

ВЫСОКОИНТЕНСИВНАЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ: ОПРАВДАН ЛИ ТАКОЙ ПОДХОД В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ? ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Бубнова М. Г.

Представленный обзор посвящен проблеме высокоинтенсивной терапии. Представлены доказательства эффективности назначения статинов в режиме высокой интенсивности пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска. Обозначены показания к такой терапии в первичной и вторичной профилактике. Рассматриваются вопросы переносимости и безопасности высокоинтенсивной терапии.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):191–200

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-191-200>

Ключевые слова: статины, ингибиторы PCSK9, холестерин, липопротеиды низкой плотности, гиперлипидемия.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Бубнова М. Г. — д. м. н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mbubnova@gnicpm.ru.

АД — артериальное давление, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ДЛП — дислипидемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ККТ — комбинированная конечная точка, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — относительный риск, РКИ — рандомизированные клинические исследования, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, ХС — холестерин, ХБП — хроническая болезнь почек, ФР — факторы риска.

Рукопись получена 21.05.2018

Рецензия получена 23.05.2018

Принята к публикации 30.05.2018

HIGH INTENSITY HYPOLIPIDEMIC THERAPY AND DECREASED LEVEL OF LOW DENSITY LIPOPROTEIDES CHOLESTEROL: IS THE APPROACH JUSTIFIED? POINT OF VIEW

Bubnova M. G.

The review is focused on the issue of high-intensity treatment. The evidence provided, on efficacy of statins prescription in high intensity regimen to patients with very high cardiovascular risk. Indications outlined for this type of therapy in primary and secondary prevention practice. Problems of tolerability and safety also considered.

Russ J Cardiol. 2018;23(6):191–200

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-191-200>

Key words: statins, PCSK9 inhibitors, cholesterol, low density lipoproteides, hyperlipidemia.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Многочисленные исследования экспериментальные, клинические с гиполипидемическими вмешательствами и генетические с “менделевской рандомизацией” явились фундаментом в понимании ключевой роли липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в формировании атеросклероза (“липидная теория атеросклероза”) и продемонстрировали прямолинейную зависимость между уровнем холестерина (ХС) ЛНП и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) (рис. 1) [1, 2].

Добиться снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) можно через разные механизмы: блокирования абсорбции ХС в кишечнике, увеличения экспрессии рецепторов к ЛНП на поверхности клеток и предупреждения их разрушения в гепатоците, ингибирования эндогенного синтеза ХС, уменьшения образования частиц ЛНП или ускорения

их клиренса. Исследования с “менделевской рандомизацией” подтвердили клиническую пользу от снижения уровня ХС ЛНП независимо от гипохолестеринемического механизма действия лекарства [1, 2]. На каждый ммоль/л снижения концентрации ХС ЛНП в крови можно ожидать уменьшение относительного риска (ОР) развития ИБС при лечении статинами на 21% (ОР=0,79; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,77-0,81), на терапии эзетимибом на 19% (ОР=0,81; 95% ДИ: 0,73-0,89), при приеме ингибиторов пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) — на 24% (ОР=0,76; 95% ДИ: 0,65-0,87), а в целом на гиполипидемической терапии — на 21% (ОР=0,79; 95% ДИ: 0,76-0,81) [1].

Статины, контролирующие эндогенный синтез ХС в организме человека посредством ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А (ГМГ-

Ко-А) редуктазы, — это первая линия терапии атерогенных дислипидемий (ДЛП) с целью профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) согласно международным и российским рекомендациям [3-5]. В крупном мета-анализе СТТ (Cholesterol Treatment Trialists) с включением 170 тыс. пациентов из 26 рандомизированных клинических исследований (РКИ) показано, что каждое снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л (на статинах) сопровождается уменьшением всех случаев смертности на 10%, смерти от ИБС на 20%, риска развития основных ССО на 23% и инсульта на 17% [6]. При отсутствии достижения цели ХС ЛНП у пациента на монотерапии статинами необходимо переходить к комбинированной терапии: статин + эзетимиб или статин + ингибитор PCSK9, а при отсутствии эффекта к тройной комбинации статин + эзетимиб + ингибитор PCSK9.

Снижение абсолютного риска развития сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациента на гиполипидемической терапии зависит от величины сердечно-сосудистого риска (ССР), исходной концентрации ХС ЛНП и процента её снижения в процессе наблюдения, а также от длительности лечения. По данным РКИ и исследований с “менделевской рандомизацией” снижение ХС ЛНП на 1 ммоль/л на терапии статинами уменьшало абсолютный риск развития атеросклеротических ССС в течение первого года на ~10%, в течение второго года на ~16% и в течение третьего года на ~20% [7].

После завершения первых РКИ с интенсивной комбинированной (двойной/тройной) гиполипидемической терапией мы шагнули в фазу осознания полученных положительных результатов. Результаты РКИ, выполненных с ингибиторами PCSK9, укрепили базу доказательств о ключевой роли ЛНП в развитии атеросклероза, и показали, что связь между снижением уровня ХС ЛНП и уменьшением риска ССО или прогрессирования атеромы прослеживается до наименьших значений ХС ЛНП в крови (0,2 ммоль/л). Эти данные заставили нас задуматься над проблемой их успешного транслирования в реальную клиническую практику. При этом актуализировались проблемы: *обоснованности перехода от концепции “высокоинтенсивной терапии статинами” к концепции “высокоинтенсивной ХС-снижающей терапии”*; *необходимости активного поддержания стратегии “чем ниже ХС ЛНП, тем лучше” против стратегии “выше (доза статина) — лучше”*; *целесообразности выделения новой стратегии контроля ССР у пациентов экстремально высокого риска — через снижение уровня ХС ЛНП ниже общепринятых целевых значений*; *рациональности обозначения наименьшего предела снижения уровня ХС ЛНП, ассоциированного с оптимальным соотношением пользы/риска*.

Каковы преимущества высокоинтенсивной гиполипидемической терапии?

Клиническая польза статина в первичной и вторичной профилактике зависит от интенсивности снижения уровня ХС ЛНП, а не от типа назначаемого статина. Мета-анализ 49 исследований с включением 312175 пациентов и 39645 больших ССС выявил некоторую закономерность: более выраженное снижение ХС ЛНП (на 2-3 ммоль/л) приводит к наибольшему (на 40-50%) уменьшению ОР развития ССС, чем снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л, обеспечивающее в два раза меньшее снижение риска ССО (на 20-25%) [8]. Однако степень снижения концентрации ХС ЛНП в крови на статинах варьирует и является дозозависимой. Наибольшее снижение ХС ЛНП (на 50% и более) можно ожидать на аторвастатине 40-80 мг и розувастатине 20-40 мг.

Впервые идея применения высокой дозы статина у пациентов максимального ССР (больных с острым коронарным синдромом, ОКС) была апробирована в проспективном РКИ MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Substudy) [9]. Быстрое и выраженное снижение уровня ХС ЛНП до 1,9 ммоль/л (это ниже рекомендуемого в эти годы Европейскими экспертами целевого значения ХС ЛНП) на высокой дозе аторвастатина (80 мг) за 16 недель обеспечило снижение частоты развития первичной комбинированной конечной точки (ККТ) на 16% ($p=0,048$) против плацебо.

В последующем РКИ PROVE-IT TIMI-22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) у больных ОКС подтвердились клинические преимущества высокой дозы аторвастатина 80 мг перед тактикой назначения правастатина в умеренной дозе (40 мг) [10]. Высокодозовая статинотерапия со снижением ХС ЛНП до 1,6 ммоль/л вызывала лучший клинический эффект в виде дополнительного снижения основных ССО, включая смерть, на 16%. Субанализ результатов PROVE-IT TIMI-22 продемонстрировал явные преимущества большего снижения ХС ЛНП (до уровня $\leq 1,0$ ммоль/л) у пациентов ОКС в предотвращении ССО [11].

В мета-анализе (СТТ) 2010г показано, что дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 0,51 ммоль/л к концу первого года приема высокой дозы статина (против приема средней дозы) обеспечивает дополнительное снижение риска основных ССС на 15% (95% ДИ: 11-18, $p<0,0001$), смерти от ИБС или нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 13% (95% ДИ: 7-19, $p<0,0001$), ишемического инсульта на 16% (95% ДИ: 5-26, $p=0,005$) и потребности в коронарной реваскуляризации на 19% (95% ДИ: 15-24, $p<0,0001$) [6].

В исследовании IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) у больных ОКС ($n=18144$) с уровнем ХС ЛНП 1,3-3,2 ммоль/л (50-125 мг/дл) тестировалась концепция

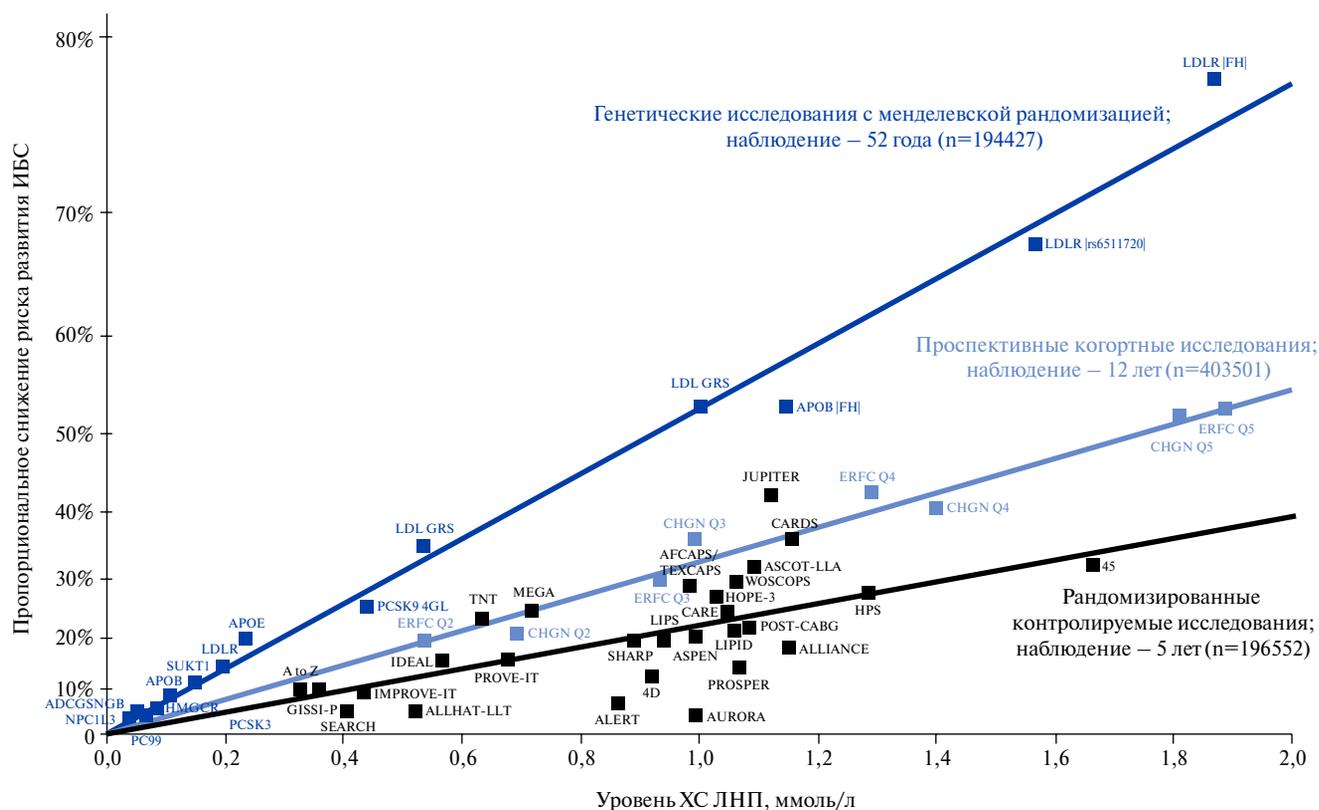


Рис. 1. Линейная взаимосвязь между уровнем ХС ЛНП крови и риском развития ИБС по данным разных исследований.

“высокоинтенсивной гиполипидемической терапии” на примере комбинации статинов + ингибитор абсорбции ХС в тонкой кишке [12]. Через 1 год наблюдения на комбинации симвастатина 40 мг + эзетимиб 10 мг средний уровень ХС ЛНП был 1,4 ммоль/л (54 мг/дл) против 1,8 ммоль/л на монотерапии симвастатином (40-80 мг). Разница в уровнях ХС ЛНП 0,4 ммоль/л между двумя тактиками лечения привела к дополнительному снижению первичной ККТ (суммарного количества смертельных исходов из-за сердечно-сосудистых причин, ИМ, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии (НС), коронарной реваскуляризации и инсульта) на 6,4% (OR=0,936; 95% ДИ: 0,89-0,99, $p=0,016$), а у больных сахарным диабетом (СД) — на 14% (OR=0,86; 95% ДИ: 0,78-0,94).

Преимущества высокоинтенсивной гиполипидемической терапии были закреплены в масштабном РКИ FOURIER (Further Cardiovascular Outcome Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk trial) с участием 27 564 пациентов очень высокого ССР (в анамнезе ИМ, негеморрагический инсульт, гемодинамически значимый атеросклероз периферических артерий с дополнительными факторами риска (ФР) и уровнем ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л) [13]. Высокую дозу статина получало 69,2% пациентов, среднюю дозу — 30,4%, комбинацию статинов + эзетимиб — 5,2% пациентов. Добавление к статину (\pm эзетимиб) ингибитора PCSK9 — эволокумаба дополнительно

снижало уровень ХС ЛНП на 59% (или на 1,45 ммоль/л) и количества клинических событий: риск развития первичной ККТ (сердечно-сосудистой смертности, ИМ, инсульта, госпитализации из-за НС или реваскуляризации миокарда) на 15% (OR=0,85; 95% ДИ: 0,79-0,92, $p<0,001$), вторичной ККТ (сердечно-сосудистой смертности, ИМ или инсульта) — на 20% (OR=0,80; 95% ДИ: 0,73-0,88, $p<0,001$), ИМ на 27% (OR=0,73; 95% ДИ: 0,65-0,82, $p<0,001$), инсульта на 21% (OR=0,79; 95% ДИ: 0,66-0,95, $p=0,01$) и потребности в коронарной реваскуляризации на 22% (OR=0,78; 95% ДИ 0,71-0,86, $p<0,001$).

Koskinas KC, et al. выполнили мета-анализ 19 РКИ (15 РКИ со статинами, 3 РКИ с ингибиторами PCSK9 и 1 РКИ с эзетимибом) у 152 507 пациентов очень высокого ССР (вторичная профилактика) и оценили эффективность двух режимов гиполипидемической терапии — умеренной ($n=75 829$) и высокой интенсивности ($n=76 678$) [14]. Длительность наблюдения составила 4,3 лет. Прием высокоинтенсивной терапии был связан с дополнительным снижением риска развития первичной ККТ (сердечно-сосудистой смерти, ИМ или ОКС, коронарной реваскуляризации или инсульта) на 19% (OR=0,81; 95% ДИ: 0,77-0,86, $p<0,001$) (рис. 2). Более интенсивное снижение ХС ЛНП дополнительно предотвратило ещё 10 основных ССС на 1000 пациентов в год (95% ДИ: 7-12 меньше событий). Снижение ХС ЛНП ≥ 1 ммоль/л достоверно ($p=0,002$) приводило

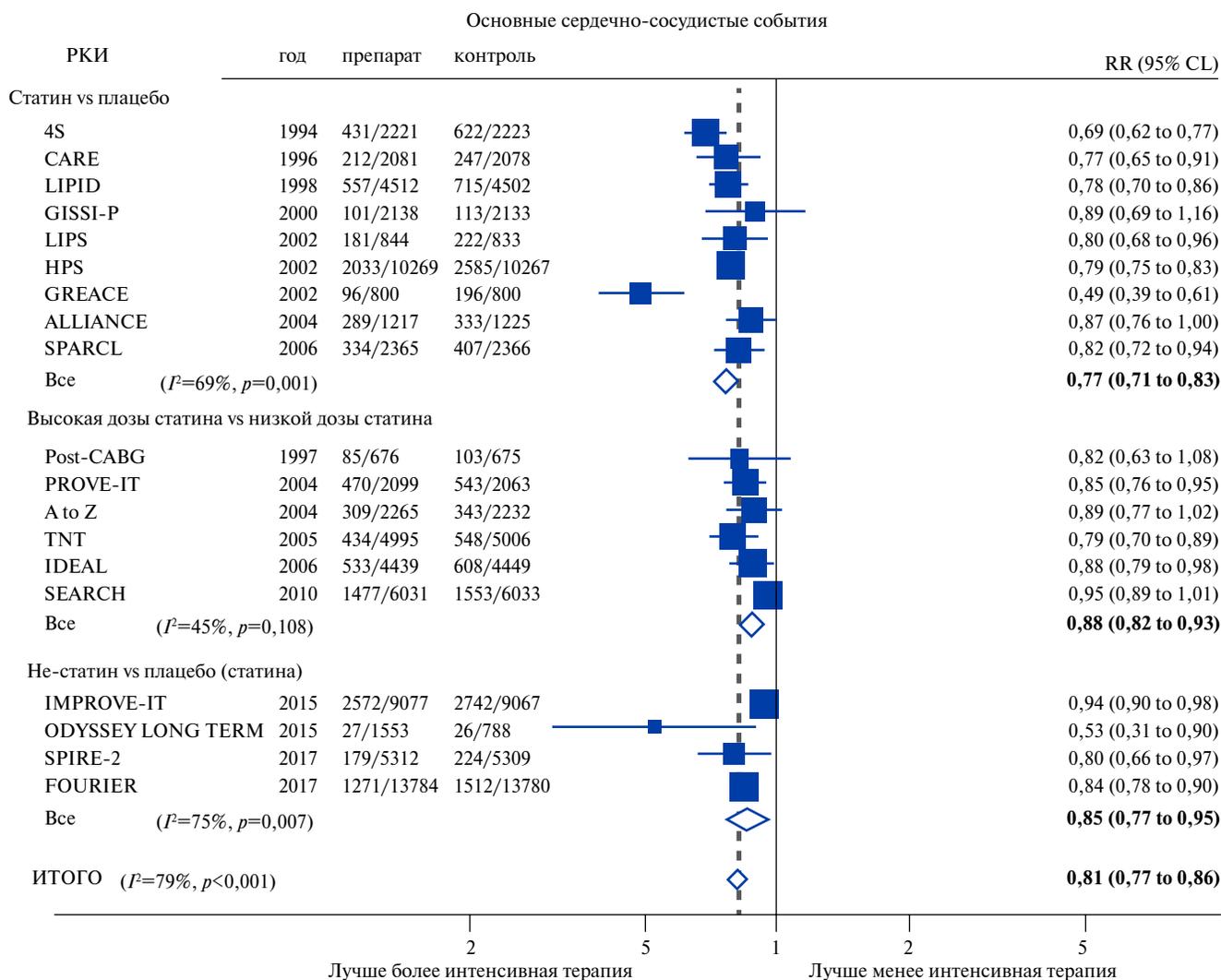


Рис. 2. Влияние разного типа гиполипидемической терапии на первичную конечную точку (мета-анализ) [14].

к более выраженному снижению первичной ККТ на 34% (ОР=0,76; 95% ДИ: 0,70-0,82), чем его уменьшение на <1 ммоль/л — только на 12% (ОР=0,88; 95% ДИ: 0,84-0,93).

Преимущества высокоинтенсивной гиполипидемической терапии проявлялись в достоверном ($p<0,001$ для всех показателей) снижении смерти от всех причин (на 10%), сердечно-сосудистой смерти (14%), ИМ (на 24%), инсульта (на 19%) и коронарной реваскуляризации (на 19%). В то же время выраженность клинической пользы варьировала при разном типе гиполипидемического вмешательства: снижение риска развития первичной ККТ при сравнении статина с плацебо составило 33% (ОР=0,77; 95% ДИ: 0,71-0,83), на фоне высоких доз статинов дополнительно 12% (ОР=0,88; 95% ДИ: 0,82-0,93) и при сочетании статинов с другими лекарствами (ингибиторов PCSK9 или эзетимиба) — ещё 15% (ОР 0,85, 95% ДИ 0,77-0,95) (рис. 2).

Назначение гиполипидемической терапии в режиме высокой интенсивности рекомендовано пациентам очень высокого ССР: при ОКС, ИМ, инвазивной или хирургической реваскуляризации миокарда, ишемическом инсульте или транзиторной ишемической атаке, после реконструктивных операций на сонных артериях и артериях нижних конечностей, быстром прогрессировании ИБС, семейной гиперхолестеринемии (ГХС). К группе очень высокого ССР относят и пациентов без клинических проявлений ССЗ (требующих мер первичной профилактики), но страдающих СД в сочетании с поражением органов мишеней или “большими” ФР (курением, ГХС, артериальной гипертензией), или имеющих хроническую болезнь почек (ХБП) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м², либо с риском по шкале SCORE ≥10%. Следует отметить, что статины в максимально переносимой дозе, без титрации дозы — это первый выбор терапии для

Таблица 1

Рекомендации российских и европейских сообществ по цели ХС ЛНП

| Рекомендации сообществ | Очень высокий ССР | Высокий ССР | Низкий или умеренный ССР |
|------------------------|-------------------|--------------|--------------------------|
| Целевой уровень ХС ЛНП | | | |
| Европейских [3] | <1,8 ммоль/л | <2,6 ммоль/л | <3,0 ммоль/л |
| Российских [5] | <1,5 ммоль/л | <2,5 ммоль/л | <3,0 ммоль/л |

перечисленных пациентов, исключение составляют лица с высоким риском побочных явлений — это пожилые, пациенты с коморбидными состояниями или полипрагмазией — им рекомендуются стандартные дозы статинов.

В ряде исследований высказывается отличная позиция и во главу угла ставится важность достижения целевого уровня ХС ЛНП у пациентов, а не режим гиполипидемической терапии, позволяющий достигать обозначенную цель [15, 16]. Указывается, что если терапия умеренной интенсивности адекватно снижает уровень ХС ЛНП, т.е. до рекомендуемой цели, то прогностическая польза такой терапии в виде снижения риска развития кардиоваскулярных исходов подобна назначению высокоинтенсивной терапии.

Стратегия “чем ниже ХС ЛНП, тем лучше”

Эффект любого гиполипидемического вмешательства у конкретного пациента оценивается по достижению целевого уровня ХС ЛНП, соотносимого с индивидуальной величиной ССР. В рекомендациях российских сообществ у пациентов очень высокого (максимального) ССР предлагается снижать концентрацию ХС ЛНП до более низких значений (<1,5 ммоль/л), чем рекомендуют европейские эксперты (табл. 1) [3, 5].

Какие основания имеются для инициации пересмотра целевого уровня ХС ЛНП у пациентов экстремально высокого ССР?

Мета-анализ Boekholdt SM, et al. 2014г, включающий РКИ со статинами, обозначил благоприятный порог снижения ХС ЛНП — это <1,3 ммоль/л [17]. Его достижение приводило к большему снижению риска развития основных ССО (на 56%), основных коронарных (на 53%) и церебральных (на 64%) событий при сравнении с эффектом достижения ХС ЛНП в диапазоне 1,29-1,94 ммоль/л (среднее значение 1,6 ммоль/л).

На основании испытаний с клиническими исходами, в которых ХС ЛНП снижался <1,3 ммоль/л, продемонстрировано отсутствие того уровня ХС ЛНП, после которого польза от его снижения исчезает. Это отчетливо доказало и крупное РКИ FOURIER (Further Cardiovascular Outcome Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk trial) [13]. Дан-

ное РКИ подтвердило клиническую целесообразность снижения ХС ЛНП до 0,78 ммоль/л, т.е. ниже рекомендуемого сегодня целевого уровня ХС ЛНП у больных очень высокого ССР (ИБС и ее эквиваленты). Причем у 42% пациентов достигался экстремально низкий уровень ХС ЛНП <0,65 ммоль/л.

Позднее были представлены результаты дополнительного (заранее спланированного) анализа, определяющего связь между пределом и степенью снижения уровня ХС ЛНП с частотой развития ССО (n=25982 человек) [18]. Пациентов ранжировали по уровню достигнутого к 4-й неделе лечения ХС ЛНП на 5 подгрупп: <0,5 ммоль/л (n=2669), 0,5-1,3 ммоль/л (n=8003), 1,3-1,8 ммоль/л (n=3444), 1,3-1,8 ммоль/л (n=7471), >2,6 ммоль/л (n=4395). Выявлено, что снижение частоты ССО без увеличения риска нежелательных явлений наблюдается вплоть до достижения ХС ЛНП 0,2 ммоль/л (7,7 мг/дл). Сравнение подгрупп с уровнем ХС ЛНП <0,5 ммоль/л и 1,3 ммоль/л выявило большую клиническую пользу при достижении более низких величин ХС ЛНП: снижение первичной ККТ составило 24% (ОР=0,76; 95% ДИ: 0,64-0,90) и 15% (ОР=0,85; 95% ДИ: 0,76-0,96), вторичной конечной точки 31% (ОР=0,69; 95% ДИ: 0,56-0,85) и 25% (ОР=0,75; 95% ДИ: 0,64-0,86), соответственно.

Очевидно, что стремление к достижению более низких уровней атерогенного ХС ЛНП, чем принято сегодня, у пациентов максимального ССР позволяет стабилизировать болезнь и достоверно уменьшить остаточный риск. В 2017г Коллегия эндокринологов и Ассоциация клинических эндокринологов США предложили ввести более жесткий целевой уровень ХС ЛНП <1,5 ммоль/л (55 мг/дл) для пациентов с крайне высоким ССР — прогрессирующим атеросклеротическим ССЗ, НС, при его сочетании с СД 2 типа, ХБП 3-4 стадии, и/или гетерозиготной семейной ГХС, или с отягощенным семейным анамнезом [19]. В июле 2017г три бразильских сообщества (кардиологов, диабетологов, эндокринологов) предложили ввести для больных СД в сочетании с очень высоким ССР целевой уровень ХС ЛНП <1,3 ммоль (50 мг/дл) [20].

Вопрос: до какого уровня необходимо снижать ХС ЛНП в первичной профилактике, очевидно, будет активно обсуждаться в ближайшие годы. Основанием для этого явились результаты РКИ JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an

Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), в котором на фоне приема 20 мг розувастатина достигался уровень ХС ЛНП 1,4 ммоль/л, а у 65% пациентов <1,3 ммоль/л [21]. Это сочеталось со значимым снижением первичной ККТ (сердечно-сосудистой смертности, ИМ, инсульта, реваскуляризации и НС) на 44% ($p < 0,0001$), всех ИМ на 54% ($p = 0,0002$), инсультов на 48% ($p = 0,002$), потребности в реваскуляризации миокарда на 46% ($p = 0,0001$) и риска смерти от любой другой причины на 20% ($p = 0,02$; это лучший результат в первичной профилактике).

У пациентов с уровнем ХС ЛНП <1,3 ммоль/л против группы лиц с ХС ЛНП >1,3 ммоль/л ОР развития первичной ККТ составил 0,35 (95% ДИ: 0,25-0,49) и 0,76 (95% ДИ: 0,57-1,00, $p < 0,0001$ между группами), соответственно; ИМ/инсульт/ССС — 0,26 (95% ДИ: 0,16-0,43) и 0,78 (95% ДИ: 0,55-1,12, $p < 0,0001$ между группами); всех случаев смерти 0,54 (95% ДИ: 0,37-0,78) и 1,15 (95% ДИ: 0,53-1,58, $p = 0,0004$ между группами) [22].

Fernández-Friera L, et al. в 2017г опубликовали результаты исследования, в которое было включено 1779 лиц (средний возраст $45,0 \pm 4,1$ год, 50,3% женщин) из РКИ PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) [23]. Эти лица были без ССЗ, не курили, имели уровень артериального давления (АД) при отсутствии лечения <140/90 мм рт.ст., уровень глюкозы натощак <126 мг/дл, общий ХС <6,2 ммоль/л (240 мг/дл) и ХС ЛНП <4,1 ммоль/л (160 мг/дл). Целенаправленно выделялась подгруппа лиц с оптимальным контролем кардиоваскулярных ФР ($n = 740$): уровнем АД <120/80 мм рт.ст., концентрацией глюкозы <100 мг/дл, гликированным гемоглобином (HbA_{1c}) <5,7%, общим ХС <5,2 ммоль/л (200 мг/дл). Субклинический атеросклероз (подтвержденная атерома в сонных или илюофemorальных артериях или в абдоминальном отделе аорты или кальцификат в коронарных артериях) имелся у 49,7% пациентов без сопутствующих ФР и у 37,8% при их оптимальном контроле. При многофакторном анализе показано, что наряду с мужским полом и возрастом, уровень ХС ЛНП являлся независимым предиктором наличия атеросклероза у лиц без сопутствующих ФР или при их оптимальном контроле: ОР появления атеромы на каждые 10 мг/дл (0,26 ммоль/л) повышения ХС ЛНП составлял 1,14 (95% ДИ: 1,09-1,20, $p < 0,001$) и 1,18 (95% ДИ: 1,07-1,30, $p = 0,001$), соответственно. Имелась линейная связь между уровнем ХС ЛНП и ранним развитием атеросклероза: при уровне ХС ЛНП 1,55-1,8 ммоль/л (60-70 мг/дл) атеромы выявлялись у 11% лиц, а при ХС ЛНП 3,88-4,13 ммоль/л (150-160 мг/дл — у 64% лиц, $p < 0,001$ между группами).

Таким образом, у лиц без ССЗ и кардиоваскулярных ФР с “нормальным” уровнем ХС ЛНП именно эффективный контроль этого параметра играет важ-

ную роль в “примордиальной” профилактике. Это касается и лиц без ССЗ с оптимальным контролем ФР. Результаты выполненного исследования подтверждают значимость ХС ЛНП в атерогенезе человека и свидетельствуют о целесообразности сохранения концентрации ХС ЛНП в пределах ниже рекомендуемых. Следует отметить, что наименьшая вероятность развития атеросклероза у лиц без ССЗ наблюдалась при уровне ХС в крови в пределах 1,29-1,55 ммоль/л (50-60 мг/дл), что аналогично уровню ХС ЛНП, связанному с регрессом атеромы [24].

Уровень ХС ЛНП и состояние атеромы

Исследования с внутрисосудистым ультразвуком (ВСУЗИ) у пациентов, принимавших статины, показали прямолинейную связь между уровнем ХС ЛНП и изменениями в коронарных артериях. Установлено, что прогресс атеромы в коронарных артериях может быть приостановлен при достижении уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л [25]. Лучший клинический эффект, достигаемый на фоне выраженного снижения ХС ЛНП, соотносится и с большим процентом уменьшения объема атеромы. В исследовании REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) были доказаны явные преимущества высокой дозы статина (аторвастатина 80 мг), обеспечивающей большее снижение ХС ЛНП, в приостановлении развития атеромы. Проведенный регрессивный анализ показал, что на каждые 10% снижения уровня ХС ЛНП (или на 0,39 ммоль/л) атерома уменьшалась в объеме на 1% [26].

Результаты исследования METEOR (Measuring effects on intima media thickness: an evaluation of rosuvastatin) доказали целесообразность активного назначения высокой дозы розувастатина (40 мг) уже на стадии зарождения атеросклеротической бляшки в сонных артериях как возможный путь предупреждения клинической манифестации болезни и сокращения количества пациентов с максимальным ССР в будущем [27].

РКИ GLAGOV (Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound) оценивало изменения относительного объема атеромы посредством ВУЗИ у 970 больных с коронарным атеросклерозом в течение 18 месяцев на комбинированной гиполипидемической терапии — к высоким дозам статинов добавлялся ингибитор PCSK9 — эволокумаб. Такая высокоинтенсивная терапия приводила к достоверному снижению объема бляшки (PAV) на 1% (95% ДИ: от -1,8% до -0,64%, $p < 0,001$) и её общего объема (TAV) на 4,9 мм³ (95% ДИ: от -7,3 мм³ до -2,5 мм³, $p < 0,001$) [28]. На фоне эволокумаба в сочетании со статином был достигнут низкий уровень ХС ЛНП 0,95 ммоль/л против 2,4 ммоль/л в группе контроля (монотерапии статинами). Регресс PAV встречался у 64,3% пациен-

Таблица 2

Характеристика атеромы в зависимости от уровня ХС ЛНП на терапии статинами

| Параметры | Уровень ХС ЛНП, ммоль/л | | | | P |
|--|-------------------------|------------|--------------|---------------|-------|
| | <1,3 | 1,3-1,8 | 1,8-2,5 | >2,5 | |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 1,03±0,14 | 1,59±0,13 | 2,18±0,21 | 3,41±0,67 | 0,001 |
| Общее количество бляшек | 87 | 81 | 117 | 130 | |
| Характеристика атеромы | | | | | |
| Фиброзные бляшки, n (%) | 45 (51,7) | 35 (43,2) | 26 (22,2) | 16 (12,3) | 0,01 |
| Бляшки с высоким содержанием липидов, n (%) | 42 (48,2) | 46 (56,7) | 91 (77,7) | 114 (87,6) | 0,01 |
| Микроструктура атеросклеротических бляшек (n=293) | | | | | |
| Толщина фиброзной покрышки (мкм) | 139,9±93,9 | 103,1±66,4 | 92,5±48,5 | 92,1±47,8 | 0,001 |
| Количество фиброатероматозных бляшек с тонкой покрышкой, n (%) | 2/42 (4,7) | 4/46 (8,6) | 15/91 (16,4) | 29/114 (25,4) | 0,01 |
| Разрывы бляшки, n (%) | 1/42 (2,3) | 2/46 (4,3) | 7/91 (7,6) | 12/114 (10,5) | 0,17 |
| Тромбы, n (%) | 0/42 (0,0) | 1/46 (2,1) | 2/91 (2,1) | 3/114 (2,6) | 0,18 |

тов на эволокумабе против 47,3% на плацебо ($p < 0,001$) и регресс TAV у 61,5% и 48,0%, соответственно ($p < 0,001$).

У 144 пациентов уровень ХС ЛНП на терапии эволокумаб+статин был ниже 1,8 ммоль/л и это было связано с более значимым регрессом объема атеромы (PAV) на 1,97% против 0,35% (разница между группами -1,62% (95% ДИ: от -2,50% до -0,74%, $p < 0,001$) на плацебо; с большим процентом выявления пациентов с регрессом PAV — 81,2% против 48,0% на плацебо (разница между группами 33,2% (95% ДИ: 18,6-47,7%), $p < 0,001$). В исследовании GLAGOV выявлялась четкая линейная зависимость между достигаемым на терапии уровнем ХС ЛНП и регрессом атеромы (уменьшением показателя PAV).

Kataoka Y, et al. у больных ИБС оценивали морфологические особенности необструктивных бляшек (перекрывающих просвет КА на 20-70%) посредством оптической когерентной томографии (Frequency-Domain Optical Coherence Tomography) при достижении разных уровней ХС ЛНП на терапии статинами [29]. У пациентов с ХС ЛНП <1,3 ммоль/л чаще встречались фиброзные бляшки с утолщенной покрышкой и реже (практически в 5 раз) “нестабильные” фиброатероматозные бляшки (табл. 2). Известно, что именно фиброатероматозные бляшки, характеризующиеся большим липидным ядром и тонкой фиброзной покрышкой, чаще склонны к разрыву и являются причиной инициации ОКС [30, 31]. Проведенный в исследовании многофакторный регрессивный анализ подтвердил зависимость толщины фиброзной покрышки атеромы от достигаемого на терапии уровня ХС ЛНП ($p = 0,009$) и приема высокой дозы статина ($p = 0,003$).

Известно, что высокая доза статина лучше модифицирует уровень ХС ЛНП и процессы воспаления в атероме. В исследованиях показана связь повышенного уровня СРБ — маркера воспаления с риском развития ССО: увеличение уровня СРБ на 1 стандарт-

ное отклонение сопровождалось повышением риска развития всех ССС на 28% ($p = 0,02$) и серьезных ССО на 42% ($p = 0,05$) [32].

Post-hoc анализ REVESAL, CAMELOT, ACTIVATE, ASTEROID, оценивающий посредством ВУЗИ изменения объема атеромы у 1455 больных с коронарным атеросклерозом на терапии статинами в течение 18-24 месяцев, выяснил *минимальные требования к регрессу атеромы — это одновременное повышение ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) на $\geq 7,5\%$ и снижение ХС ЛНП <2,0 ммоль/л* [3]. Post-hoc analysis исследования GLAGOV продемонстрировал, что именно *низкий уровень апоБелка AI (основной белок ЛВП) и высокий уровень HbA_{1c} — важные детерминанты прогрессирования атеромы* [28]. Связь HbA_{1c} с прогрессированием атеросклероза (наряду с уровнем ХС ЛНП) подтвердилась и в исследовании Fernández-Friera L, et al. у лиц без ССЗ и сопутствующих кардиоваскулярных ФР: повышение HbA_{1c} на 1% увеличивало риск появления атеромы на 77% (OR=1,79; 95% ДИ: 1,36-2,36, $p < 0,001$) [23].

Сохранение пожизненного низкого ССР и роль статинов

Ference BA, et al. продемонстрировали, что у лиц с генетически детерминированным низким уровнем ХС ЛНП (например, мутацией генов проконвертазы PCSK9 rs2479409, транспортеров ABCG5/8 rs4299376 и др.) риск развития ССЗ в течение всей жизни ниже, чем у пациентов, получавших статины [33]. В этой связи активно обсуждается вопрос: *имеет ли смысл длительно (постоянно) в течение жизни поддерживать уровень ХС ЛНП на низких значениях?*

Определенные ответы были получены в рамках наблюдательного исследования (в течение 15 лет) после завершения основной части (в течение 4,9 лет) РКИ WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study), проводимого в рамках первичной профилактики с применением правастатина против плацебо



Рис. 3. Уровни ХС ЛНП у животных [38].

[34]. Общий период наблюдения за пациентами составил 20 лет, при этом оценивался риск развития ИБС и основные ССО. Исходно в исследование было включено 6595 мужчин в возрасте 45-65 лет (средний возраст 55 лет) без ССЗ с уровнем ХС ЛНП ≥ 4 ммоль/л (средний уровень ХС ЛНП 4,96 ммоль/л), которые далее в зависимости от исходного уровня ХС ЛНП разделялись на две группы: с ХС ЛНП $< 4,9$ ммоль/л ($n=2969$; средний ХС ЛНП $4,6 \pm 0,16$ ммоль/л) и ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л ($n=2560$; средний ХС ЛНП $5,3 \pm 0,31$ ммоль/л).

Результаты post-hoc анализа WOSCOPS показали, что 2500 мужчин с уровнем ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л без исходных ССЗ через 20 лет имели в 2 раза выше риск развития ССС, чем пациенты с более низкими значениями ХС ЛНП. У пациентов, исходно рандомизированных в группу правастатина, через 20 лет риск смерти от ИБС снижался на 22% ($OR=0,78$; 95% ДИ: 0,64-0,94, $p=0,011$), сердечно-сосудистой смерти на 17% ($OR=0,83$; 95% ДИ: 0,71-0,96, $p=0,015$) и всех случаев смерти на 12% ($OR=0,88$; 95% ДИ: 0,80-0,96, $p=0,005$). Наиболее выраженные благоприятные клинические эффекты были у пациентов с исходно высоким ХС ЛНП ($\geq 4,9$ ммоль/л): снижение риска смерти от ИБС у них составило 28% ($OR=0,72$; 95% ДИ: 0,54-0,95, $p=0,020$), сердечно-сосудистой смерти на 25% ($OR=0,75$; 95% ДИ: 0,60-0,93, $p=0,009$) и всех случаев смерти — на 18% ($OR=0,82$; 95% ДИ: 0,72-0,94, $p=0,004$). Полученные результаты информируют нас о пользе снижения высокого уровня ХС ЛНП в первичной профилактике не только в течение короткого времени (5 лет), но и в течение длительного (15 лет) периода жизни. Они подтверждают важность инициации терапии статинами у пациентов в первичной профилактике без дополнительных ФР, но с изолированным высоким уровнем ХС ЛНП ($\geq 4,9$ ммоль/л), а также свидетельствуют о полезности инициации терапии статинами при уровне ХС ЛНП ≥ 4 ммоль/л.

У 102773 индивидуумов из 14 проспективных РКИ, для каждого из которых был определен генетический код (наличие 45 генетических полиморфизмов, связанных с уровнем ХС ЛНП, и 33 полиморфизмов для АД), показана польза влияния длительного снижения уровня ХС ЛНП на риск развития ССЗ и их осложнений (ХС ЛНП в референсной группе составил 3,47 ммоль/л, а систолическое АД (САД) — 128,1 мм рт.ст.) [35]. При снижении только ХС ЛНП на 0,31 ммоль/л (снижение САД 0,2 мм рт.ст.) снижение риска произошло на 24% ($OR=0,758$; 95% ДИ: 0,715-0,804), а при снижении только САД на 3 мм рт.ст. (снижение ХС ЛНП на 0,3 мг/дл) — на 18% ($OR=0,821$; 95% ДИ: 0,779-0,865), в то же время комбинированный эффект снижения ХС ЛНП (на -0,32 ммоль/л) и САД (на -3,1 мм рт.ст.) обеспечивает кумулятивное снижение риска ССЗ и ССО на 46% ($OR=0,542$; 95% ДИ: 0,509-0,577). Итак, длительная экспозиция более низкого уровня ХС ЛНП (на 1 ммоль/л или 38 мг/дл) и САД (на 10 мм рт.ст.), связанная со снижением риска на 86% основных сосудистых событий, является потенциально предупреждающей.

Сохранение низкой концентрации ХС ЛНП в течение более длительного периода (в перспективе в течение жизни), чем в типичных РКИ (в среднем 5 лет) обеспечит большее снижение риска развития ССЗ, чем соотношение: 1% снижения ХС ЛНП — 1% уменьшения риска развития ИБС.

Проблема непрерывного приема гиполипидемических препаратов, а тем более в режиме интенсивной терапии, важна для клинической практики, поскольку доказано нарастание эффекта такой терапии с течением времени. В исследовании FOURIER на фоне высокоинтенсивной комбинированной гиполипидемической терапии снижение первичной ККТ увеличивалось от 12% в течение первого года до 19% к концу второго года, вторичной точки от 16% до 25%, соответственно, риска развития ИМ от 20% до 35% и потребности в коронарной реваскуляризации от 16% до 28% [13].

Результаты выполненных РКИ позволили в 2018г выдвинуть новую парадигму контроля ССР — поддержание низкого СС риска в течение жизни за счет длительной экспозиции низкого уровня ХС ЛНП (очевидно, с ранних лет). Отсюда вытекает и новая стратегия контроля ХС ЛНП — старт гиполипидемической терапии до появления болезни, что позволит контролировать последующую траекторию развития ИБС и ее осложнений.

Безопасность низких уровней ХС ЛНП

Известно, что физиологический уровень ХС ЛНП составляет $\sim 0,5-1,0$ ммоль/л (20-40 мг/дл) и типичен для новорожденных и млекопитающих, у которых атеросклероз не развивается, а сродство апоВ,Е-рецептора к их собственным ЛНП примерно такое же, как у человеческого апоВ,Е-рецептора (рис. 3) [36-38].

Показано, что статины хорошо переносятся большинством пациентов. Нежелательные явления, возникающие на статинотерапии, хорошо известны и документированы в литературе [39]. Прием статинов не приводит к повышенному риску развития патологии печени в связи с возможным повышением активности аспартат- и аланинаминотрансфераз, не провоцирует развитие онкологических заболеваний. Нет доказательств, что достижение низких уровней ХС ЛНП в течение статинотерапии увеличивает риск появления побочных эффектов.

Заключение

Основная цель интенсификации гиполипидемической терапии для пациентов максимального риска — это получение наибольшего клинического эффекта от терапии. Использование высокоинтен-

сивной терапии позволяет адекватно снижать уровень ХС ЛНП, быстро достигать его целевое значение у большинства и дольше сохранять низкий ССР. Анализ качества оказания медицинской помощи в реальной практике указывает на парадоксальную ситуацию, когда в группах пациентов очень высокого и высокого ССР лечение статинами проводится менее интенсивно и редко применяется комбинированная терапия, а уровень ХС ЛНП контролируется очень плохо. Очевидно, 2018г ознаменуется активным формированием *новой профилактической парадигмы — снижение ХС ЛНП не ради снижения, а ради получения максимальной пользы!*

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal* 2017; 38: 2459-72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
- Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015; 36: 539-50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv571.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) *Eur Heart J* 2016; 37: 2999-3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272.
- Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 1—Full Report *J Clinical Lipidology* 2015; 9: 129-69. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.02.003.
- Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *JAD* 2017; 3 (28): 5-22. (In Russ.) Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3 (28): 5-22.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
- Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 1289-97. DOI: 10.1001/jama.2016.13985.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8. PMID: 11277825.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy—Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 N Engl J Med* 2004; 350:1495-504. DOI: 10.1056/NEJMoa040583.
- Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al. 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: 1411-6. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.04.064.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2387-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
- Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials *Eur Heart J* 2018; 39: 1172-80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx566.
- Liao JK. Safety and efficacy of statins in Asians. *Am J Cardiol* 2007; 99: 410-4. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.08.051.
- Hwang D, Kim HK, Lee JM, et al. The KAMIR Investigators. Effects of Statin Intensity on Clinical Outcome in Acute Myocardial Infarction Patients. *Circ J* 2018; 82: 1112-20. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-1221.
- Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very Low Levels of Atherogenic Lipoproteins and the Risk for Cardiovascular Events A Meta-Analysis of Statin Trials *JACC*. 2014; 5: 485-94. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.615.
- Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017; 390: 1961-71. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32290-0.
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease — executive summary. *Endocr Pract*. 2017; 23 (4): 479-97. DOI: 10.4158/EP171764.GL.
- Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetol Metab Syndr*. 2017; 9: 53. DOI: 10.1186/s13098-017-0251-z.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca EAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men women with elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195-207. DOI: 10.1056/NEJMoa0807646.
- Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin The JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol* 2011; 157: 1666-75. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.082.
- Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2979-91. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.024.
- Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISEIVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 495-507. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.065.
- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2078-87. DOI: 10.1056/NEJMoa1110874.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-80. DOI: 10.1001/jama.291.9.1071.
- Crouse III JR, Raichlen JS, Evans GW, et al. Effects of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR trial. *JAMA* 2007; 297: 1344-53. DOI: 10.1001/jama.297.12.1344.
- 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: 2373-84. DOI: 10.1001/jama.2016.16951.

29. Kataoka Y, Hammadah M, Puri R, et al. Plaque microstructures in patients with coronary artery disease who achieved very low low-density lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis*, 2015; 242: 490-5. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.005.
30. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 719-28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs411.
31. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1262-75.
32. Puri R, Nissen SE, Libby P, et al. C-reactive protein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels, associate with coronary atheroma regression and cardiovascular events after maximally intensive statin therapy. *Circulation*, 2013; 128: 2395-403. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004243.
33. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2631-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.017.
34. Vallejo-Vaz AJ, Robertson M, Catapano AL, et al. LDL-Cholesterol Lowering for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Among Men with Primary Elevations of LDL-Cholesterol Levels of 190 mg/dL or Above: Analyses from the WOSCOPS 5-year Randomised Trial and 20-year Observational Follow-Up. *Circulation*, 2017; 136: 1876-91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027966.
35. Ference B. A naturally randomized trial comparing the effect of long-term exposure to LDL-C, lower SBP, or both on the risk of cardiovascular disease. *European Society of Cardiology Congress 2016*; August 29, 2016; Rome, Italy. Abstract 3163.
36. Descamps OS, Bruniaux M, Guilmot PF, et al. Lipoprotein concentrations in newborns are associated with allelic variations in their mothers. *Atherosclerosis* 2004; 172: 287-98. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.11.002.
37. Chapman MJ. Animal lipoproteins: chemistry, structure, and comparative aspects. *J Lipid Res* 1980; 21: 789-853.
38. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 1986, 232, 34-47.
39. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370: 1781-90. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60716-8.