

Пациент высокого сердечно-сосудистого риска — фокус на результат. Коррекция дислипидемий в клинической практике кардиолога, педиатра, невролога и эндокринолога

Отношения и деятельность. Форум и подготовка материалов статьи состоялись при поддержке компании Амджен.

Рукопись получена 15.11.2021

Принята к публикации 22.11.2021



Для цитирования: Пациент высокого сердечно-сосудистого риска — фокус на результат. Коррекция дислипидемий в клинической практике кардиолога, педиатра, невролога и эндокринолога. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(12):4798. doi:10.15829/1560-4071-2021-4798

High cardiovascular risk patient — focus on results. Treatment of dyslipidemia in the clinical practice of a cardiologist, pediatrician, neurologist and endocrinologist

Relationships and Activities. The forum and the preparation of article materials were supported by the Amgen company.

Received: 15.11.2021

Accepted: 22.11.2021

For citation: High cardiovascular risk patient — focus on results. Treatment of dyslipidemia in the clinical practice of a cardiologist, pediatrician, neurologist and endocrinologist. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(12):4798. doi:10.15829/1560-4071-2021-4798

23 октября 2021г в Санкт-Петербурге в рамках Российского национального конгресса кардиологов прошел Международный мультидисциплинарный форум, посвященный современным стратегиям управления сердечно-сосудистыми рисками (ССР). В насыщенной программе форума были доклады экспертов разных специальностей из России, Израиля, Нидерландов, Греции. Все сообщения объединяла одна актуальная проблема: оптимизация стратегии коррекции липидного профиля на основе оценки рисков.

Приветственное слово докладчикам и слушателям форума произнес **Марат Владиславович Ежов**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, президент Национального общества по изучению

атеросклероза (НОА). Марат Владиславович обозначил цели и задачи мероприятия: обмен опытом, формирование концепции борьбы с осложнениями атеросклероза в междисциплинарном аспекте и предложение по её применению в клинической практике.

Международный междисциплинарный подход по ведению пациентов высокого ССР был разобран на четырех сессиях. На первой сессии с докладом **“Управление сердечно-сосудистыми рисками у пациентов с острым коронарным синдромом. Комбинированная гиполипидемическая терапия: от рекомендаций к реальной клинической практике”** выступил **Виктор Савельевич Гуревич**, д.м.н., профессор, руководитель Центра Атеросклероза и нарушений липидного обмена СЗОНКЦ им. Л. Г. Соколова



ФМБА РФ, вице-президент Национального общества по изучению атеросклероза (Санкт-Петербург). Виктор Савельевич в своем докладе подчеркнул, что **целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) в нашей стране определяются ССР**. У пациентов очень высокого риска при первичной профилактике предполагается снижать уровень ХС-ЛНП до 1,4 ммоль/л и ниже, а при повторном событии независимо от локализации — до 1,0 ммоль/л и ниже [1]. В то же время ещё со времён обнародования данных известного Шведского регистра и других крупных исследований известно, что риск повторного инфаркта миокарда (ИМ) в 2 раза выше по причине атеросклеротических бляшек, не связанных с первоначальным ИМ, чем со стороны тех, которые были с ним связаны [2]. Низкая приверженность к липидснижающей терапии после ИМ ассоциирована с повышением риска общей смертности [3]. Поэтому незамедлительное начало гиполипидемической терапии после перенесенного ИМ рекомендовано с целью минимизации вероятности повторных сердечно-сосудистых событий (ССС), учитывая, что наибольший риск наблюдается в течение первого года [4]. Если принять уровень ХС-ЛНП 2,6 ммоль/л за референтный, то любое последующее снижение целевых значений ЛНП приводит к достоверному снижению относительных рисков ССС на 20, 30 и более процентов [5]. Несомненным успехом В. С. Гуревич назвал охват пациентов, получающих высокоинтенсивную липидснижающую терапию статинами после коронарного события — по данным исследования EUROASPIRE V, он составляет порядка 60% [6]. Но при этом целевых уровней ХС-ЛНП достигают, увы, не >30% пациентов, и эта цифра за последние годы существенно не изменилась [5]. Кроме того, показано, что у пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) с высокими исходными уровнями ХС-ЛНП (3,9-6,2 ммоль/л и более) добиться цели лечения с помощью монотерапии статинами нередко просто невозможно [7]. Полноценное применение статинов ограничивается и нежелательными явлениями препаратов этой группы, частота которых в обсервационных исследованиях достигает 20% [8]. Как избежать недостаточной эффективности статинотерапии, в т.ч. при серьезных дислипидемиях, и что делать при её неудовлетворительной переносимости? Прямой путь — комбинирование статинов с другими препаратами. До недавнего времени основными препаратами для комбинации со статинами были фибраты и эзетимиб, но сегодня в нашем распоряжении есть препараты нового поколения — ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин-кесинового типа 9 (PCSK9). Их место в гиполипидемических схемах уже достаточно хорошо определено и прописано

в рекомендациях: если целевой уровень ХС-ЛНП не достигается при максимально переносимой дозе статинов и/или эзетимиба, можно рассматривать ингибиторы PCSK9 в качестве компонента гиполипидемической терапии или отдельно, или в сочетании с эзетимибом у пациентов с непереносимостью или противопоказаниями к приему статинов [9]. В исследовании FOURIER было показано, что назначение эволокумаба в дополнение к статину в максимально переносимой дозе у пациентов после острых ССС позволяет снизить уровень ХС-ЛНП дополнительно на 59% [10]. Также исследование FOURIER показало, что в интенсивной гиполипидемической терапии особенно нуждаются пациенты с недавним ИМ — менее двух лет. У них эффективное снижение уровня ХС-ЛНП приводит к еще более заметному снижению риска повторных событий по сравнению с пациентами с отдаленным по времени предыдущим инфарктом. Исследование EVOPACS ещё больше изменило наши представления о сроках назначения инновационных гиполипидемических препаратов — было показано, что назначение эволокумаба в первые 72 ч от начала ОКС позволяет 9 из 10 пациентов достичь целевых уровней ХС-ЛНП 1,4 ммоль/л и ниже [11]. Таких показателей ранее не удавалось добиться ни на монотерапии статинами, ни с помощью добавления эзетимиба. Сегодня мы обсуждаем нюансы терапии ингибиторами PCSK9 — недавно были опубликованы данные исследования EVACS, в котором назначение эволокумаба позволяло достигать целевых значений ХС-ЛНП при выписке из стационара у 65-80% пациентов [12]. Значимый гиполипидемический эффект эволокумаба сохранялся и через 30 дней после выписки при продолжении его приёма [12].

В своем докладе **“Оптимизация гиполипидемической терапии при остром коронарном синдроме. Клинический опыт применения ингибиторов PCSK9 в Израиле”** Idit Dobrecky Mery, профессор, руководитель отделения интенсивной кардиологии госпиталя Бней-Цион г. Хайфа (Израиль) поддержала концепцию раннего назначения в условиях стационара ингибиторов PCSK9 при ОКС. Она дополнила предыдущего докладчика: по данным исследования FOURIER [10] риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) уменьшался по мере увеличения длительности применения эволокумаба. На клинических примерах из личного опыта и статистических данных по Европе докладчик подтвердила, что **снизить частоту неблагоприятных ССС в значительной степени можно с помощью адекватной липидснижающей терапии** [13]. Доктор Idit Dobrecky Mery также обозначила важность влияния терапии на атеросклеротическую бляшку. Этот вопрос был изучен в ряде исследований, и оказалось, что при добавлении к статинам ингибитора PCSK9, последний достовер-

но эффективнее уменьшает размер бляшки и повышает её стабильность, т.е. происходит регресс атеромы [14]. Причем, как показала серия магнитно-резонансных сканирований, уменьшение бляшки происходило именно за счет её липидного компонента. Спикер указала, что при проведении липидснижающей терапии она ориентируется на европейские рекомендации, но у пациентов очень высокого риска с ССО в рамках вторичной профилактики целесообразно ориентироваться на ещё более низкие целевые уровни ХС-ЛНП, чем указано в регулирующих документах. Основание для такой тактики — результаты исследования EVOPACS, согласно которым назначение эволокумаба в дозе 420 мг в дополнение к аторвастатину пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема ST в течение 24-72 ч приводило к снижению ХС-ЛНП на 77,1%, в то время как монотерапия аторвастатином — только на 35,4% от исходного уровня [11]. На срезе 8 нед. в группе “аторвастатин+эволокумаб” 95,7% пациентов достигли целевого уровня ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л, 90,1% — <1,4 ммоль/л. В группе аторвастатина показатели были гораздо более скромные — всего лишь 37,6 и 10,7%, соответственно. Этот результат докладчик назвала беспрецедентным.

Далее спикер акцентировала внимание, что сахарный диабет (СД) 2 типа является независимым фактором ССР и сердечно-сосудистой смерти. Для таких пациентов характерен мультифокальный атеросклероз. Так, по данным субанализа исследования FOURIER [10], риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД при назначении эволокумаба снижался до цифр, сравнимых с пациентами без СД. Таким образом, назначение эволокумаба представляется важным компонентом вторичной профилактики ССО у пациентов с СД. Между тем, докладчик назвала неудовлетворительными цифры ХС-ЛНП, регистрировавшиеся в ключевых исследованиях по СД (EMPA-REG OUTCOME, LEADER и др.). Это свидетельствует о недостаточном внимании к липидснижающей терапии у пациентов с СД. В Израиле лишь у 35% пациентов с СД регистрируется уровень ХС-ЛНП в пределах целевых значений.

Обсуждая первую сессию форума, М. В. Ежов и I. Dobrescu Mery отметили, что и в российских, и в израильских рекомендациях выделена группа пациентов экстремального риска с крайне высокими значениями ХС-ЛНП. Пациенты с ОКС относятся именно к группе экстремального риска, к их лечению нужно подходить как можно строже, корректируя все возможные факторы риска на самых ранних этапах. Применение эволокумаба оказывает положительное системное воздействие, позволяет влиять на атеросклеротические бляшки во всех сосудистых бассейнах. Парадигма сегодняшнего дня — комбинированная гиполипидемическая терапия: чем ниже уровень ХС-ЛНП, тем дольше живет пациент, особенно перенесший ССС.

Вторую сессию форума открывал доклад Гагика Радиковича Галстяна, профессора, заведующего отделением диабетической стопы НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ (Москва) на тему: “Управление сердечно-сосудистыми рисками у пациентов с сахарным диабетом. Комбинированная гиполипидемическая терапия: от рекомендаций к реальной клинической практике”. Спикер обратил внимание на значительные успехи в лечении больных СД за последние 10 лет, отметив, что, тем не менее, ампутации у этой категории пациентов проводятся в 10 раз чаще, чем у здоровых людей. Сердечно-сосудистая и общая смертность среди пациентов с СД остаются высокими, а продолжительность их жизни на 6-10 лет ниже, чем в общей популяции. Для пациентов с СД важен контроль и гликемии, и липидного профиля. В отличие от гликемии, низких цифр ХС-ЛНП можно не опасаться: напротив, чем выше ССР при СД, тем ниже должен быть целевой уровень ХС-ЛНП. Необходимость коррекции гиперхолестеринемии, в т.ч. с помощью ингибиторов PCSK9 (при недостижении целевых уровней ХС-ЛНП на фоне терапии статинами), прописана в клинических рекомендациях “Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом”. Между тем, в клинической практике приходится сталкиваться с отсутствием адекватной коррекции липидного профиля при обилии назначений препаратов и методик с недоказанной эффективностью. Например, терапия фибратами не приводит к снижению ССР при СД, однако в реальности препараты данной группы зачастую рассматривают как альтернативу статинам. Пациенты с СД и заболеваниями периферических артерий (ЗПА) требуют особого внимания — у них без надлежащей терапии



статинами риски смерти, ССР и неблагоприятных событий со стороны конечностей сохраняются на высоком уровне. Но даже эти пациенты лишь в 1/3 случаев получают хотя бы какую-то терапию статинами, не говоря о высокоинтенсивной статинотерапии — она назначается только у 15% пациентов с СД и с изолированными ЗПА [15]. Это данные США. В европейской когорте ситуация не лучше: в клинической практике только ~1/3 пациентов с ЗПА получают высокоинтенсивную монотерапию статинами [16]. Между тем, пациентам с СД и ЗПА необходимы чрезвычайные меры, и сегодня мы располагаем полноценной доказательной базой, что такой мерой является комбинированная стратегия управления липидным спектром. Увы, средне- и высокоинтенсивная монотерапия статинами позволяет достичь целевых уровней ХС-ЛНП лишь у 20% пациентов с СД и ЗПА [16]. И есть данные по эволокумабу, свидетельствующие о снижении абсолютного ССР у данной категории пациентов более чем в 2 раза по сравнению с общей когортой участников исследования FOURIER [17]. Это означает, что пациенты с СД и ЗПА получают неоспоримое преимущество при получении эволокумаба. Раннее начало терапии ингибиторами PCSK9 у пациентов с СД позволяет уменьшить липотоксичность, предотвратить появление атеросклеротических повреждений стенок магистральных и периферических артерий. При проведении липидснижающего лечения больным с СД следует придерживаться принципа “чем ниже ХС-ЛНП, тем лучше”, и у пациентов очень высокого и экстремального риска применять комбинированную терапию с включением в схемы ингибиторов PCSK9.

В своем докладе **“Управление сердечно-сосудистыми рисками при дислипидемиях в рамках первичной профилактики. Роль системы поддержки принятия решений”** Асият Сайгидовна Алиева, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУ “НМИЦ им. В. А. Алмазова” Минздрава РФ (Санкт-Петербург) назвала **коррекцию дислипидемий в зоне первичной профилактики одной из ключевых задач современной липидологии**, а неоднократно упоминавшийся в ходе форума принцип “чем ниже ХС-ЛНП, тем лучше” — фундаментальным постулатом гиполипидемической терапии в зоне очень высокого ССР. Данная концепция первично отработывалась на пациентах из зоны вторичной профилактики. Её внедрение в первичную профилактику произошло, в числе прочего, благодаря появлению в нашем арсенале молекулы эволокумаба и других ингибиторов PCSK9. **И сегодня мы понимаем, что при назначении и проведении липидснижающей терапии нужно опираться не на категоризацию пациента по критериям первичной или вторичной профилактики, а на уровень ССР.** Эта мысль красной нитью проходит через все современные рекомендации по коррекции липид-



ного обмена и кардиоваскулярной профилактике. Целевые значения ХС-ЛНП также ранжируются по уровню ССР, т.к. разные группы риска получают различную пользу от одинакового снижения ХС-ЛНП. Чем выше исходный риск, тем большую пользу получает пациент от выраженного снижения ХС-ЛНП [1]. Второй постулат гиполипидемической терапии — “чем раньше, тем лучше”. Он базируется на данных исследования с использованием менделевской рандомизации, показавших, что люди с наследственной предрасположенностью к низким значениям ХС-ЛНП и артериального давления имеют значительно более низкий кумулятивный ССР заболеваний [18]. Ведь используемые нами шкалы ССР позволяют оценить этот риск на основании показателей, которые определены у пациента на текущий момент, и не берут в расчет кумулятивный риск. В сентябре 2021г Европейское общество кардиологов представило новую шкалу SCORE2 [19], ключевым отличием которой от предыдущей версии является использование параметра ХС-нЛВП вместо общего холестерина. При оценке ССР у пациентов зоны первичной профилактики мы не применяем шкалу SCORE, и Национальное общество по изучению атеросклероза в рекомендациях 2020г [20] официально обозначило позицию по субклиническому атеросклерозу, бессимптомным атеросклеротическим бляшкам, пациентам с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), у которых уровень ССР выше, чем в общей популяции. У пациентов с СГХС при недостаточно агрессивном лечении клинический дебют заболевания регистрируется в возрасте ~35 лет, но при раннем

назначении гиполипидемической терапии смещается к 55 годам, приближаясь к общепопуляционному [21]. В рамках первичной профилактики абсолютное снижение ХС-ЛНП на 1 ммоль/л ассоциировано с уменьшением ССР на 20% [1]. Российские рекомендации поддерживают концепцию назначения ингибиторов PCSK9 у пациентов очень высокого ССР в зоне первичной профилактики [20]. За этим постулатом стоит обширная доказательная база, в т.ч. с большим пулом исследований на молекуле эволокумаба, которые подтвердили эффективность и оправданность его применения у пациентов данной группы. Сегодня идут исследования II и III фазы, по результатам которых нам, возможно, будут предложены совершенно новые подходы к гиполипидемической терапии, таргетами которых станут липопропротеиды(а) (ЛП(а)), триглицериды, системное воспаление и др. 14 октября 2021г увидел свет новый консенсус, отразивший позицию экспертов в отношении комбинированной гиполипидемической терапии у пациентов высокого ССР [22]. В нем обсуждается целесообразность старта с комбинации не только у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и у пациентов первичной профилактики с очень высоким ССР. Сегодня для работы липидных центров в едином контуре, внедрения и поддержания стандартов ведения пациентов с нарушениями липидного обмена проводится целый ряд инициатив, среди которых Lipid Clinic Network и электронные системы поддержки принятия решений в липидологии. Очевидно, что такие системы особенно важны в амбулаторном звене, на большом потоке пациентов, в зоне первичной профилактики.

В рамках обсуждения второй сессии В. С. Гуревич и Г. Р. Галстян подчеркнули необходимость консоли-

дации позиций и работы с коморбидными пациентами в контексте СД и дислипидемий. Важно проводить интегрированное обучение врачей и организационно закрепить возможность междисциплинарных назначений.

Третья сессия форума была посвящена СГХС. Профессор **Геннадий Александрович Коновалов**, председатель Ученого Совета ГК “МЕДСИ”, научный руководитель Клинико-диагностического Центра МЕДСИ на Белорусской (Москва) представил доклад на тему **“Семейная гиперхолестеринемия — мишень для снижения сердечно-сосудистой смертности в России”**. Спикер напомнил, что бремя СГХС во всем мире оценивается как высокое. СГХС признана плохо управляемой проблемой общественного здравоохранения [23]. 9 из 10 людей, родившихся с СГХС, своевременно не устанавливается диагноз. При отсутствии лечения у лиц с СГХС риск сердечно-сосудистого заболевания и смерти увеличивается в 20 раз. В России 22% девушек в возрасте 15-19 лет и 24% юношей 15-19 лет имеют повышенный уровень холестерина. Среди жителей России, обратившихся по любому поводу к терапевту, гиперхолестеринемия выявляется у 81,3% женщин и 78,9% мужчин. Экономический ущерб от СГХС в Российской Федерации за 2016г, связанный с низким приемом липидснижающей терапии, составил 1,29 трлн руб., что составляет 1,5% ВВП, причем большая часть ущерба обусловлена ишемической болезнью сердца (ИБС) [24]. Однако при своевременной диагностике и надлежащем лечении можно предотвратить ССО и даже необходимость хирургического вмешательства. Клинический диагноз СГХС не представляет трудностей благодаря специфическому анамнезу и симптомокомплексу, нужно всего лишь проявлять настороженность и передавать таких пациентов



кардиологу или липидологу. **Сегодня мы располагаем высокоэффективными инструментами коррекции липидного профиля, такими как ингибиторы PCSK9** — препараты, которые снижают не только ХС-ЛНП, но и ЛП(а). Они эффективны у ряда групп пациентов, в т.ч. при гомо- и гетерозиготной форме СГХС. Они могут применяться в схемах с ЛНП- и ЛП(а)-аферезом, что немаловажно. Спикер подтвердил свои слова клиническими примерами пациентов с СГХС, с которыми работает >30 лет и у которых удалось достичь нормолипидемии с отсутствием атеросклеротических бляшек. Эволокумаб можно назначать как пациентам, которым ещё не проводился аферез ХС-ЛНП, так и тем, кто уже проходит аферез. Докладчик представил данные по 17 таким пациентам из своей практики, когда применение эволокумаба в дозе 140 мг 2 раза в мес. привело к дополнительному положительному эффекту — значимому снижению содержания ХС-ЛНП (более чем на 60%) [25]. Всего в клинику липидологии КДЦБ ГК “Медси” ежемесячно обращаются 1,5–2 тыс. пациентов с дислипидемиями, 1500 состоящих на учете получают ингибиторы PCSK9, 60% из них — в качестве первичной профилактики. Спикер привел данные из собственного опыта: за год наблюдения среди этих пациентов не было случаев развития ИМ, ишемического инсульта, и наблюдался регресс атеросклероза на 20%. Есть работы, показавшие, что ингибиторы PCSK9 стимулируют увеличение числа эндотелиальных клеток-предшественников и восстанавливают функцию эндотелия [26]. Геннадий Александрович подчеркнул, что в период пандемии новой коронавирусной инфекции пациенты с СГХС нуждаются в особом внимании, т.к. у них из-за гиперлипидемии нарушена вязкость крови и повышен риск тромботических осложнений. С целью улучшения своевременной диагностики наследственных форм гиперхолестеринемии необходимо открытие кабинетов липидологии в первичном звене здравоохранения с обучением кардиологов и терапевтов, неврологов и эндокринологов. По мнению докладчика, определять липидограмму, включая ЛП(а), с целью диагностики и стратификации риска ИБС необходимо у каждого взрослого человека, начиная с подросткового возраста. Применение ингибиторов PCSK9 для первичной профилактики ИБС целесообразно в случаях недостижения целевых уровней ХС-ЛНП и ЛП(а) при применении статинов и эзетимиба, или непереносимости статинов, а также при высоком уровне ЛП(а).

Междисциплинарную тему с докладом **“Дислипидемия в практике детского кардиолога: основные подходы к диагностике и лечению”** продолжила **Динара Ильгизаровна Садыкова**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО “Казанский ГМУ” Минздрава России, руководитель “Республиканского центра липидологии для детей”



ДРКБ МЗ РТ (Казань). Спикер начала своё сообщение с напоминания, что истоки взрослых болезней лежат в детском возрасте. Ежегодно в России умирает от сердечно-сосудистых заболеваний ~1 млн человек, и >80% этих летальных исходов связаны с ИБС и инсультами атеросклеротического генеза. Такие предрасположения к ССО, как болезнь Кавасаки, системная красная волчанка, ювенильный ревматоидный артрит, диагностируются, как правило, в детском возрасте. Детские кардиологи всё чаще сталкиваются с факторами риска, которые принято считать более характерными для взрослых: СД 2 типа, высокие цифры артериального давления, курение. Однако кроме вторичных дислипидемий нельзя сбрасывать со счетов и генетические причины, ответственные за уровень липидов в 40–60% случаев. Каждую минуту в мире рождается 1 ребёнок с СГХС [27]. В Российской Федерации фактически не проводится скрининг липидного профиля у детей. Динара Ильгизаровна сообщила, что в следующем году планируется совместный с Ассоциацией детских кардиологов России (АДКР) и НОА пилотный проект по скринингу липидов в детской популяции. Это очень важно, т.к. для гомозиготной формы СГХС характерны чрезвычайно ранние ССО: например, ИБС с возраста 5–7 лет или ИМ в 10–12 лет. Течение гетерозиготной формы СГХС более “благоприятно”, но у таких пациентов ИМ в 30 лет может стать первым (и фатальным!) проявлением заболевания, которое можно предотвратить. У детей часто отсутствует клиника СГХС, трудно убедить родителей в наличии серьезной болезни. И, к сожалению, многие педиатры нередко придерживаются в корне

неправильного мнения, что липидснижающую терапию лучше отложить до 18-летия. Хотя, **показано, что раннее начало холестеринснижающей терапии может существенно изменить естественное течение СГХС.** Общеизвестно, что нет необходимости добиваться у детей таких же низких целевых уровней ХС-ЛНП, как у взрослых, т.к. в отличие от взрослых для детей недостаточное количество исследований об абсолютных или относительных целевых уровнях холестерина. Целевыми значениями уровня ХС-ЛНП в плазме следует считать $<3,5$ ммоль/л для детей старше 10 лет, а в младшем возрасте — снижение ХС-ЛНП на $\geq 50\%$. Для подростков начиная с 14-летнего возраста предлагается более жесткий режим снижения уровня ХС-ЛНП до целевого — $<2,5$ ммоль/л (100 мг/дл) при наличии СД или отягощенной по раннему атеросклерозу наследственности. У детей монотерапия статинами находится в приоритете, но при недостижении адекватного контроля липидов, как и у взрослых, применяется комбинированная терапия. Добавление эзетимиба к статину нередко не дает значимых преимуществ, поэтому большое значение приобретают ингибиторы PCSK9. Эволокумаб в нашей стране разрешен у подростков с гомозиготной СГХС старше 12 лет. Спикер назвала эволокумаб, по сути, единственной возможностью интенсификации липидснижающей терапии у педиатрических пациентов с гомозиготной формой СГХС.

В своем докладе **“Семейная гиперхолестеринемия у детей и подростков: сохраняя десятилетия жизни путем оптимизации выявления и лечения”** профессор **Albert Wiegman**, детский кардиолог университетских клиник Амстердама (Нидерланды) сообщил, что в европейских странах СГХС является большой медико-социальной проблемой, и в подтверждение привел клинические примеры. Пациент из Италии в возрасте 5 лет с уровнем ХС-ЛНП 26 ммоль/л и множественными ксантомами перенес ИМ с последующим рестентированием и погиб от повторного ИМ спустя 3 мес. [28]. Пациент из Австрии турецкого происхождения, возраст 4 года. ХС-ЛНП 20 ммоль/л на фоне приема статина и эзетимиба, ИМ с летальным исходом, окклюзия просвета левой коронарной артерии 98% [29]. Докладчик назвал ситуацию с гомозиготной СГХС катастрофической и обозначил необходимость принятия мер. По опыту спикера, проведение афереза позволяет снизить ХС-ЛНП, но только в комбинации с лекарственной терапией. В последнее время эволокумаб стал очень ценным компонентом данной схемы лечения. Кроме того, сегодня нет доказательств, что аферез предупреждает ССО. Аферез более перспективен в сочетании с медикаментозной терапией. У каждого четвертого родителя пациента с гетерозиготной СГХС случается ССС в среднем в возрасте 38,2 лет, а каждый третий из них умирает в среднем в возрасте 41,2 года [30]. Дети и подростки теряют десятилетия жизни из-

за отсутствия оптимизации выявления СГХС и лечения. По подсчетам профессора A. Wiegman, ежегодно детский липидный центр Амстердама выявляет 250 новых случаев СГХС у детей, ещё 125 обращаются по направлениям. Но при этом каждый год в Нидерландах рождаются 550 детей с СГХС и ежегодно 300 из них остаются не выявленными. В Дании ситуация еще хуже, только 4% от ожидаемого числа пациентов с СГХС были обнаружены [21]. В то время как взрослые подвергаются значительному кумулятивному риску, их детей можно спасти. Для этого их нужно выявить, но по последним подсчетам в странах Евросоюза в поле зрения врачей попадают лишь 10% людей с СГХС. По данным метаанализа, проведенного в 56 странах, СГХС диагностируется очень поздно — средний возраст постановки диагноза составляет 44 года. Спикер уверен: изменить ситуацию поможет каскадный скрининг по выявлению СГХС у родственников пациента и более четкое закрепление назначения комбинированной гиполипидемической терапии в рекомендациях. Лечение должно начинаться как можно раньше, это дополнительно подтверждает динамика толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ): одно и то же значение 0,8 мм в общей популяции достигается к 80 годам, а в популяции пациентов с СГХС — уже к 40 годам [31]. Но при раннем начале терапии динамика ТКИМ у пациентов с СГХС сравнима с таковой в общей популяции. Прием статинов способствует уменьшению ТКИМ спустя 2 года от начала применения и действительно предупреждает развитие ИМ в раннем возрасте [32]. В случае с тяжелой гетерозиготной формой СГХС, которая встречается с вероятностью у 1 из 50 детей с гетерозиготной формой СГХС, исходный уровень ХС-ЛНП крайне высок, и мы понимаем, что вряд ли мы достигнем целевых значений с помощью статинов. Другая группа с непереносимостью статинов, которая встречается с той же вероятностью у 1 из 50, не может достичь целей лечения. В обоих случаях профессор A. Wiegman рекомендовал без колебаний организовывать консилиум и начинать прием эволокумаба. Границы применения эволокумаба расширяются: уже завершено и опубликовано исследование HAUSER, в котором препарат применялся у детей старше 10 лет [33]. В этом исследовании была показана огромная разница между статином и эволокумабом по степени снижения ХС-ЛНП — фактически, пациенты возвращались к нормальным значениям. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейское медицинское агентство (EMA) уже одобрили назначение эволокумаба пациентам с 10 лет. Соответствующие сообщения появились на сайте EMA [34] 14 октября 2021г и на сайте FDA [35] 24 сентября 2021г. Спикер выразил большую радость по поводу появившейся возможности назначать эволокумаб в Европе пациентам с 10 лет.

Своим докладом “Оптимизация гиполипидемической терапии у пациентов после ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки” профессор George Ntaios, кафедра внутренней медицины, Университет Фессалии (Греция), открыл четвертую сессию форума. Он согласился с предыдущим докладчиком: возможности для лечения дислипидемий сегодня есть. И добавил, что в полную силу они, увы, не используются. Пациенты, перенесшие ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) автоматически попадают в группу не просто высокого, а очень высокого риска [1]. Основанием являются данные обсервационных исследований: **после перенесенного инсульта риск повторной цереброваскулярной катастрофы за 10 лет составляет 40% [36], а вероятность не быть госпитализированным в ближайшие 5 лет — всего 14,3% [37].** Поэтому в рамках вторичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения и ТИА рекомендована интенсивная липидснижающая терапия [1]. Уменьшение концентрации ХС-ЛНП на каждый 1 ммоль/л снижает риск повторного инсульта на 21% [38]. Это означает, что нужно достигать целевого уровня ХС-ЛНП 1,4 ммоль/л. Назначение статинов снижает риск повторных инсультов примерно на 12% [39]. Принцип “чем ниже значения ХС-ЛНП, тем лучше” работает и в первичной профилактике инсультов [40]. Но статины — это ещё не всё: дополнение статинотерапии эволокумабом дополнительно снижает относительный риск как первичных, так и повторных инсультов приблизительно на 56% [10]. Низкие уровни ХС-ЛНП абсолютно безопасны [41].

Греческое общество по борьбе с инсультом совместно с Греческим обществом по атеросклерозу разработало алгоритм работы с больными, перенесшими ИИ или ТИА, в котором отправной точкой терапии является назначение высокоинтенсивной терапии статинами [42]. Ингибиторы PCSK9 в нем представлены в качестве третьей линии терапии, таким образом, этот алгоритм очень схож с алгоритмом по оптимизации терапии после ИИ, разработанным российскими экспертами [43]. Спикер задался вопросом, почему же при наличии хороших алгоритмов лишь 1 из 5 пациентов после инсульта достигает хотя бы сколько-нибудь приемлемого значения ХС-ЛНП, не говоря о целевых значениях [44]. Сложность работы с пациентами после инсульта состоит ещё и в разнообразии этиологий ИИ. Если в случае ИМ этиология всегда лежит в плоскости атеросклероза, то при ИИ это может быть болезнь малых сосудов и множество других причин. Нужна ли пациентам с ИИ неатеросклеротического генеза липид-снижающая терапия? Как ни странно, ответ — да. Исследования показали, что после ИИ, даже не связанного с атеросклерозом, гиполипидемическая терапия снижает общую летальность [45]. С учетом того, что целевых уровней ХС-ЛНП сложно достичь с помощью статинов даже в комбинации с эзетимибом, применение тройной терапии с включением эволокумаба становится прекрасной липидснижающей опцией.

Заключительный доклад четвертой сессии представил д.м.н., профессор **Николай Анатольевич Шамалов**, директор Института цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБУ ФЦМН ФМБА России (Москва)



на тему “Ведение ишемического инсульта в Российской Федерации: проблемы и перспективы”. Николай Анатольевич заметил, что изменение эпидемиологической обстановки повлияло на работу службы по борьбе с инсультами в нашей стране, привело к сокращению коечного фонда в отделениях общей неврологии. Показатель летальности при инсульте за прошлый год оказался выше, чем за предыдущий период, наблюдалось увеличение доли пациентов с тяжелыми формами по шкале NIHSS. Повысилась нагрузка на сосудистые центры и амбулаторное звено. Спикер согласился с мнением предыдущего докладчика, что и ИИ, и ТИА являются значимыми факторами высокого риска повторного сосудистого события, и требуют проведения вторичной профилактики. Н.А. Шамалов уточнил, что мероприятия по вторичной профилактике должны начинаться в случае ИИ — в течение 48 ч, при ТИА — сразу после установки диагноза [46]. **Профилактическая терапия должна базироваться на данных обследования пациента, носить комбинированный характер, важным её компонентом является гиполипидемическая терапия.** Рекомендуются достигать цифр ХС-ЛНП не $>1,4$ ммоль/л, а у пациентов экстремального риска оптимальным следует считать ХС-ЛНП не $>1,0$ ммоль/л [46]. Эта позиция созвучна с американскими и европейскими рекомендациями, которые уже цитировались в ходе форума. Доля пациентов с ИИ, которым назначают статины во время госпитализации или при выписке, является одним из критериев качества оказания медицинской помощи, который учитывается в Московском инсультном регистре. По данным этого регистра, в 2017г при выписке статины назначались 41,3% пациентов, а в 2020 — уже 69,4%.

То есть есть резерв для улучшения. В 2017г в Москве стали создаваться кабинеты по вторичной профилактике ИМ и инсульта, сегодня их >50 . В них из общей сети также направляют пациентов с СГСХ, пациентов после ИИ с гиперлипидемией, резистентной к рекомендованной терапии. В этих кабинетах регуляторами гиполипидемической терапии являются кардиологи. В перспективе целесообразно создавать кабинеты по вторичной профилактике инсульта в регионе. Уровень знаний неврологов и других специалистов в отношении вторичной профилактики, нарушений липидного обмена и гиполипидемической терапии также необходимо повышать.

В рамках панельной дискуссии участники форума отметили, что в России пациенты после инсульта получают гиполипидемическую терапию бесплатно, а в ряде регионов — также ингибиторы PCSK9. В Израиле почти 7 тыс. пациентов получают ингибиторы PCSK9. Очень важно внедрять скрининг СГХС любым методом, по возможности проводить генетическое тестирование пациентов и их родственников. Для качественного выявления и эффективного лечения необходима коллаборация кардиологов, эндокринологов, педиатров, неврологов. Сегодня наступил этап формализации междисциплинарных отношений. Среди специалистов всего мира есть согласованное мнение о целевых уровнях ХС-ЛНП и возможностях терапии, настал момент внедрения высокоэффективных схем гиполипидемической терапии в ежедневную клиническую практику.

Отношения и деятельность. Форум и подготовка материалов статьи состоялись при поддержке компании Амджен.

Литература/References

- 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Dyslipidaemias-Management-of>.
- Varenhorst C, Hasvold P, Johansson S, et al. Culprit and Nonculprit Recurrent Ischemic Events in Patients With Myocardial Infarction: Data From SWEDEHEART (Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies). *J Am Heart Assoc.* 2018;7(1):e007174. doi:10.1161/JAHA.117.007174.
- Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA.* 2007;297(2):177-86. doi:10.1001/jama.297.2.177.
- Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ.* 2012;344:d8059. doi:10.1136/bmj.d8059.
- Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al.; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(8):1411-6. doi:10.1016/j.jacc.2005.04.064.
- Kotseva K, on behalf of EUROASPIRE investigators. Presented at ESC 2018, Munich. [https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congress-2018/Implementation-of-cardiovascular-disease-prevention-in-daily-practice-Insig/174542-reaching-lipid-targets-in-coronary-patients-temporal-trends-and-state-of-the-art#slide%20\(10.09.2018\)](https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congress-2018/Implementation-of-cardiovascular-disease-prevention-in-daily-practice-Insig/174542-reaching-lipid-targets-in-coronary-patients-temporal-trends-and-state-of-the-art#slide%20(10.09.2018)).
- Catapano AL, Graham I, Backer GD, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal.* 2016;37:2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Toth PP, Patti AM, Giglio RV, et al. Management of Statin Intolerance in 2018: Still More Questions Than Answers. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018;18(3):157-73. doi:10.1007/s40256-017-0259-7.
- National Society for the Study of Atherosclerosis (NOA), Russian Society for Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention (ROSOKR). Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis Russian recommendations. VI revision. Moscow, 2017. (In Russ.) Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА), Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации. VI пересмотр. Москва, 2017. <http://noatero.ru/ru/diagnostika-i-korrekcija-naruseniy-lipidnogo-obmena-s-celyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroz>.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
- Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(20):2452-62. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.010.
- Leucker TM, Blaha MJ, Jones SR, et al. Effect of Evolocumab on Atherogenic Lipoproteins During the Peri- and Early Postinfarction Period: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Circulation.* 2020;142(4):419-21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046320.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, 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):1267-78. doi:10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
- Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(22):2373-84. doi:10.1001/jama.2016.16951.
- Colantonio LD, Hubbard D, Monda KL. Atherosclerotic Risk and Statin Use Among Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(3):251-64. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.048.
- Ray KK, Laufs U, Cosentino F, et al. The year in cardiology: cardiovascular prevention. *Eur Heart J.* 2020;41(11):1157-63. doi:10.1093/eurheartj/ehz929.
- Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. 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(4):338-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235.
18. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019;322(14):1381-91. doi:10.1001/jama.2019.14120.
19. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
20. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
21. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al.; 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(45):3478-90a. doi:10.1093/eurheartj/ehd273.
22. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 2021;ehab718. doi:10.1093/eurheartj/ehab718.
23. Representatives of the Global Familial Hypercholesterolemia Community, Wilemon KA, Patel J, et al. Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia: A Global Call to Action. *JAMA Cardiol*. 2020;5(2):217-29. doi:10.1001/jamacardio.2019.5173.
24. Kontsevaia AV, Drapkina OM, Balanova YuA, et al. Economic damage of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2018;14(2):156-16. (In Russ.) Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(2):156-16. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166.
25. Kononov GA, Bazhan SS. Evolocumab: innovative possibilities of lowering low-density lipoprotein cholesterol, lipoprotein (a) and cardiovascular risk management. *Cardiology: news, opinions, training*. 2017;2:45-56. (In Russ.) Коновалов Г.А., Бажан С.С. Эволокумаб: инновационные возможности снижения холестерина липопротеидов низкой плотности, липопротеида (а) и управления сердечно-сосудистым риском. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2017;2:45-56. doi:10.24411/2309-1908-2017-00025.
26. Itzhaki Ben Zadok O, Mager A, Leshem-Lev D, et al. The Effect of Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Inhibitors on Circulating Endothelial Progenitor Cells in Patients with Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021. doi:10.1007/s10557-020-07119-1.
27. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425-37. doi:10.1093/eurheartj/ehv157.
28. Macchiaiolo M, Gagliardi MG, Toscano A, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 2012;379(9823):1330. doi:10.1016/S0140-6736(11)61476-1.
29. Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, et al. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2011;158(1):167. doi:10.1016/j.jpeds.2010.06.027.
30. Wiegman A, et al. Unpublished data Feb 2021.
31. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1): III33-8. doi:10.1161/01.CIR.0000131516.65699.ba.
32. Lurink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1547-56. doi:10.1056/NEJMoa1816454.
33. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, et al.; HAUSER-RCT Investigators. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1317-27. doi:10.1056/NEJMoa2019910.
34. Repatha. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/repatha-0>.
35. FDA approves add-on drug for ages 10 & up with rare forms of high cholesterol. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-drug-ages-10-rare-forms-high-cholesterol>.
36. Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42(5):1489-94. doi:10.1161/STROKEAHA.110.602615.
37. Bravata DM, Ho SY, Meehan TP, et al. Readmission and death after hospitalization for acute ischemic stroke: 5-year follow-up in the medicare population. *Stroke*. 2007;38(6):1899-904. doi:10.1161/STROKEAHA.106.481465.
38. Milionis H, Ntaios G, Korompoki E, et al. Statin-based therapy for primary and secondary prevention of ischemic stroke: A meta-analysis and critical overview. *Int J Stroke*. 2020;15(4):377-84. doi:10.1177/1747493019873594.
39. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):453-63. doi:10.1016/S1474-4422(09)70058-4.
40. Shin J, Chung JW, Jang HS, et al. Achieved low-density lipoprotein cholesterol level and stroke risk: A meta-analysis of 23 randomised trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;2047487319830503. doi:10.1177/2047487319830503.
41. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. Treat Stroke to Target Investigators. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2020;382(1):9. doi:10.1056/NEJMoa1910355.
42. Sagris D, Ntaios G, Georgiopoulos G, et al. Recommendations for lipid modification in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: A clinical guide by the Hellenic Stroke Organization and the Hellenic Atherosclerosis Society. *Int J Stroke*. 2021;16(6):738-50. doi:10.1177/1747493020971970.
43. Voznyuk IA, Shamalov NA, Yezhov MV, et al. Optimization of lipid-lowering therapy in patients who have suffered an ischemic stroke. Resolution of the Council of Experts. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov*. 2020;120(6):152-61. (In Russ.) Вознюк И.А., Шамалов Н.А., Ежов М.В. и др. Оптимизация гиплипидемической терапии у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Резолюция Совета экспертов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(6):152-61. doi:10.17116/jnevro2020120061152.
44. Saposnik G, Fonarow GC, Pan W, et al.; AHA Get-with-the-Guidelines Stroke. Guideline-directed low-density lipoprotein management in high-risk patients with ischemic stroke: findings from Get with the Guidelines-Stroke 2003 to 2012. *Stroke*. 2014;45(11):3343-51. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006736.
45. Eun MY, Jung JM, Choi KH, Seo WK. Statin Effects in Atrial Fibrillation-Related Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11:589684. doi:10.3389/fneur.2020.589684.
46. All-Russian Society of Neurologists. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Russian clinical Guidelines-2020. (In Russ.) Всероссийское общество неврологов и др. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Российские клинические рекомендации-2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2.