnusdottir BT, Andersen K, Sigurdsson G, Thorsson B, Steingrimsdottir L, Critchley J, Bennett K, O'Flaherty M, Capewell S. Analysing the large decline in coronary heart disease mortality in the Icelandic population aged 25-74 between the years 1981 and 2006. *PLoS One* 2010;**5**:e13957.
561. Bjorck L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J* 2009;**30**:1046-1056.
562. Pereira M, Azevedo A, Lunet N, Carreira H, O'Flaherty M, Capewell S, Bennett K. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;**6**:634-642.
563. Unal B, Sozmen K, Arik H, Gercekfioglu G, Altun DU, Simsek H, Doganay S, Demiral Y, Aslan O, Bennett K, O'Flaherty M, Capewell S, Critchley J. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. *BMC Public Health* 2013;**13**:1135.
564. EunetHta Joint Action 2, Work Package 7, Subgroup 3: Heintz E, Gerber-Grote A, Ghabri S, Hamers FF, Rupel VP, Slabe-Erker R, Davidson T. Is there a European view on health economic evaluations? Results from a synopsis of methodological guidelines used in the EUnetHTA partner countries. *Pharmacoeconomics* 2016;**34**:59-76.
565. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, Reed SD, Rutten F, Sculpher M, Severens J. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health* 2009;**12**:409-418.
566. Frieden TR. A framework for public health action: the health impact pyramid. *Am J Public Health* 2010;**100**:590-595.
567. Hotchkiss JW, Davies CA, Dundas R, Hawkins N, Jhund PS, Scholes S, Bajekal M, O'Flaherty M, Critchley J, Leyland AH, Capewell S. Explaining trends in Scottish coronary heart disease mortality between 2000 and 2010 using IMPACTSEC model: retrospective analysis using routine data. *BMJ* 2014;**348**:g1088.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

568. Cobiac LJ, Magnus A, Lim S, Barendregt JJ, Carter R, Vos T. Which interventions offer best value for money in primary prevention of cardiovascular disease? *PLoS One* 2012;**7**:e41842.
569. Collins M, Mason H, O'Flaherty M, Guzman-Castillo M, Critchley J, Capewell S. An economic evaluation of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in England: a policy modeling study. *Value Health* 2014;**17**:517-524.
570. Mason H, Shoaibi A, Ghandour R, O'Flaherty M, Capewell S, Khatib R, Jabr S, Unal B, Sozmen K, Arfa C, Aissi W, Ben Romdhane H, Fouad F, Al-Ali R, Husseini A; MedCHAMPS project team. A cost effectiveness analysis of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in four Eastern Mediterranean countries. *PLoS One* 2014;**9**:e84445.
571. Moreira PV, Baraldi LG, Moubarac JC, Monteiro CA, Newton A, Capewell S, O'Flaherty M. Comparing different policy scenarios to reduce the consumption of ultra-processed foods in UK: impact on cardiovascular disease mortality using a modelling approach. *PLoS One* 2015;**10**:e0118353.
572. O'Keeffe C, Kabir Z, O'Flaherty M, Walton J, Capewell S, Perry IJ. Modelling the impact of specific food policy options on coronary heart disease and stroke deaths in Ireland. *BMJ Open* 2013;**3**:e002837.
573. Barton P, Andronis L, Briggs A, McPherson K, Capewell S. Effectiveness and cost effectiveness of cardiovascular disease prevention in whole populations: modelling study. *BMJ* 2011;**343**:d4044.
574. Muennig PA, Epstein M, Li G, DiMaggio C. The cost-effectiveness of New York City's Safe Routes to School Program. *Am J Public Health* 2014;**104**:1294–1299.
575. Roux L, Pratt M, Tengs TO, Yore MM, Yanagawa TL, Van Den Bos J, Rutt C, Brownson RC, Powell KE, Heath G, Kohl HW III, Teutsch S, Cawley J, Lee IM, West L, Buchner DM. Cost effectiveness of community-based physical activity interventions. *Am J Prev Med* 2008;**35**:578-588.
576. Jørgensen T, Capewell S, Prescott E, Allender S, Sans S, Zdrojewski T, De Bacquer D, de Sutter J, Franco OH, Løgstrup S, Volpe M, Malyutina S, Marques- Vidal P, Reiner Z, Tell GS, Verschuren WM, Vanuzzo D: PEP section of EACPR. Population-level changes to promote cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol* 2013;**20**:409–421.
577. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation* 2011;**123**:2870-2891.
578. Dalziel K, Segal L. Time to give nutrition interventions a higher profile: cost-effectiveness of 10 nutrition interventions. *Health Promot Int* 2007;**22**: 271-283.
579. Ahern AL, Wheeler GM, Aveyard P, Boyland EJ, Halford JCG, Mander AP, Woolston J, Thomson AM, Tsiountsioura M, Cole D, Mead BR, Irvine L, Turner D, Suhrcke M, Pimpin L, Retat L, Jaccard A, Webber L, Cohn SR, Jebb SA. Extended and standard duration weight-loss programme referrals for adults in primary care (WRAP): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017;**389**:2214-2225.
580. Neumann A, Lindholm L, Norberg M, Schoffer O, Klug SJ, Norstrom F. The cost-effectiveness of interventions targeting lifestyle change for the prevention of diabetes in a Swedish primary care and community based prevention program. *Eur J Health Econ* 2017;**18**:905-919.
581. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP. Longterm effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD. *Thorax* 2010;**65**:711-718.
582. Forster M, Veerman JL, Barendregt JJ, Vos T. Cost-effectiveness of diet and exercise interventions to reduce overweight and obesity. *Int J Obes (Lond)* 2011;**35**:1071-1078.
583. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;**121**:750-758.
584. Loveman E, Frampton GK, Shepherd J, Picot J, Cooper K, Bryant J, Welch K, Clegg A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of long-term weight management schemes for adults: a systematic review. *Health Technol Assess* 2011;**15**:1-182.
585. Guerriero C, Cairns J, Roberts I, Rodgers A, Whittaker R, Free C. The costeffectiveness of smoking cessation support delivered by mobile phone text messaging: Txt2stop. *Eur J Health Econ*

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

2013;14:789-797.
586. McConnachie A, Walker A, Robertson M, Marchbank L, Peacock J, Packard CJ, Cobbe SM, Ford I. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J* 2014;35:290-298.
587. Peura P, Martikainen J, Soini E, Hallinen T, Niskanen L. Cost-effectiveness of statins in the prevention of coronary heart disease events in middle-aged Finnish men. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1823-1832.
588. Heller DJ, Coxson PG, Penko J, Pletcher MJ, Goldman L, Odden MC, Kazi DS, Bibbins-Domingo K. Evaluating the impact and cost-effectiveness of statin use guidelines for primary prevention of coronary heart disease and stroke. *Circulation* 2017;136:1087-1098.
589. Pandya A, Sy S, Cho S, Weinstein MC, Gaziano TA. Cost-effectiveness of 10year risk thresholds for initiation of statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. *JAMA* 2015;314:142-150.
590. Heart Protection Study C, Mihaylova B, Briggs A, Armitage J, Parish S, Gray A, Collins R. Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20,536 people. *BMJ* 2006;333:1145.
591. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, Yeo W, Payne N. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007;11:1-160, iii-iv.
592. Davies GM, Vyas A, Baxter CA. Economic evaluation of ezetimibe treatment in combination with statin therapy in the United States. *J Med Econ* 2017;20:723-731.
593. Lindgren P, Graff J, Olsson AG, Pedersen TJ, Jonsson B; IDEAL Trial Investigators. Cost-effectiveness of high-dose atorvastatin compared with regular dose simvastatin. *Eur Heart J* 2007;28:1448-1453.
594. Stam-Slob MC, van der Graaf Y, Greving JP, Dorresteijn JA, Visseren FL. Costeffectiveness of intensifying lipid-lowering therapy with statins based on individual absolute benefit in coronary artery disease patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004648.
595. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, Gyberg V, Abreu A, Aguiar C, Conde AC, Davletov K, Dilic M, Dolzhenko M, Gaita D, Georgiev B, Gotcheva N, Lalic N, Laucevicius A, Lovic D, Mancas S, Milicic D, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Vulic D, Wood D, On Behalf Of The Euroaspire Investigators. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *EurJ Prev Cardiol* 2016;23:2007-2018.
596. Cherry SB, Benner JS, Hussein MA, Tang SS, Nichol MB. The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients. *Value Health* 2009;12:489-497.
597. Vonbank A, Agewall S, Kjeldsen KP, Lewis BS, Torp-Pedersen C, Ceconi C, Funck-Brentano C, Kaski JC, Niessner A, Tamargo J, Walther T, Wassmann S, Rosano G, Schmidt H, Saely CH, Drexel H. Comprehensive efforts to increase adherence to statin therapy. *Eur Heart J* 2017;38:2473-2479.
598. Corrao G, Scotti L, Zambon A, Baio G, Nicotra F, Conti V, Capri S, Tragni E, Merlino L, Catapano AL, Mancia G. Cost-effectiveness of enhancing adherence to therapy with statins in the setting of primary cardiovascular prevention. Evidence from an empirical approach based on administrative databases. *Atherosclerosis 2011;217:479-485.*
599. Chapman RH, Kowal SL, Cherry SB, Ferrufino CP, Roberts CS, Chen L. The modeled lifetime cost-effectiveness ofpublished adherence-improving interventions for antihypertensive and lipid-lowering medications. *Value Health* 2010;13:685-694.
600. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc* 2011;86:304-314.
601. Bonow RO, Harrington RA, Yancy CW. Cost-effectiveness ofPCSK9 inhibitors: proof in the modeling. *JAMA Cardiol* 2017;2:1298-1299.
602. Arrieta A, Hong JC, Khera R, Virani SS, Krumholz HM, Nasir K. Updated costeffectiveness

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года

assessments of PCSK9 inhibitors from the perspectives of the health system and private payers: insights derived from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:1369-1374.

603. Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR, Giugliano RP, Sever PS, Lindgren P, van Hout B, Villa G, Qian Y, Somaratne R, Sabatine MS. Cost-effectiveness of evolo- cumab therapy for reducing cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2017;2:1069-1078.
604. Korman M, Wisloff T. Modelling the cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors vs. ezetimibe through LDL-C reductions in a Norwegian setting. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4:15-22.
605. Annemans L, Packard CJ, Briggs A, Ray KK. 'Highest risk-highest benefit' strategy: a pragmatic, cost-effective approach to targeting use of PCSK9 inhibitor therapies. *Eur Heart J* 2018;**39**:2546-2550.
606. Robinson JG, Huijgen R, Ray K, Persons J, Kastelein JJ, Pencina MJ. Determining when to add nonstatin therapy: a quantitative approach. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2412-2421.
607. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, Moran AE, Ollendorf DA, Tice JA, Bibbins- Domingo K. Updated cost-effectiveness analysis of PCSK9 inhibitors based on the results of the FOURIER trial. *JAMA* 2017;**318**:748-750.
608. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O; EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronaryheartdisease and asymptomatic individuals athigh risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;**371**:1999-2012.

Загружено по ссылке: https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 — пользователем «Гость» 11 сентября 2019 года