DOI: 10.18087/cardio.2019.2.10231

Айтбаев К. А.[1], Муркамилов И. Т.[2, 3], Фомин В. В.[4]

[1] НИИ молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызстан

[2] Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

[3] Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызстан

[4] ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Гиполипидемическая терапия при хронической болезни почек: влияние на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и дисфункцию почек

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые заболевания, гипер- и дислипидемии, гиполипидемическая терапия, статины

Ссылка для цитирования: Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Фомин В. В. Гиполипидемическая терапия при хронической болезни почек: влияние на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и дисфункцию почек. Кардиология. 2019;59(2):79–87.

Резюме

Неуклонный рост распространенности хронической болезни почек (ХБП) представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения, поскольку ХБП потенциально приводит к развитию терминальной стадии почечной недостаточности (ПН), требующей высокозатратной заместительной терапии, и тесно связана с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), из-за которых умирает большинство пациентов. На прогрессирование дисфункции почек и развитие ССЗ значительное влияние оказывают гипер- и дислипидемии. В настоящем обзоре представлены результаты исследований по оценке влияния гиполипидемической терапии на снижение риска развития ССЗ и замедление дисфункции почек у больных ХБП на преддиализной и диализной стадиях ПН, а также у пациентов с почечным трансплантатом. Кроме того, представлены рекомендации по питанию и новые терапевтические подходы к использованию липидснижающей терапии у больных ХБП, а также перспективы применения новых гиполипидемических препаратов.

Aitbaev K. A.[1], Murkamilov I. T.[2, 3], Fomin V. V.[4]

[1] Research Institute of Molecular Biology and Medicine at the National Center of Cardiology and Therapy Named After acad. M. Mirrakhimov, Bishkek, Kyrgyzstan

[2] Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan

[3] Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan

[4] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Hypolipidemic Therapy and Chronic Kidney Disease: Effects on Cardiovascular Risks and Renal Dysfunction

Keywords: chronic kidney disease; cardiovascular diseases; hyper- and dyslipidemia; hypolipidemic therapy; statins.

For citation: Aitbaev K. A., Murkamilov I. T., Fomin V. V. Hypolipidemic Therapy and Chronic Kidney Disease: Effects on Cardiovascular Risks and Renal Dysfunction. Kardiologiia. 2019;59(2):79–87.

Summary

Steady increase in the prevalence of chronic kidney disease (CKD) is a serious public health problem, since CKD potentially leads to the development of end-stage renal disease (ESRD) that requires high-cost replacement therapy and is closely associated with increased risk of developing cardiovascular diseases (CVD), which are the cause of death in most patients. Progression of renal dysfunction and development of CVD are significantly affected by hyper- and dyslipidemia. This review contains results of studies evaluating the effect of hypolipidemic therapy on reduction of cardiovascular risk and slowdown of renal dysfunction in patients with CKD at pre-dialysis and dialysis stages of renal failure, as well as in patients with kidney transplant. In addition, recommendations on nutrition and new therapeutic approaches to lipid-lowering therapy in patients with CKD, as well as prospects for the usage of new hypolipidemic drugs are also presented.

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения в связи с неуклонным ростом ее распространенности во всем мире [1–3]. Хотя прогрессирование дисфункции почек (ДП) потенциально приводит к развитию терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН), которая требует высокозатратной заместительной терапии (в 2010 г. получали диализ около 2,6 млн человек), основная проблема заключается в том, что ХБП тесно связана с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), из-за которых умирают большинство пациентов [4–6]. Так, риск развития ССЗ у лиц с ХБП стремительно возрастает по мере прогрессирования ДП, а у лиц с ТСПН на диализе превышает соответствующий показатель в общей популяции в 40–50 раз [7].

Установлено, что на прогрессирование ДП и увеличение риска развития ССЗ помимо таких факторов, как резистентность к инсулину, высокое артериальное давление, кальцификация сосудистой стенки, хроническое воспаление, белково-энергетическое истощение, низкая физическая активность и др., значительное влияние могут оказывать гипер- и дислипидемии [8]. Однако, если в общей популяции высокие уровни общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) были прямо связаны с заболеваниями коронарных артерий [9, 10], то в когорте больных ХБП такой связи не наблюдалось. Более того, первоначальные наблюдательные исследования у лиц с ХБП и особенно с ТСПН, получающих гемодиализ, продемонстрировали отсутствие связи увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) или смерти с более высокими уровнями ХС; скорее, они выявляли повышенный риск у лиц с более низкими уровнями ХС [11, 12], что противоречило холестериновой концепции патогенеза атеросклероза, выдвинутой впервые русским ученым Н. Аничковым еще в 1913 г. [13].

В связи с этим цель настоящей статьи – рассмотреть профиль липидов у лиц с ХБП, включая больных, находящихся на программном диализе, и пациентов с почечным трансплантатом, а также оценить влияние липидных нарушений на прогрессирование ДП и развитие ССО на основе анализа результатов исследований, выполненных в последние годы. Кроме того, будут представлены рекомендации по питанию и новые терапевтические подходы к использованию липидснижающей терапии у больных ХБП, а также перспективы применения потенциально новых гиполипидемических препаратов, которые могли бы повысить выживаемость и улучшить клинические исходы у пациентов с почечной недостаточностью (ПН).

Особенности липидного обмена при ХБП

Распространенность ХБП среди населения варьирует от 7 до 12,5% [14] и является независимым фактором риска (ФР) развития ССЗ, которые являются основной причиной заболеваемости и смертности пациентов с этой патологией [15]. ДП начинает влиять на развитие и прогрессирование ССЗ уже на ранних стадиях ХБП [16], что подтверждается результатами исследования PREVEND, в котором альбуминурия представляла собой независимый ФР смерти от ССЗ и смерти от всех причин [17]. Однако патофизиологические механизмы этой связи до конца не понятны и поэтому уместно отметить, что помимо липидных нарушений, артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета, с риском развития ССЗ связаны многие другие факторы (воспаление, уремические токсины, окислительный стресс, снижение уровня оксида азота и измененный дисбаланс кальция и фосфора) [18].

Для пациентов с ХБП обычно характерны высокие уровни триглицеридов и низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛВП), а также нормальный или слегка сниженный уровень ХС ЛНП [19, 20]. Поэтому ХС ЛНП не является надежным прогностическим фактором ССЗ у пациентов с прогрессирующей ХБП. Более того, при ТСПН не высокие, а низкие уровни ХС ассоциированы с повышенным риском смерти, что, вероятно, является следствием хронического воспаления и недоедания, которые приводят к кажущимся парадоксальным противоречиям по отношению к сложившейся ассоциации более высоких уровней липидов со смертностью среди населения в целом [21]. Липидные и аполипопротеиновые профили, характеризующие ПН на додиализной стадии, остаются, по существу, неизменными в период длительного диализа с некоторыми качественными и количественными изменениями.

В частности, при оценке нарушений в распределении субфракций ЛНП было выявлено преобладание мелких и плотных, более атерогенных, чем крупные, частиц ЛНП, что в значительной степени способствовало развитию атеросклеротического сосудистого заболевания. Эти структурные модификации были связаны также с низким содержанием триглицеридов в ЛНП вследствие действий липопротеиновой липазы (ЛПЛ) и печеночной липазы [22, 23].

Что касается высоких уровней триглицеридов, то они могут быть объяснены значительным увеличением содержания в плазме аполипопротеина C-III, который является мощным ингибитором ЛПЛ [24]. ЛПЛ, которая расположена в эндотелии капилляров, ответственна за гидролиз триглицеридов и фосфолипидов липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и хиломикронов, что приводит к их отложению в артериальных сосудах [25, 26]. Развитию атеросклероза и ССЗ у пациентов с ХБП способствуют также высокие уровни в плазме липопротеина Lp(a), содер-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(2).

жание которого зависит от скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и увеличивается уже на ранних стадиях ПН [27].

Более того, стимуляция HMG-CoA-редуктазы и повышение ацетилкоферментацетилтрансферазы (ACAT)-2 способствуют накоплению эстерифицированного ХС и продукции липопротеинов, содержащих апо-В, а именно ЛНП и ЛОНП [28].

ХБП ассоциируется с пониженной активностью лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ) – фермента, связанного с ЛВП и ответственного за превращение ХС в его эстерифицированную форму, что делает возможным удаление ХС через печень. Дисфункция ЛХАТ вызывает морфологические изменения в ЛВП, которые приобретают сферическую, а не дисковидную форму, с последующим изменением их катаболизма [29, 30]. Кроме того, развитие дислипидемии может быть вызвано снижением активности печеночной липазы и ЛПЛ в результате вторичного гиперпаратиреоза, обычного осложнения, наблюдаемого при ХБП [31], поскольку имеются сообщения, что после паратиреоидэктомии происходило значительное снижение уровня триглицеридов плазмы [32].

Статины и риск развития ССО у пациентов с ХБП

В то время как в исследованиях по профилактике ишемической болезни сердца четко продемонстрированы положительные эффекты статинов на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, противоречивые данные были получены при оценке их пользы в популяции больных ХБП [33]. Тем не менее недавние исследования показали положительные результаты также у пациентов с ХБП, независимо от исходных уровней ХС. В частности, в исследованиях HPS (Heart Protection Study) [34] и ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trials) [35] продемонстрировано снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП, получавших симвастатин. Схожие данные получены и по результатам проекта PPP (Pravastatin Pooling Project), где правастатин значительно снижал у пациентов с ХБП частоту развития ССО, включая инфаркт миокарда (ИМ), реваскуляризацию коронарных артерий и коронарную смерть [36]. Исследование Treating to New Targets (TNT), в котором сравнивалась терапевтическая эффективность двух доз аторвастатина (10 и 80 мг) в снижении относительного риска развития ССО у пациентов с ХБП, показало лучшие результаты для более высокой дозы препарата [37]. Подобные выводы были получены также в исследовании ALLIANCE (Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events), в котором аторвастатин снижал относительный риск развития ССО на 28% у пациентов с ХБП и на 11% – у пациентов без признаков ПН [38]. Положительные результаты были получены и при применении розувастатина. Так, в исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) пациенты с ХБП, получавшие розувастатин, демонстрировали снижение частоты развития ИМ, ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смертности на 45% по сравнению с плацебо [39].

Терапевтическая эффективность статинов в отношении снижения риска развития ССЗ была убедительно продемонстрирована и у пациентов, перенесших трансплантацию почек. В частности, исследование ALERT (Assessment of LEscol in Renal Transplant), в котором оценивалось влияние флувастатина на риск развития ССЗ, показало лучшие результаты в группе вмешательства по сравнению с группой плацебо, хотя и не влияло на выживаемость почечного трансплантата и смертность от всех причин [40, 41]. В целом эти данные показывают, что терапия статинами положительно влияет на пациентов с ХБП, но только на додиализной стадии заболевания. У больных ХБП, находящихся на программном диализе, таких положительных эффектов не наблюдалось. Так, исследование 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) не только не выявило различий по частоте первичных конечных точек (коронарная смерть, инсульт или нефатальный ИМ) между леченными и нелеченными группами пациентов, но даже продемонстрировало двукратное увеличение случаев фатального инсульта в группе аторвастатина [42]. Аналогичные результаты были получены также в исследовании AURORA – рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с включением более 2 000 диализных пациентов, получавших розувастатин [43].

Для этих отрицательных результатов могут быть предложены различные объяснения. Во-первых, многие ССО у пациентов на диализе могли быть обусловлены аритмией или неишемической кардиомиопатией и не иметь связи с атеросклерозом. Во-вторых, у этих пациентов атеросклероз, по-видимому, был выражен поздними стадиями развития, когда медикаментозная терапия не дает ощутимого терапевтического эффекта [44].

В противоположность этим двум клиническим исследованиям, которые не показали связи между изменениями уровня липидов в крови и частотой развития ССО, исследование SHARP неожиданно завершилось успехом. В данном проспективном исследовании (период наблюдения составил 4,9 года) с использованием статинов у более 3000 диализных пациентов, рандомизированных в группу приема симвастатина в дозе 20 мг/сут, в группу приема симвастатина в дозе 20 мг/сут в сочетании с эзетимибом и группу плацебо, наибольшее снижение уровня ХС ЛНП (на 55%) и частоты развития ССО (на 17%) отмечено в группе пациентов, получавших симвастатин в сочетании с эзетимибом [45].

Влияние липидов и статиновой терапии на дисфункцию почек

Если исследования *in vitro* и у животных однозначно свидетельствуют о важной роли липидных изменений в инициации и прогрессировании ХБП, то не все исследования у человека показали однородные результаты в отношении связи между аномальным метаболизмом липидов и прогрессированием заболевания почек.

Экспериментальные исследования

Исследованиями на животных установлено, что нарушения в липидном обмене ассоциированы с повреждением клубочков и канальцев, а гиполипидемическая терапия статинами положительно влияет на этот процесс [46]. Патофизиологические механизмы этой ассоциации не полностью понятны, а основное гипотетическое объяснение связывает ее с ингибированием мевалоната, хорошо известного стимулятора клеточной репликации и гломерулярной пролиферации.

B. L. Kasiske и соавт. оценивали эффекты ловастатина у тучных крыс с очаговым гломерулосклерозом [47]. Они обнаружили снижение экскреции альбумина с мочой и уменьшение выраженности клубочкового склероза в группе ловастатина по сравнению с аналогичными показателями в группе плацебо. В другом исследовании потенциальные положительные эффекты статиновой терапии при гломерулярном заболевании оценивались на экспериментальной модели острого мезангиального пролиферативного гломерулонефрита, индуцированного антитимоцитарными антителами [48]. Установлено, что статины подавляют пролиферацию 70% клубочковых клеток и снижают экспрессию альфа-гладкомышечного актина – маркера активации мезангиальных клеток. Кроме того, симвастатин ингибировал также рекрутирование моноцитов/макрофагов в почечные клубочки [49].

Исследования у человека

Был проведен ряд клинических исследований для оценки роли липидов в прогрессировании ХБП, в которых получены как положительные, так и отрицательные результаты.

Так, M. Mänttäri и соавт. сообщили о независимой ассоциации между высокими уровнями ХС ЛНП и снижением функции почек у 2 702 пациентов с дислипидемией [50]. Они также установили, что повышенное отношение ЛНП/ЛВП (>4,4) способствует более быстрой потере функции почек. Однако относительно короткий период наблюдения (5 лет) и исключительное использование креатинина в качестве маркера функции почек являются основными недостатками этого исследования. Аналогичные выводы были сделаны P. Muntner и соавт. при оценке более 2 000 субъектов [51]. В частности, высокий уровень триглицеридов и низкий уровень ХС ЛВП были независимыми ФР развития ДП. И наоборот, уровни ХС и ХС ЛНП не были прогностическими факторами для увеличения риска повреждения почек, хотя короткий период наблюдения (2,9 года) также ограничивает использование результатов данного исследования. В другом исследовании (период наблюдения 14 лет) E. S. Schaeffner и соавт. продемонстрировали значительную связь между аномальными параметрами ХС, такими как низкий уровень ХС ЛВП, и развитием ДП [52]. Благотворное влияние терапии аторвастатином на протеинурию и прогрессирование заболевания почек у пациентов с ХБП продемонстрировано и в другом проспективном контролируемом открытом исследовании (период наблюдения 1 год) [53]. Через год экскреция белка мочи и скорость прогрессирования заболевания почек снизились у пациентов, получавших аторвастатин в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистами AT_1-рецепторов ангиотензина.

Однако во многих других исследованиях результаты оказались отрицательными. Так, исследование SHARP, в котором продемонстрировано позитивное влияние симвастатина + эзетимиба на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ХБП, не подтвердило эффективность этих статинов в замедлении прогрессирования ПН [54]. Не удалось установить прогностическую роль липидов и липопротеинов плазмы также в исследовании CRIC с участием более 2 000 пациентов с ХБП [55]. Схожие заключения были сделаны и по результатам многочисленных мета-анализов. В частности, A. Sanguankeo и соавт. пришли к выводу, что только высокоинтенсивная терапия статинами может улучшить низкие показатели СКФ, тогда как умеренная и низкоинтенсивная стратегии терапии не достигают поставленных целей. Кроме того, этот анализ показал, что статины не снижают протеинурию у пациентов с ХБП [56]. Отрицательные результаты продемонстрировал еще один недавний мета-анализ, включивший 57 исследований с участием в общей сложности 143 888 участников, в котором статины также не снижали риск развития ПН, а уменьшали лишь протеинурию [57].

На основе анализа приведенных исследований можно сделать вывод, что в то время как гиполипидемические препараты следует рекомендовать для предотвращения и снижения частоты развития атеросклеротических заболеваний у пациентов с ХБП, не существует убедительных доказательств для того, чтобы рассматривать их использование с целью замедления прогрессирования заболевания почек. Более того, большинство из этих исследований представляют собой ретроспективные анализы, которые не были специально предназначены для оценки нефропротективной эффективности терапии статинами.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(2).

Пищевые аспекты нарушений обмена липидов при ХБП

Руководства по лечению ХБП часто включают рекомендации по питанию для снижения потребления белка и регулирования расстройств электролитного обмена. Однако мало внимания уделяется потреблению липидов, вероятно, из-за противоречивых данных об их роли в прогрессировании ХБП. Тем не менее учитывая, что дислипидемия представляет собой независимый ФР развития ССЗ, потребление жира следует контролировать с количественной и качественной точек зрения [58].

Долгосрочный эффект обезжиренных, средиземноморских или низкоуглеводных диет был исследован у пациентов с ХБП в сочетании с сахарным диабетом или без него на основе оценки экскреции альбумина в моче и СКФ. Значительное улучшение функции почек было достигнуто при всех диетических режимах, независимо от искажающих факторов, таких как использование ингибиторов АПФ или снижение массы тела [59].

Кроме того, была оценена связь между ХБП и потреблением макронутриентов, включая общие, животные и растительные белки, углеводы, простой сахар, фруктозу, общий жир, насыщенные жирные кислоты, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) и мононенасыщенные жирные кислоты, а также омега-3 и омега-6 жирные кислоты.

После корректировки уровня триглицеридов и ХС в сыворотке крови, индекса массы тела и АГ риск развития ХБП снижался в самом высоком квартиле по сравнению с самым низким квартилем растительных белков, ПНЖК и омега-6-ненасыщенных жирных кислот, тогда как животные белки скорее являлись ФР развития ХБП у взрослых [60].

У пациентов с почечным трансплантатом низколипидная и низкокалорийная диета предотвращала гиперфильтрацию, редуцировала уровень липидов и частоту ожирения, способствуя снижению распространенности метаболического синдрома [61]. Эти данные продемонстрировали важность диетического режима питания, включая количество и качество жиров у пациентов с ХБП.

Подходы к проведению гиполипидемической терапии у пациентов с ХБП

В то время как в общей популяции высокие уровни общего ХС и ХС ЛНП тесно связаны с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, их полезность в качестве маркера у пациентов с ХБП остается неясной. И действительно, у больных ХБП с низкой СКФ связь между более высоким уровнем ХС ЛНП и риском развития ИМ оказалась очень слабой [5]. Кроме того, пациенты на гемодиализе характеризовались низкими уровнями ХС ЛНП и одновременно высоким риском развития ССЗ, что, по-видимому, объясняется влиянием нескольких независимых и прогностических факторов, таких как хроническое воспаление, недоедание или кальцификация сосудов [62, 63].

Первоначально целью гиполипидемической терапии в общей популяции было достижение целевого уровня ХС ЛНП и снижение риска развития ССЗ [64]. При этом, чтобы получить наибольшую пользу от лечения, применялась, несмотря на повышенный риск побочных эффектов, наивысшая допустимая доза препаратов. В 2013 г. новое руководство изменило этот терапевтический подход [65]. Это было особенно актуально для пациентов с ХБП с несколькими сопутствующими заболеваниями, которые по этим причинам подвергались множественной терапии. В частности, теперь рекомендуется более низкая дозировка статинов для лиц с ХБП и СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м^2 или диализных пациентов, без необходимости достижения конкретного целевого уровня ХС ЛНП. Эта стратегия основана исключительно на первоначальной оценке профиля липидов, чтобы исключить

Таблица 1. Рекомендации KDIGO по гиполипидемической терапии у больных ХБП

№ п/п	Категории пациентов с ХБП	Содержание рекомендаций
1	Пациенты с ХБП старше 50 лет и СКФ <60 мл/мин/1,73^2	Рекомендуется терапия с использованием статинов или комбинация статины + эзетимиб
2	Пациенты с ХБП старше 50 лет и СКФ ≥60 мл/мин/1,73^2	Рекомендуется только терапия статинами
3	Пациенты с ХБП моложе 50 лет	Монотерапия статинами показана только у больных ХБП с высоким риском развития ССО (сахарный диабет, ССЗ или 10-летний риск >10%)
4	Пациенты с ХБП на программном диализе	Не следует назначать de novo статины или статины + эзетимиб, поскольку отсутствует их положительное влияние на риск развития ССО, тогда как терапию статинами или статины + эзетимиб следует продолжить у тех, кто уже ее получает
5	Пациенты с почечным трансплантатом	Рекомендуется применение статинов вследствие высокого риска возникновения ССЗ. Гипертриглицеридемию необходимо первоначально корригировать с помощью изменения образа жизни, добавляя фибраты лишь при уровне триглицеридов >1000 мг/дл из-за высокого риска развития острого панкреатита

ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ССО – сердечно-сосудистые осложнения.

тяжелую гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию или вторичные причины дислипидемии, поскольку нет доказательств, свидетельствующих о преимуществе частых липидных измерений [66].

Все эти соображения легли в основу новых рекомендаций KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) по гиполипидемической терапии у больных ХБП [67], которые представлены в табл. 1.

В поисках новых липиднижающих препаратов

Несмотря на то что статины снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, по-прежнему существует группа пациентов с высоким риском развития ССЗ, которым не показано применение статинов в качестве липиднижающих средств. В связи с этим в последние годы разработаны и проходят клинические испытания несколько классов высокоэффективных гиполипидемических препаратов с нестатиновыми механизмами действия. Хотя все они в основном предназначены для терапии гомозиготной семейной гиперхолестеринемии (СГХС), на наш взгляд, их можно было бы использовать также при других заболеваниях, связанных с высоким риском развития ССЗ, в том числе у пациентов с ХБП.

Антисмысловые олигонуклеотиды (АСО)

Данная группа лекарственных препаратов характеризуется нуклеотидными последовательностями, которые являются комплементарными содержанию мРНК. Эти одноцепочечные молекулы ДНК или РНК связываются со специфическими областями мРНК, ингибируя синтез белка аполипопротеина B100 (апоB-100). В свою очередь, нарушенный синтез apoB-100 индуцирует снижение уровней ЛНП и Lp(a) в сыворотке, поскольку apoB-100 является основным аполипопротеином этих атерогенных липопротеинов [68].

Представителем этого класса лекарств является мипомерсен, который одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для лечения пациентов с гомозиготной СГХС в сочетании с классическими гиполипидемическими препаратами, изменением образа жизни и диетическим режимом питания. Однако из-за большого количества побочных эффектов [69] Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) отказало в одобрении использования мипомерсена в клинической практике.

Ингибиторы микросомального белка – переносчика триглицеридов (MTP)

MTP (microsomal triglyceride transfer protein) представляет собой внутриклеточный белок, ответственный за связывание и перенос липидов через клеточную мембрану, и играет ключевую роль в синтезе апоB. Клиническое применение ингибиторов MTP было сфокусировано, в частности, на их использовании у пациентов с гомозиготной СГХС. Так, ломитапид, назначаемый внутрь ингибитор MTP, снижал уровень ХС ЛНП на 50% по сравнению с исходным [70, 71] и был одобрен к применению FDA и EMA для лечения пациентов с гомозиготной СГХС в сочетании с низкожировой диетой и другими гиполипидемическими препаратами.

Ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9)

PCSK9, который принадлежит к семейству пропротеинконвертаз, связывает рецепторы ЛНП (LDLr) печени, тем самым предотвращая удаление частиц ЛНП из крови. Ингибирование PCSK9 приводит к улучшению рециркуляции LDLr, увеличению доступности LDLr на поверхности клеток гепатоцитов и снижению уровня ХС ЛНП в крови. Для клинического применения одобрены только определенные моноклональные антитела, в числе которых алирокумаб, эволокумаб и бокоцизумаб, вводимые подкожно каждые 2–4 нед. Все перечисленные препараты приводили к снижению уровня ХС ЛНП на 50% [72–74].

Ингибиторы белка, переносящего эфиры холестерина (ХЭПБ)

Этот белок (ХЭПБ) секретируется печенью и является ключевым соединением в метаболическом взаимодействии между ЛВП и апоB-содержащими липопротеинами – ЛНП и ЛОНП. Основная физиологическая функция ХЭПБ – перераспределение эфиров ХС и триглицеридов между указанными липопротеинами. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что при высокой активности данного белка уровень ХС ЛВП значительно снижается, а ингибирование его вызывает увеличение уровня ЛВП и снижение уровня ЛНП. Эти данные послужили основанием для разработки препаратов, ингибирующих активность ХЭПБ, с целью повышения уровня ХС ЛВП. Первые два ингибитора ХЭПБ (торцетрапиб, далцетрапиб) не оправдали надежд [75, 76]. Последующие представители семейства ингибиторов ХЭПБ (эвацетрапиб и анацетрапиб) оказались более эффективными и безопасными [77, 78].

Пока нет данных об эффективности всех рассмотренных выше новых классов гиполипидемических препаратов у больных с почечными заболеваниями, поскольку основным показанием к их применению является гомозиготная СГХС. Однако эти новые препараты могли бы найти применение и при лечении пациентов с ХБП, которые, как уже отмечалось, имеют высокий риск развития ССО.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(2).

Заключение

Для пациентов с хронической болезнью почек характерен высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, который проявляется уже на ранних стадиях заболевания, а коморбидные состояния, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия, способствуют повышению этого риска.

Терапия статинами оказывает положительный эффект у пациентов с хронической болезнью почек и почечным трансплантатом, тогда как у лиц с терминальной стадией почечной недостаточности она не демонстрирует преимуществ в плане выживаемости или снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Новые гиполипидемические препараты способствуют дополнительному снижению уровня холестерина, однако необходимы дальнейшие исследования для оценки возможности их потенциального применения у пациентов с хронической болезнью почек для улучшения клинических исходов.

Information about the author:

Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan

Chair of Faculty Therapy

Ilchom T. Murkamilov – PhD, assistant of the department.

E-mail: murkamilov.i@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(2 Suppl 1):S1–266.
2. Zoccali C., Kramer A., Jager K.J. Epidemiology of CKD in Europe: an uncertain scenario. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 1731–1733. DOI: https://doi.org/10.1093/ndt/gfq250.
3. Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. et al. Nacional'nye rekomendacii. Hronicheskaja bolezn' pochek: osnovnye principy skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniju. Clinical Nephrology 2012;4:27–34. Russian (Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Клиническая нефрология 2012;4:27–34).
4. Liyanage T., Ninomiya T., Jha V. et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. Lancet 2015;385:1975–1982. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61601-9.
5. Moiseev V.S., Muhin N.A., Smirnov A.V. et al. National recommendations. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardionephroprotective strategies 2013. Klinicheskaja Farmakologija i Terapija 2014;23(4):4–27. Russian (Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Национальные рекомендации «Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегия кардио-нефропротекции. Клиническая фармакология и терапия 2014;23(3):4–27).
6. Shishkova V.N. Chronic kidney disease and cardiovascular diseases: focus on atrial fibrillation. Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(2):196–201. Russian (Шишкова В.Н. Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистая заболеваемость: фокус на фибрилляцию предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(2):196–201).
7. de Jager D.J., Grootendorst D.C., Jager K.J. et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. JAMA 2009;302(16):1782–1789. DOI: 10.1001/jama.2009.1488.
8. Tonelli M., Muntner P., Lloyd A. et al. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. J Am Soc Nephrol 2013;24:979–986. DOI: 10.1681/ASN.2012080870.
9. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D. et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998;97:1837–1847. PMID:9603539.
10. Stamler J., Wentworth D., Neaton J.D. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 1986;256:2823–2828. DOI: 10.1001/jama.1986.03380200061022.
11. Degoulet P., Legrain M., Reach I. et al. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. Nephron 1982;31:103–110. DOI: https://doi.org/10.1159/000182627.
12. Nazarov A.V., Zhdanova T.V., Urazlina S.E., Istomina A.S. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal 2011;2:124–127. Russian (Назаров А.В., Жданова Т.В., Уразлина С.Е., Истомина А.С. Нарушения липидного обмена у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Уральский медицинский журнал 2011;2:124–127).
13. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2010;86:484–493. DOI: 10.2183/pjab.86.484.
14. Trifirò G., Sultana J., Giorgianni F. et al. Chronic kidney disease requiring healthcare services: a new approach toevaluate epidemiology of renal disease. Biomed Res Int 2014;2014:268362. DOI: http://dx.doi.org/10.1155/2014/268362.
15. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Circulation 2003;108(17):2154–2169. DOI:10.1161/01.CIR.0000095676.90936.80.
16. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004;351(13):1296–1305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031.
17. Hillege H.L., Fidler V., Diercks G.F. et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation 2002;106:1777–1782. DOI: https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000031732.78052.81.
18. Menon V., Gul A., Sarnak M.J. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. Kidney Int 2005;68(40):1413–1418. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00551.x.
19. Vaziri N.D. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. Am J Physiol Renal Physiol 2006;290(2):F262–272. DOI:10.1152/ajprenal.00099.2005.
20. Zhdanova T.V., Borzunova N.S., Nazarov A.V. Characteristics of lipid metabolism in patients with chronic kidney disease and the effect of lipid-lowering drugs on renal hemodynamics. Atherosclerosis and dyslipidemia 2014;4:5–13. Russian (Жданова Т.В.,

Борзунова Н.С., Назаров А.В. Особенности липидного обмена у пациентов с хронической болезнью почек и влияние гиполипидемических препаратов на почечную гемодинамику. Атеросклероз и дислипидемии 2014;4:5–13).
21. Liu Y., Coresh J., Eustace J.A. et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. JAMA 2004;291(4):451–459. DOI: 10.1001/jama.291.4.451.
22. Chu M., Wang A.Y., Chan I.H. et al. Serum small-dense LDL abnormalities in chronic renal disease patients. Br J Biomed Sci 2012;69(3):99–102.
23. Lamarche B., Lemieux I., Després J.P. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, pathophysiology and therapeutic aspects. Diabetes Metab 1999;25:199–211. DOI: DM-08-1999-25-3-1262-3636-101019-ART69.
24. Pandya V., Rao A., Chaudhary K. Lipid abnormalities in kidney disease and management strategies. World J Nephrol 2015;4(1):83–91. DOI: 10.5527/wjn.v4.i1.83.
25. Mead J.R., Irvine S.A., Ramji D.P. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. J Mol Med 2002;80(12):753–769. DOI: https://doi.org/10.1007/s00109-002-0384-9.
26. Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. IDL, VLDL, chylomicrons and atherosclerosis. Eur J Epidemiol 1992;8:92–98.
27. Milionis H.J., Elisaf M.S., Tselepis A. et al. Apolipoprotein(a) phenotypes and lipoprotein(a) concentrations in patients with renal failure. Am J Kidney Dis 1999;33(6):1100–1106. DOI: https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70147-2.
28. Rudel L.L., Shelness G.S. Cholesterol esters and atherosclerosis – a game of ACAT and mouse. Nat Med 2000;6(12):1313–1314.
29. Vaziri N.D., Liang K., Parks J.S. Down-regulation of hepatic lecithin:cholesterol acyltransferase gene expression in chronic renal failure. Kidney Int 2001;59(6):2192–2196. DOI: https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00734.x.
30. Jonas A. Lecithin cholesterol acyltransferase. Biochim Biophys Acta 2000;1529(1):245–256. DOI: https://doi.org/10.1016/S1388-1981(00)00153-0.
31. Liang K., Oveisi F., Vaziri N.D. Role of secondary hyperparathyroidism in the genesis of hypertriglyceridemia and VLDL receptor deficiency in chronic renal failure. Kidney Int 1998;53(3):626–630. DOI: https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00786.x.
32. Lacour B., Roullet J.B., Liagre A.M. et al. Serum lipoprotein disturbances in primary and secondary hyperparathyroidism and effects of parathyroidectomy. Am J Kidney Dis 1986;8(6):422–429. DOI: https://doi.org/10.1016/S0272-6386(86)80169-X.
33. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366(9493):1267–1278. DOI: 10.1016/S0140/6736(05)-67394-1.
34. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360(9326):23–33. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09328-5.
35. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the AngloScandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003;361(9364):1149–1158. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
36. Tonelli M., Isles C., Curhan G.C. et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. Circulation 2004;110:1557–1563. DOI: https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000143892.84582.60.
37. Shepherd J., Kastelein J.J., Bittner V. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. J Am Coll Cardiol 2008;51(15):1448–1454. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.11.072.
38. Koren M.J., Davidson M.H., Wilson D.J. et al. Focused atorvastatin therapy in managed-care patients with coronary heart disease and CKD. Am J Kidney Dis 2009;53(5):741–750. DOI: https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.11.025.
39. Ridker P.M., MacFadyen J., Cressman M., Glynn R.J. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated highsensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. J Am Coll Cardiol 2010;55(12):1266–1273. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.020.
40. Holdaas H., Fellström B., Jardine A.G. et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2003;361(9374):2024–2031. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13638-0.
41. Holdaas H., Fellström B., Cole E. et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. Am J Transplant 2005;5(12):2929–2936.
42. Wanner C., Krane V., März W. et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005;353(3):238–248. DOI: 10.1056/NEJMoa043545.
43. Fellström B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E. et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2009;360(14):1395–1407. DOI: 10.1056/NEJMoa0810177.
44. Buemi M., Lacquaniti A., Bolignano D. et al. Dialysis and the elderly: an underestimated problem. Kidney Blood Press Res 2008;31(5):330–336. DOI: 10.1159/000164277.
45. Baigent C., Landray M.J., Reith C. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2011;377(9784):2181–2192. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
46. Keane W.F., Mulcahy W.S., Kasiske B.L. et al. Hyperlipidemia and progressive renal disease. Kidney Int Suppl 1991;31:S41–S48.
47. Kasiske B.L., O'Donnell M.P., Cleary M.P., Keane W.F. Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. Kidney Int 1988;33(3):667–672. DOI: https://doi.org/10.1038/ki.1988.51.
48. Blom D., Averna M., Meagher E. et al. Long-term efficacy and safety of lomitapide for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia: results of the Phase 3 Extension Trial. Presented at: American Heart Association Scientific Sessions; Orlando, Floroda. Abstract 12450. 2015.
49. Yoshimura A., Inui K., Nemoto T. et al. Simvastatin suppresses glomerular cell proliferation and macrophage infiltration in rats with mesangial proliferative nephritis. J Am Soc Nephrol 1998;9(11):2027–2039.
50. Mänttäri M., Tiula E., Alikoski T., Manninen V. Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. Hypertension 1995;26(4):670–675. DOI: https://doi.org/10.1161/01.HYP.26.4.670.
51. Muntner P., Coresh J., Smith J.C. et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. Kidney Int 2000;58(1):293–301. DOI: https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00165.x.
52. Schaeffner E.S., Kurth T., Curhan G.C. et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. J Am Soc Nephrol 2003;14(8):2084–2091.
53. Bianchi S., Bigazzi R., Caiazza A., Campese V.M. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;41(3):565–570. DOI: https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50140.
54. Haynes R., Lewis D., Emberson J. et al. Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. J Am Soc Nephrol 2014;25(8):1825–1833. DOI: 10.1681/ASN.2013090965.
55. Rahman M., Yang W., Akkina S. et al. Relation of serum lipids and lipoproteins with progression of CKD: the CRIC study. Clin J Am Soc Nephrol 2014;9:1190–1198. DOI: 10.2215/CJN.09320913.

56. Sanguankeo A., Upala S., Cheungpasitporn W. et al. Effects of statins on renal outcome in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2015;10:e0132970.
57. Su X., Zhang L., Lv J. et al. Effect of statins on kidney disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis 2016;67:881–892. S0272-6386(16)00132-3 [pii].
58. Lacquaniti A., Bolignano D., Campo S. et al. Malnutrition in the elderly patient on dialysis. Ren Fail 2009;31:239–245. DOI: http://dx.doi.org/10.1080/08860220802669891.
59. Tirosh A., Golan R., Harman-Boehm I. et al. Renal function following three distinct weight loss dietary strategies during 2 years of a randomized controlled trial. Diabetes Care 2013;36(8):2225–2232. DOI: https://doi.org/10.2337/dc12–1846.
60. Yuzbashian E., Asghari G., Mirmiran P. et al. Associations of dietary macronutrients with glomerular filtration rate and kidney dysfunction: Tehran lipid and glucose study. J Nephrol 2015;28(2):173–180.
61. Bellinghieri G., Bernardi A., Piva M. et al. Metabolic syndrome after kidney transplantation. J Ren Nutr 2009;19(1):105–110. DOI: https://doi.org/10.1053/j.jrn.2008.10.002
62. Iseki K., Yamazato M., Tozawa M., Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. Kidney Int 2002;61:1887–1893. https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00324.x.
63. Ricciardi C.A., Lacquaniti A., Cernaro V. et al. Salt-water imbalance and fluid overload in hemodialysis patients: a pivotal role of corin. Clin Exp Med 2016;16:443–449. DOI: 10.1007/s10238-015-0374-1.
64. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285(19):2486–97. PMID:11368702.
65. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129 (25 Suppl.2):S1–45.
66. 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(3):182.
67. Wanner C., Tonelli M., Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. Kidney Int 2014;85(6):1303–1309.
68. Phillips M.I., Costales J., Lee R.J. et al. Antisense Therapy for Cardiovascular Diseases. Curr Pharm Des 2015;21(30):4417–4426.
69. Thomas G.S., Cromwell W.C., Ali S. et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, reduces atherogenic lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia at high cardiovascular risk: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2013;62(23):2178–2184. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.081.
70. Cuchel M., Meagher E.A., du Toit Theron H. et al. 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(9860):40–46. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61731-0.
71. Blom D., Averna M., Meagher E. et al. Long-term efficacy and safety of lomitapide for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia: results of the Phase 3 Extension Trial. Presented at: American Heart Association Scientific Sessions; Orlando, Floroda. Abstract 12450. 2015;132:A12450.
72. Robinson J.G., Farnier M., Krempf M. et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372(16):1489–1499. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031.
73. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Wiviott S.D. et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372:1500–1509. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858.
74. Ballantyne C.M., Neutel J., Cropp A. et al. Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2015;115(9):1212–1221. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.02.006.
75. Barter P.J., Caulfield M., Eriksson M. et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med 2007;357(21):2109–2122. DOI: 10.1056/NEJMoa0706628.
76. Schwartz G.G., Olsson A.G., Abt M. et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;367:2089–2099. DOI: 10.1056/NEJMoa1206797.
77. Nicholls S.J., Ruotolo G., Brewer H.B. et al. Evacetrapib alone or in combination with statins lowers lipoprotein(a)and total and small LDL particle concentrations in mildly hypercholesterolemic patients. J Clin Lipidol 2016;10(3):519–527, e4. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.11.014.
78. Cannon C.P., Shah S., Dansky H.M. et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. N Engl J Med 2010;363(25):2406–2415.DOI: 10.1056/NEJMoa1009744.

Поступила 18.01.18 (Received 18.01.18)