



Суджаева О.А.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Некоторые аспекты практического применения Целевого обновления (2025) Рекомендаций Европейского общества кардиологов по лечению дислипидемий (2019)

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 15.07.2025

Принята: 17.10.2025

Контакты: sujayeva@bk.ru

Резюме

В статье приведен краткий обзор Целевого обновления (2025) Руководства Европейского общества кардиологов по лечению дислипидемий (2019). Перечислены основные рандомизированные клинические исследования последних лет, которые явились предпосылкой для пересмотра Руководства (2019). Отмечены основные новые рекомендации с указанием класса и уровня доказанности, сформированные традиционно с учетом имеющейся доказательной базы. Кратко освещены обновления в отношении оценки сердечно-сосудистого риска (фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий) и целесообразности использования модификаторов сердечно-сосудистого риска для максимальной индивидуализации подходов к первичной и вторичной профилактике. Приведены новые лекарственные средства и перспективные направления для лечения различных видов дислипидемий, включая гипертриглицеридемию и семейную гиперхолестеринемию. Отдельное внимание уделено новым направлениям диагностики дислипидемий, в частности роли определения липопротеина (а). Приведены новые рекомендации в отношении лечения дислипидемий у особых категорий пациентов: у лиц с вирусом иммунодефицита человека и у онкологических пациентов. Особое внимание также уделено возможности практического применения отдельных рекомендаций в Беларуси.

Ключевые слова: Целевое обновление, рекомендации, сердечно-сосудистый риск, модификаторы сердечно-сосудистого риска, дислипидемия, липопротеин (а), первичная профилактика, вторичная профилактика, статины

Sujayeva V.

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Some Aspects of the Practical Application of the 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 15.07.2025

Accepted: 17.10.2025

Contacts: sujayeva@bk.ru

Abstract

The article provides a brief overview of the 2025 Focused update of the European Society of Cardiology Guidelines for the management of dyslipidaemias (2019). The main randomized clinical trials of recent years, which were a prerequisite for the Guidelines revision, are listed. The main new recommendations are noted, indicating the evidence class and level, conventionally formed taking into account the available evidence base. The updates regarding the evaluation of cardiovascular risk (fatal and non-fatal cardiovascular events) and the expediency of using cardiovascular risk modifiers to maximize individualization of approaches to primary and secondary prevention are briefly highlighted. New drugs and promising directions in treating various types of dyslipidemia, including hypertriglyceridemia and familial hypercholesterolemia, are presented. Particular attention is paid to new trends in dyslipidemia diagnosis, in particular, the role of lipoprotein (a). New recommendations are given regarding dyslipidemia treatment in special categories of patients: subjects with human immunodeficiency virus and cancer patients. Special attention is also paid to possibilities for practical application of certain recommendations in the Republic of Belarus.

Keywords: Targeted update, recommendations, cardiovascular risk, cardiovascular risk modifiers, dyslipidemia, lipoprotein (a), primary prevention, secondary prevention, statins

На очередном конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC), который проводился 29 августа – 1 сентября 2025 года совместно со Всемирным конгрессом кардиологов в Мадриде, было принято Целевое обновление (2025) [1] Руководства ESC 2019 года по лечению дислипидемий [2]. Предпосылкой для создания указанного Целевого обновления (2025) перед следующим запланированным полным руководством стали результаты нескольких рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые могут оказать влияние на тактику лечения.

Наиболее значимыми РКИ были:

- 1) систематическая оценка коронарного риска (SCORE2) [3];
- 2) систематическая оценка коронарного риска 2 – пожилые люди (SCORE2-OP) для оценки 10-летнего риска сердечно-сосудистых заболеваний [4];
- 3) CLEAR Outcomes (снижение уровня холестерина с помощью бемпедоевой кислоты, режима ингибирования ACL (аденозинтрифосфатцитратлиазы)) [5];

- 4) ELIPSE HoFH (эвинакумаб при исследовании липидов у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией) [6];
- 5) APPROACH (снижение уровня триглицеридов при синдроме семейной хиломикронемии) [7];
- 6) REPRIEVE (питавастатин для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний при ВИЧ-инфекции) [8];
- 7) STRENGTH (исследование долгосрочных исходов для оценки остаточного риска применения статинов с Эпановой у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и гипертриглицеридемией) [9];
- 8) STOP-CA (аторвастатин при антрациклин-ассоциированной сердечной дисфункции) [10];
- 9) SPORT (исследование добавок, плацебо или розувастатина) [11];
- 10) OMEMI (омега-3 жирные кислоты у пожилых с инфарктом миокарда) [12].

В результате были обновлены следующие рекомендации:

- 1) по оценке сердечно-сосудистого риска (ССР) с внедрением новых алгоритмов прогнозирования риска SCORE2 и SCORE2-OP;
- 2) по терапии, направленной на снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), включая два новых препарата (бемпедоевая кислота и эвинакумаб);
- 3) по гиполипидемической терапии при индексной госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (ОКС);
- 4) по определению уровня липопротеина (а) (Лп(а));
- 5) по медикаментозному лечению лиц с гипертриглицеридемией;
- 6) по терапии статинами для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц с инфекцией вируса иммунодефицита человека;
- 7) по терапии статинами у онкологических пациентов с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистой токсичности, связанной с химиотерапией;
- 8) по приему пищевых добавок.

Безусловным трендом последних десятилетий является борьба с болезнями системы кровообращения, которые традиционно лидируют среди причин смертности взрослого населения развитых стран. Усилия международных сообществ в борьбе с бременем атеросклеротических ССЗ (АССЗ) пока не приносят нужных результатов. Наиболее частой причиной развития болезней системы кровообращения становится атеросклероз, патогенез которого является предметом научных исследований. Для развития атеросклероза наиболее важно прогрессирующее отложение ЛПНП и других липопротеинов, содержащих аполипопротеин В, в стенке артерий, что запускает каскад воспалительных реакций, приводящих к образованию и прогрессированию развития атеросклеротической бляшки [1]. По мере накопления атерогенных липопротеинов в стенке артерии атеросклеротическая бляшка постепенно увеличивается в размерах, что повышает риск развития фатальных и нефатальных атеросклеротических сердечно-сосудистых событий (АССС). По-прежнему центральная роль принадлежит атерогенным ЛПНП, которые являются общепринятым модифицируемым фактором риска (ФР) АССЗ [13], поэтому снижение уровня ЛПНП становится в настоящий момент основным направлением как первичной, так и вторичной сердечно-сосудистой профилактики [1].



В настоящем Целевом обновлении (2025), как и в Руководстве (2019) [2], главенствующая позиция принадлежит оценке ССР. К сожалению, существующие в настоящий момент подходы не совершенны. Идеальный метод стратификации ССР должен способствовать выявлению лиц, у которых вмешательства, направленные на снижение уровня ЛПНП, приведут к предотвращению развития АССЗ de novo (первичная профилактика), замедлять прогрессирование и развитие осложнений и неблагоприятных исходов у лиц, уже имеющих диагностированные АССЗ (вторичная профилактика).

В настоящем Целевом обновлении (2025) по-прежнему поддерживается концепция, изложенная в Руководстве ESC/EAS 2019 года [2], согласно которой для определения интенсивности снижения уровня ЛПНП следует использовать индивидуальный уровень ССР. Установлено также, что снижение ССР, достигаемое путем снижения уровня атерогенных липидов, более выражено в молодом возрасте [14; 15].

Индивидуализация ССР – до сих пор не решенная задача, так как формализованный подход с использованием каких-либо шкал не всегда позволяет правильно оценить ССР у каждого конкретного пациента. На практике это может приводить как к недооценке, так и к переоценке индивидуального ССР, т. е. к необоснованному отказу или назначению гиполипидемической терапии.

Многочисленные РКИ продемонстрировали, что снижение уровня ЛПНП уменьшает риск как фатальных, так и нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) и ишемических инсультов [16], а также ишемических событий в периферических артериальных бассейнах [17]. Таким образом, поскольку заболеваемость в сочетании со смертностью от ССЗ лучше отражает общее бремя АССЗ, в этом Целевом обновлении [1] одобряется использование таких алгоритмов для оценки ССР, как SCORE2 и SCORE2-OP (вместо SCORE). Разница в сравнении с Руководством (2019) состоит в оценке 10-летнего риска развития как фатальных, так и нефатальных АССЗ у лиц без известных ССЗ в возрасте от 40 до 89 лет.

В алгоритмах SCORE2 и SCORE2-OP используется холестерин липопротеинов высокой плотности, который рассчитывается как общий холестерин (ОХ) минус холестерин ЛПВП, в то время как алгоритм SCORE был основан на уровне ОХ. Кроме того, алгоритм SCORE оценивал 10-летний риск фатальных ССЗ у лиц в возрасте до 70 лет, в то время как алгоритмы SCORE2/SCORE2-OP оценивают 10-летний риск как фатальных, так и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) для практически здоровых людей в возрасте ≥ 70 лет (до 89 лет).

В качестве общей концепции предполагается, что риск фатальных и нефатальных АССЗ в 2–3 раза выше, чем риск только фатальных СССР, хотя эти цифры могут значительно варьироваться в зависимости от возраста и пола. В этом Целевом обновлении (2025) был использован множитель 2х для преобразования предыдущих пороговых значений на основе SCORE [18] в пороговые значения на основе SCORE2 или SCORE2-OP для определения различных категорий общего ССР.

В [1] алгоритмы SCORE2 и SCORE2-OP по-прежнему откалиброваны для 4 кластеров стран в зависимости от риска (низкий, умеренный, высокий и очень высокий) на основе национальных показателей смертности от ССЗ [3, 4]; Беларусь относится к категории стран очень высокого риска, в которых мероприятия по первичной и вторичной сердечно-сосудистой профилактике даже более эффективны, чем в странах низкого риска.

В табл. 1 представлены обновленные определения очень высокого, высокого, умеренного и низкого ССР с использованием алгоритмов SCORE2 и SCORE2-OP вместо SCORE для практически здоровых лиц, у которых должна проводиться первичная профилактика.

Для максимальной индивидуализации ССР рекомендовано принимать во внимание наличие так называемых модификаторов риска – состояний или заболеваний, которые могут увеличить или уменьшить индивидуальный ССР и помогают принять решение об инициации мероприятий первичной профилактики и целевых уровнях ФР.

Таблица 1
Категории сердечно-сосудистого риска (адаптировано по: [1])
Table 1
Categories of cardiovascular risk (adapted from: [1])

Риск	Состояния
Очень высокий	Лица с любым из перечисленных ниже состояний: – подтвержденное ССЗ, клинически значимое или недвусмысленное. Документально подтвержденные ССЗ включают: перенесенный ранее ОКС (ИМ или нестабильная стенокардия), ХКС, коронарную реваскуляризацию (ЧКВ, АКШ и другие процедуры артериальной реваскуляризации), инсульт и ТИА, ЗПА. - Недвусмысленно подтвержденные ССЗ при визуализации включают те данные, которые могут свидетельствовать о клинических явлениях, таких как значительные бляшки при КАГ или КТ, при УЗИ сонных или бедренных артерий либо заметное повышение показателя ККА; – СД с поражением органов-мишеней с как минимум тремя основными ФР или раннее начало СД 1-го типа с длительным течением (>20 лет); – тяжелая ХБП (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²); – рассчитанный показатель SCORE2 или SCORE2-OP ≥20% для 10-летнего риска развития фатальных или нефатальных ССЗ; – СГХ с АССЗ или другим серьезным ФР
Высокий	Лица с любым из перечисленных ниже состояний: – заметно повышенный уровень отдельных ФР: ОХ >8 ммоль/л (>310 мг/дл), ЛПНП >4,9 ммоль/л (>190 мг/дл) или АД ≥180/110 мм рт. ст.; – пациенты с СГХ без других основных ФР; – пациенты с СД без поражения органов-мишеней, с длительностью СД ≥10 лет или другим дополнительным ФР; – ХБП средней степени тяжести (рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²); – рассчитанный показатель SCORE2 или SCORE2-OP ≥10% и <20% для 10-летнего риска развития фатальных или нефатальных ССЗ
Умеренный	Лица с любым из следующих состояний: – молодые пациенты (<35 лет) с СД 1-го типа или СД 2-го типа (<50 лет) с длительностью СД менее 10 лет без других ФР; – рассчитанный показатель SCORE2 или SCORE2-OP ≥2% и <10% для 10-летнего риска развития фатальных или нефатальных ССЗ
Низкий	Рассчитанный показатель SCORE2 или SCORE2-OP <2% для 10-летнего риска развития фатальных или нефатальных ССЗ

Примечания: ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ЗПА – заболевания периферических артерий; ХКС – хронические коронарные синдромы; КАГ – коронароангиография; КТ – компьютерная томография; УЗИ – ультразвуковое исследование; ККА – кальций коронарной артерии; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СГХ – семейная гиперхолестеринемия; АД – артериальное давление.

Настоящее Целевое обновление (2025) [1] в качестве модификаторов ССР рекомендует рассматривать следующие заболевания/состояния:

1) демографические/клинические данные:

- семейный анамнез преждевременных ССЗ (мужчины <55 лет, женщины <60 лет);
- этническая принадлежность с высоким риском (например, южная азиатская);
- симптомы стресса и психосоциальные стрессоры;
- социальная депривация;
- ожирение;
- физическая неактивность;
- хронические иммуноопосредованные/воспалительные заболевания;
- основные психические расстройства;
- анамнез преждевременной менопаузы;
- преэклампсия или другие гипертензивные расстройства беременности;
- ВИЧ;
- синдром обструктивного апноэ сна;

2) биомаркеры:

- устойчиво повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) >2 мг/л;
- повышенный уровень Лп(а) >50 мг/дл (>105 нмоль/л).

Недавние исследования предоставили важные новые доказательства относительно риска, связанного с субклиническим атеросклерозом, документированным при коронарной или периферической артериальной визуализации у лиц без клинических АССЗ [19]. По данным [20], анализ ККА по результатам КТ улучшает как дискриминацию, так и повторную классификацию ССР. Повышенный балл ККА связан с более высоким риском неблагоприятных ССС у лиц без клинических АССЗ, у которых должна проводиться первичная профилактика [21–23]. При значительно повышенных значениях ККА (>300) риск был аналогичен или даже выше, чем у пациентов с установленными АССЗ, у которых должна проводиться вторичная профилактика [24, 25]. Напротив, значение ККА=0 связано с более низким риском АССЗ и смертности у лиц с низким или умеренным ССР [26]. Учет ККА повышает точность прогнозируемого ССР с помощью алгоритма SCORE2 [27].

Хотя наличие значительной (обструктивной) бляшки при инвазивной КАГ или КТА КА было определено как признак очень высокого ССР [2], недавно было показано, что наличие менее выраженного коронарного атеросклероза с необструктивными бляшками связано с повышенным риском последующего ИМ [28].

Основные подходы к оценке ССР, включая новые рекомендации, представлены в табл. 2.

Однако следует отметить, что терапия статинами может привести к уменьшению богатой липидами бляшки и усилению кальцификации, что указывает на стабилизацию бляшки [29, 30], поэтому балл ККА следует интерпретировать с осторожностью у пациентов, принимающих статины.

Для оценки ССР у пациентов с СД 2-го типа без АССЗ по-прежнему рекомендуется использовать алгоритм SCORE2-Diabetes [31, 32].

Крайне важным является то, что алгоритмы оценки риска SCORE2 и SCORE2-OP были разработаны на основе когорт участников без клинических АССЗ, не получавших гиполипидемическую терапию. В связи с этим данные алгоритмы не следует

Таблица 2

Рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска у лиц без известных сердечно-сосудистых заболеваний (адаптировано по: [1])

Table 2

Recommendations for assessing cardiovascular risk in subjects without known cardiovascular diseases (adapted from: [1])

Рекомендации	Класс	Уровень
Оценка ССР с помощью алгоритма SCORE2 рекомендуется практически здоровым людям в возрасте до 70 лет с ССЗ, СД, ХБП, генетическими/редкими нарушениями липидного обмена или повышенным АД для оценки 10-летнего риска смертельных и нефатальных ССЗ	I	B
Использование алгоритма SCORE2-OP рекомендуется у практически здоровых лиц в возрасте ≥ 70 лет без ССЗ, СД, ХБП, генетических/редких нарушений липидного обмена или повышения АД для оценки 10-летнего риска фатальных и нефатальных ССЗ	I	B
Наличие субклинического коронарного атеросклероза при визуализации или повышенный показатель ККА при КТ следует рассматривать как факторы, изменяющие риск, у лиц с умеренным риском или у лиц, достигших пороговых значений ФР, для принятия решения о лечении, для улучшения классификации ССР	Ila	B

использовать для оценки риска среди лиц с имеющимися АССЗ или среди лиц, в настоящее время получающих гиполипидемическую терапию, а также для переоценки риска с использованием показателей липидов, полученных после начала гиполипидемической терапии.

С сожалением можно констатировать, что на практике зачастую имеет место недостаточное назначение липидснижающей терапии для первичной профилактики, что было установлено в ходе недавнего исследования [33].

Новые рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска у лиц без известных ССЗ представлены в табл. 3.

Целевой уровень ЛПНП и терапевтические рекомендации для лиц каждой категории риска не изменились по сравнению с Руководством ESC (2019) [2]. При очень высоком риске при первичной или вторичной профилактике рекомендован терапевтический режим, при котором достигается снижение уровня ЛПНП на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем и целевой уровень ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл). При высоком риске рекомендован терапевтический режим, при котором достигается снижение уровня ЛПНП на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем и целевой уровень ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл). При умеренном риске рекомендуемый целевой уровень ЛПНП $< 2,6$ ммоль/л (< 100 мг/дл), при низком риске – ЛПНП $< 3,0$ ммоль/л (< 116 мг/дл).

Новые принципы фармакотерапии, направленной на снижение уровня ЛПНП, представлены в табл. 4.

К сожалению, большинство из представленных в табл. 4 подходов в настоящий момент не могут быть реализованы в нашей рутинной клинической практике из-за недоступности некоторых препаратов. Тем не менее нам доступно проведение адекватной по интенсивности терапии статинами и комбинированной терапии статинами с эзетимибом, что также не всегда реализуется из-за безосновательной боязни побочных эффектов.

Таблица 3

Рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска у лиц без известных сердечно-сосудистых заболеваний (адаптировано по: [1])

Table 3

Recommendations for assessing cardiovascular risk in subjects without known cardiovascular diseases (adapted from: [1])

Рекомендации	Класс	Уровень
Для улучшения классификации ССР следует рассмотреть возможность применения модификаторов ССР у лиц с умеренным риском и у лиц, приближенных к пороговым значениям, для принятия решения о лечении	IIa	B
В целях первичной профилактики рекомендована фармакологическая терапия, снижающая уровень ЛПНП: – при очень высоком риске и уровне ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) – при высоком риске и уровне ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л (100 мг/дл), несмотря на оптимизацию немедикаментозных мер, направленных на снижение ССР	I	A
В целях первичной профилактики следует рассмотреть возможность проведения пациентам фармакологической терапии, снижающей уровень ЛПНП: – при очень высоком риске и уровне ЛПНП $\geq 1,4$ ммоль/л (55 мг/дл), но $< 1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) – при высоком риске и уровне ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л (70 мг/дл), но $< 2,6$ ммоль/л (100 мг/дл) – при умеренном риске и уровне ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л (100 мг/дл), но $< 4,9$ ммоль/л (190 мг/дл) – при низком риске и уровне ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л (116 мг/дл), но $< 4,9$ ммоль/л (190 мг/дл), несмотря на оптимизацию немедикаментозных мероприятий, направленных на снижение ССР	IIb	A

При инициации гиполипидемической терапии, как и рекомендовалось ранее [2], целесообразно рассчитать целевой уровень ЛПНП в зависимости от индивидуального ССР, затем оценить исходный уровень ЛПНП и желаемый процент снижения для достижения целевого уровня. При этом необходимо помнить, что умеренно

Таблица 4

Рекомендации по фармакологическому снижению уровня ЛПНП (адаптировано по: [1])

Table 4

Recommendations for pharmacological reduction of LDL levels (adapted from: [1])

Рекомендации	Класс	Уровень
Нестатиновые препараты с доказанной пользой для сердечно-сосудистой системы, принимаемые отдельно или в комбинации, рекомендуются пациентам, которые не могут принимать статины для снижения уровня ЛПНП и снижения ССР. Выбор должен основываться на степени необходимости дополнительного снижения уровня ЛПНП	I	A
Пациентам, которые не могут принимать статины для достижения целевого уровня ЛПНП, рекомендуется принимать бемпедоевую кислоту	I	B
Пациентам с высокой или очень высокой дозой статинов следует рассмотреть возможность добавления бемпедоевой кислоты к максимально переносимой дозе статинов с эзетимибом или без него для достижения цели по снижению уровня ЛПНП	IIa	C
Применение эвинакумаба следует рассматривать у пациентов с гомозиготной СГХ в возрасте 5 лет и старше, которые не достигли целевого уровня ЛПНП, несмотря на получение максимальных доз гиполипидемической терапии для снижения уровня ЛПНП	IIa	B

интенсивная статинотерапия обеспечивает снижение уровня ЛПНП на 30%, высокоинтенсивная статинотерапия – на 50%, эзетимиб – на 20%, бемпедоевая кислота – на 23%, эзетимиб + бемпедоевая кислота – на 38%, высокоинтенсивная статинотерапия + эзетимиб – на 60%, высокоинтенсивная статинотерапия + бемпедоевая кислота – на 58%, высокоинтенсивная статинотерапия + бемпедоевая кислота + эзетимиб – на 68%, моноклональные антитела к субтилизину/кексину пропротеин-конвертазы 9-го типа (PCSK9 mAb) – на 60%, PCSK9 mAb + эзетимиб – на 70%, PCSK9 mAb + эзетимиб + бемпедоевая кислота, как и высокоинтенсивная статинотерапия + PCSK9 mAb – на 75%, высокоинтенсивная статинотерапия + PCSK9 mAb + эзетимиб – на 80%, высокоинтенсивная статинотерапия + PCSK9 mAb + эзетимиб + бемпедоевая кислота – на 86% [1].

Режимы статинотерапии: умеренно интенсивная статинотерапия (аторвастатин 10–20 мг, розувастатин 5–10 мг, симвастатин 20–40 мг, правастатин 40 мг, ловастатин 40 мг, флувастатин 80 мг, питавастатин 2–4 мг); высокоинтенсивная статинотерапия (аторвастатин 40–80 мг и розувастатин 20–40 мг).

По химической структуре аторвастатин липофильный, розувастатин – гидрофильный. Липофильные статины лучше проникают в клеточные мембраны, что может обусловить более частое развитие миопатии и побочные эффекты со стороны печени. Гидрофильные статины менее склонны к проникновению в ткани и, как следствие, обладают более благоприятным профилем безопасности в отношении скелетных мышц и печени, но требуют работы специфических транспортеров для абсорбции.

Zhou S. и соавт. (2024) провели сравнительный анализ эффективности и безопасности розувастатина и аторвастатина в реальных условиях [34]. В исследовании использованы сведения Китайской системы почечных данных (CRDS) и Британского биобанка (UKB). Участниками стали взрослые, которым недавно назначили розувастатин или аторвастатин. Первичным исходом была смертность от всех причин. Среди 285 680 подходящих участников, включенных в обе базы данных, 6-летняя смертность от всех причин при приеме розувастатина была ниже, чем при приеме аторвастатина (2,57 против 2,83 на 100 человеко-лет в базе данных CRDS и 0,66 против 0,90 на 100 человеко-лет в базе данных UKB), при этом различия в кумулятивной частоте развития –1,03% (95% ДИ от –1,44% до –0,46%) в базе данных CRDS и –1,38% (95% ДИ от –2,50% до –0,21%) в базе данных UKB. Розувастатин снижал риск серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и печени. Согласно базе данных UKB, риск развития СД 2-го типа был выше при приеме розувастатина, и эти два препарата несли сходный риск развития хронической болезни почек и других побочных эффектов [34].

Еще одной крайне важной позицией, которая может и должна быть реализована в рутинной клинической практике, является высокоинтенсивная гиполипидемическая терапия у лиц с ОКС. Четкая связь между интенсивной терапией, направленной на снижение уровня липидов, и лучшими результатами у пациентов после ОКС была продемонстрирована два десятилетия назад [35, 36], что подтверждает принцип «чем ниже, тем лучше» для снижения уровня ЛПНП в данной клинической ситуации.

Терапия, направленная на снижение уровня ЛПНП, является одним из столпов лечения этих пациентов как в раннем периоде после ОКС [37], так и в хроническом стабилизированном периоде после ОКС [38]. К сожалению, мы зачастую недооцениваем тот факт, что пациенты с ОКС подвержены крайне высокому риску рецидивов,

особенно в течение первого года после выписки из стационара [39]. Данные наблюдений показывают 10% кумулятивную частоту второго ИМ, инсульта или смерти от ССЗ в течение первых 100 дней после перенесенного ИМ [40], достигающую 33% через 5 лет [40]. Даже в идеальном сценарии после ОКС пациентам может потребоваться до 12 недель, чтобы получить оптимальную терапию, направленную на снижение уровня ЛПНП, в соответствии с текущим поэтапным подходом, рекомендованным в Руководстве ESC (2019) [1].

Данные наблюдений показывают, что интенсивная гиполипидемическая терапия назначается редко с незначительной коррекцией дозы после выписки из стационара [42] и что большинство пациентов не достигают своих целей [18]. Причины этого разнообразны и могут включать инертность назначения (назначение статинов низкой интенсивности), неоптимальную приверженность пациентов, связанную с побочными эффектами гиполипидемической терапии, или нежеланием лечиться статинами [38].

Стратегия раннего интенсивного снижения уровня ЛПНП с немедленным началом терапии статинами и комбинированным лечением одним или несколькими классами нестатиновых препаратов с доказанной при ОКС сердечно-сосудистой пользой по-прежнему является актуальной. Выбор препарата для комбинированной терапии должен основываться на величине необходимого дополнительного снижения уровня ЛПНП. Для обеспечения такого подхода «раннего и сильного удара» доступно несколько препаратов и их комбинаций с различной эффективностью и началом действия (табл. 5).

В Целевом обновлении (2025) [1] традиционно пристальное внимание уделено освещению вопроса патогенеза атеросклероза, в частности роли Лп(а), и их влиянию на прогноз. Эпидемиологические и генетические исследования настоятельно поддерживают вероятную причинно-следственную и прямую непрерывную связь между высокими уровнями Лп(а) в плазме и более высоким риском АССЗ и стеноза аортального клапана [43, 44]. Новые данные предполагают, что высокий уровень Лп(а) может обуславливать более высокий риск АССЗ и стеноза аортального клапана, чем только уровень ЛПНП [45, 46]. Механизмы, посредством которых Лп(а) и ЛПНП приводят к повышению ССР, различаются [44].

Новая рекомендация относительно значения уровня Лп(а) [2]: уровень Лп(а) выше 50 мг/дл (105 нмоль/л) у всех взрослых следует рассматривать как фактор, повышающий риск ССЗ, при этом более высокие уровни Лп(а) связаны с еще большим повышением риска (класс рекомендации IIa, уровень доказанности C).

Таблица 5
Рекомендации по гиполипидемической терапии у пациентов с ОКС (адаптировано по: [1])
Table 5
Recommendations for lipid-lowering therapy in patients with ACS (adapted from: [1])

Рекомендации	Класс	Уровень
Пациентам, которые до госпитализации получали какую-либо гиполипидемическую терапию, рекомендуется ее интенсификация во время госпитализации по поводу ОКС с целью дальнейшего снижения уровня ЛПНП	I	A
Следует рассмотреть начало комбинированной терапии статинами высокой интенсивности и эзетимибом во время индексной госпитализации по поводу ОКС у пациентов, которые не получали лечение и у которых не ожидается достижения цели по снижению уровня ЛПНП только при терапии статинами	IIa	B

В настоящее время в РКИ изучаются специфические препараты, снижающие уровень Лп(а). Инъекционные препараты рибонуклеиновой кислоты (РНК) (антисмысловые олигонуклеотиды или малые интерферирующие РНК), направленные на продукцию аполипопротеина (а) в гепатоцитах, снижают концентрацию Лп(а) на 80–98% [47]. В настоящее время изучаются пероральный низкомолекулярный ингибитор и малая интерферирующая РНК, способные значительно снизить уровень Лп(а) [48].

Еще одним звеном патогенеза атеросклероза является повышение уровня триглицеридов (ТГ). По современным данным, гипертриглицеридемия может приводить к повышению ССР независимо от уровня ЛПНП [49]. В настоящем Целевом обновлении (2025) [1] статины рекомендованы в качестве лекарственных средств первого выбора для снижения уровня ТГ у пациентов с высоким риском.

Также данное Целевое обновление (2025) [1] поддерживает рекомендации класса IIb Руководства ESC (2019) [2] по применению фенофибрата или безафибрата. Фибраты по-прежнему не показаны для снижения уровня ОХ или ЛПНП [1, 2].

В Целевом обновлении (2025) были пересмотрены рекомендации для еще одного класса гипополипидемических средств – омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Новая рекомендация [1]: для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений пациентам с высоким или очень высоким риском, с повышенным уровнем ТГ (нормальное значение натошак 135–499 мг/дл, или 1,52–5,63 ммоль/л) следует назначать высокие дозы икозапента этила (2×2 г/сут) в сочетании со статинами (класс рекомендации IIa, уровень доказанности В).

Никакие другие препараты ПНЖК или пищевые добавки, содержащие ПНЖК, не рекомендованы, а икозапента этил пока не доступен.

Еще один новый недоступный препарат – воланесорсен. Он представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, воздействующий на РНК-носитель гепатического аполипопротеина С-III (АпоС-III), который снижает плазменные уровни АпоС-III, ТГ и хиломикронов. Воланесорсен одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам, но не Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США в качестве дополнения к диете у взрослых пациентов с генетически подтвержденной СГХ и с высоким риском панкреатита, у которых ответ на диету и терапию, снижающую ТГ, был недостаточным. Новая рекомендация: воланесорсен (300 мг/нед) следует назначать пациентам с тяжелой гипертриглицеридемией (>750 мг/дл, или $>8,5$ ммоль/л), обусловленной семейным синдромом хиломикронемии, для снижения уровня ТГ и риска развития панкреатита (новая рекомендация, класс IIa, уровень В).

В настоящее время новые препараты, снижающие уровень ТГ, активно исследуются в РКИ. Инъекционные РНК-препараты (антисмысловые олигонуклеотиды или малые интерферирующие РНК), воздействующие на АпоС-III (например, олезарсен), могут снижать концентрацию ТГ до 80% в зависимости от дозы, интервала введения, конкретного препарата и популяции пациентов [50]. Возможно, в ближайшем будущем мы получим новый инструмент для борьбы с атеросклерозом и лечения гипертриглицеридемии, в том числе генетически детерминированной.

Как правило, рекомендации ESC содержат раздел «Особые категории пациентов». Не стало исключением и Целевое обновление (2025) [1]. Новые данные о лечении дислипидемии получены у пациентов с ВИЧ. Как свидетельствуют исследования последних лет, эта категория пациентов является уязвимой в отношении ССЗ. Однако имеются трудности лечения дислипидемии, так как некоторые антиретровирусные



препараты показывают отрицательное лекарственное взаимодействие с гиполипидемическими средствами. В Целевом обновлении (2025) представлена новая рекомендация [1]: терапия статинами рекомендуется лицам с ВИЧ в возрасте старше 40 лет, проходящим первичную профилактику, независимо от предполагаемого сердечно-сосудистого риска и уровня ЛПНП, для снижения ССР. Выбор статинов должен основываться на потенциальных лекарственных взаимодействиях (класс рекомендации I, уровень доказанности A).

Еще одной уязвимой особой категорией являются онкологические пациенты. Внедрение новых методов лечения в онкологии способствует, с одной стороны, улучшению выживаемости данной категории пациентов, с другой – развитию кардиотоксичности, которая ухудшает результаты лечения и выживаемость онкологических пациентов. В связи с этим поиск новых методов кардиопротекции при проведении химиотерапии является предметом научных исследований.

Общеизвестно, что химиотерапия на основе антрациклинов является ключевым компонентом нескольких схем при многих видах рака (например, раке молочной железы или лимфоме). Ее применение связано с развитием сердечной недостаточности у 20% пациентов в течение пяти лет в зависимости от накопленной дозы [51]. Недавно в четырех РКИ установлен кардиопротекторный эффект статинов у пациентов с раком, получающих терапию на основе антрациклинов [52–54], что позволило сформировать новую рекомендацию по лечению пациентов с высоким или очень высоким риском развития сердечно-сосудистой токсичности, связанной с противоопухолевой терапией [1]: следует рассмотреть возможность назначения статинов взрослым пациентам с высоким или очень высоким риском развития сердечно-сосудистой токсичности, связанной с химиотерапией, для снижения риска сердечной дисфункции, вызванной антрациклином (класс рекомендации IIa, уровень доказанности B).

Влияние нестатиновой гиполипидемической терапии на фракцию выброса левого желудочка или другие сердечно-сосудистые исходы у пациентов, получающих противораковую терапию, не изучалось.

Несмотря на более чем 40-летний опыт применения статинов с убедительными доказательствами их эффективности и безопасности, а также вышеизложенные данные о роли новых нестатиновых препаратов, бытует широкое мнение о том, что лекарственные средства «химические и вредные», а пищевые добавки «натуральные и безвредные». В рассматриваемом документе отмечено, что исследований, подтверждающих пользу биодобавок, в том числе фитостеролов, для сердечно-сосудистых исходов, не существует [55]. В июне 2022 года Европейский парламент и Совет запретили рекламу пищевых добавок, содержащих ≥ 3 мг/день монаколинов из красного дрожжевого риса. Конкретно это соответствует запрету на монаколины из красного дрожжевого риса в суточной дозе ≥ 3 мг/день, в то время как более низкие дозы этих добавок находятся под ограничениями (предупреждениями) и под контролем Европейского союза [56].

На основании всей совокупности имеющихся доказательств и принимая во внимание новые исследования, опубликованные после 2019 года [11, 12], сформулирована новая рекомендация по использованию пищевых добавок [1]: пищевые добавки или витамины, безопасность которых не подтверждена и эффективность по значительному снижению уровня ЛПНП не доказана, не рекомендуются для снижения ССР (класс рекомендации III, уровень доказанности B).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атеросклероз является хроническим заболеванием, которое начинается в раннем возрасте и прогрессирует на протяжении всей жизни. Воздействие более высоких уровней ЛПНП в молодом возрасте связано с более высоким риском АССЗ в будущем. И наоборот, более низкие уровни атерогенных липидов в молодом возрасте обуславливают более низкий риск развития ССЗ в течение жизни, а также могут сдерживать дальнейшее прогрессирование атеросклероза при условии своевременного начала мероприятий первичной профилактики уже в молодом возрасте. Крайне важным является дальнейшее проведение эпидемиологических исследований в различных регионах с включением лиц разного возраста и пола для разработки нового поколения алгоритмов оценки индивидуального сердечно-сосудистого риска. В идеале они должны максимально точно оценивать риск возникновения как фатальных, так и нефатальных сердечно-сосудистых событий в течение жизни у разных категорий пациентов. Индивидуализация подходов к оценке сердечно-сосудистого риска позволит сформулировать рекомендации по оптимальным срокам начала лечения и интенсивности снижения уровня ЛПНП, необходимого каждому человеку для уменьшения резидуального пожизненного риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых событий. Имеющиеся в настоящий момент знания в области патогенеза развития атеросклероза и связанных с ним заболеваний и достижения фармакологии позволили сформулировать основные постулаты Целевого обновления (2025) Рекомендаций Европейского общества кардиологов по лечению дислипидемий (2019). Внедрение их в клиническую практику – эффективный шаг в профилактике и лечении АССЗ и их осложнений.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
2. Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al.; Atlas Writing Group, European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022 Feb 22;43(8):716–799. doi: 10.1093/eurheartj/ehab892. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Feb 22;43(8):799. doi: 10.1093/eurheartj/ehac064
3. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42:2439–54. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309
4. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*. 2021;42:2455–67. doi: 10.1093/eurheartj/ehab312
5. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med*. 2023;388:1353–64. doi: 10.1056/NEJMoa2215024
6. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evincumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383:711–20. doi: 10.1056/NEJMoa2004215
7. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in Familial Chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med*. 2019;381:531–42. doi: 10.1056/NEJMoa1715944
8. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, et al. Pitavastatin to prevent cardiovascular disease in HIV infection. *N Engl J Med*. 2023;389:687–99. doi: 10.1056/NEJMoa2304146
9. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:2268–80. doi: 10.1001/jama.2020.22258
10. Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, et al. Atorvastatin for anthracycline-associated cardiac dysfunction: the STOP-CA randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330:528–36. doi: 10.1001/jama.2023.11887
11. Laffin LJ, Bruemmer D, Garcia M, et al. Comparative effects of low-dose rosuvastatin, placebo, and dietary supplements on lipids and inflammatory biomarkers. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:1–12. doi: 10.1016/j.jacc.2022.10.013
12. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2021;143:528–39. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209
13. 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. *Eur Heart J*. 2017;38:2459–72. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144

14. Prospective Studies Collaboration; Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829–39. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61778-4
15. Mendieta G, Pocock S, Mass V, et al. Determinants of progression and regression of subclinical atherosclerosis over 6 years. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82:2069–83. doi: 10.1016/j.jacc.2023.09.814
16. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. 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
17. Oyama K, Giugliano RP, Tang M, et al. Effect of evolocumab on acute arterial events across all vascular territories: results from the FOURIER trial. *Eur Heart J*. 2021;42:4821–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehab604
18. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227–337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
19. Fernandez-Friera L, Garcia-Alvarez A, Oliva B, et al. Association between subclinical atherosclerosis burden and unrecognized myocardial infarction detected by cardiac magnetic resonance in middle-aged low-risk adults. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2024;25:968–75. doi: 10.1093/ehjci/jeae044
20. Lin JS, Evans CV, Johnson E, et al. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:281–97. doi: 10.1001/jama.2018.4242
21. Dzaye O, Razavi AC, Michos ED, et al. Coronary artery calcium scores indicating secondary prevention level risk: findings from the CAC consortium and FOURIER trial. *Atherosclerosis*. 2022;347:70–6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.02.006
22. Budoff MJ, Young R, Burke G, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J*. 2018;39:2401–8. doi: 10.1093/eurheartj/ehy217
23. Mehta A, Pandey A, Ayers CR, et al. Predictive value of coronary artery calcium score categories for coronary events versus strokes: impact of sex and race: MESA and DHS. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13:e010153. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.010153
24. Peng AW, Dardari ZA, Blumenthal RS, et al. Very high coronary artery calcium (≥ 1000) and association with cardiovascular disease events, non-cardiovascular disease outcomes, and mortality: results from MESA. *Circulation*. 2021;143:1571–83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050545
25. Peng AW, Mirbolouk M, Orimoloye OA, et al. Long-term all-cause and cause-specific mortality in asymptomatic patients with CAC $\geq 1,000$: results from the CAC Consortium. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:83–93. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.02.005
26. Valenti V, Ó Hartaigh B, Heo R, et al. A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium: a prospective follow-up of 9,715 individuals. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:900–9. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.01.025
27. Hageman SHJ, Petitjaen C, Pennells L, et al. Improving 10-year cardiovascular risk prediction in apparently healthy people: flexible addition of risk modifiers on top of SCORE2. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30:1705–14. doi: 10.1093/eurjpc/zwad187
28. Fuchs A, Kuhl JT, Sigvardsen PE, et al. Subclinical coronary atherosclerosis and risk for myocardial infarction in a Danish cohort: a prospective observational cohort study. *Ann Intern Med*. 2023;176:433–42. doi: 10.7326/M22-3027
29. Lee SE, Chang HJ, Sung JM, et al. Effects of statins on coronary atherosclerotic plaques: the PARADIGM study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:1475–84. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.04.015
30. Van Rosendaal AR, van den Hoogen IJ, Gianni U, et al. Association of statin treatment with progression of coronary atherosclerotic plaque composition. *JAMA Cardiol*. 2021;6:1257–66. doi: 10.1001/jamacardio.2021.3055
31. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44:4043–140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192
32. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 2023;44:2544–56. doi: 10.1093/eurheartj/ehad260
33. Van Trier TJ, Snaar M, Boekholdt SM, et al. Validation of systematic coronary risk evaluation 2 (SCORE2) and SCORE2-older persons in the EPIC-Norfolk prospective population cohort. *Eur J Prev Cardiol*. 2024;31:182–9. doi: 10.1093/eurjpc/zwad318
34. Zhou S, Chen R, Liu J, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Atorvastatin Versus Rosuvastatin: A Multi-database Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2024 Dec;177(12):1641–1651. doi: 10.7326/M24-0178
35. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292(11):1307–16. doi: 10.1001/jama.292.11.1307
36. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE-IT/TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1405–10. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.077
37. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44:3720–826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191
38. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45:3415–537. doi: 10.1093/eurheartj/ehae177
39. Rossello X, Bueno H, Pocock SJ, et al. Predictors of all-cause mortality and ischemic events within and beyond 1 year after an acute coronary syndrome: results from the EPICOR registry. *Clin Cardiol*. 2019;42:111–9. doi: 10.1002/clc.23116
40. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36:1163–70. doi: 10.1093/eurheartj/ehu505
41. Steen DL, Khan I, Andrade K, et al. Event rates and risk factors for recurrent cardiovascular events and mortality in a contemporary post acute coronary syndrome population representing 239 234 patients during 2005 to 2018 in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e022198. doi: 10.1161/JAHA.121.022198
42. Schubert J, Lindahl B, Melhus H, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2021;42:243–52. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1011
43. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society Consensus Statement. *Eur Heart J*. 2022;43:3925–46. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361
44. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J*. 2019;40:2760–70. doi: 10.1093/eurheartj/ehy902
45. Bjornson E, Adiels M, Taskinen MR, et al. Lipoprotein(a) is markedly more atherogenic than LDL: an apolipoprotein B-based genetic analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83:385–95. doi: 10.1016/j.jacc.2023.10.039

46. Marston NA, Melloni GEM, Murphy SA, et al. Per-particle cardiovascular risk of lipoprotein(a) vs non-Lp(a) apolipoprotein B-containing lipoproteins. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83:470–2. doi: 10.1016/j.jacc.2023.09.836
47. Tsimikas S, Karwowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2020;382:244–55. doi: 10.1056/NEJMoa1905239
48. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, et al. Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein(a) formation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330:1042–53. doi: 10.1001/jama.2023.16503
49. Wadstrom BN, Pedersen KM, Wulff AB, et al. Elevated remnant cholesterol, plasma triglycerides, and cardiovascular and non-cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2023;44:1432–45. doi: 10.1093/eurheartj/ehac822
50. Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, et al. Olezarsen for hypertriglyceridemia in patients at high cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2024;390:1770–80. doi: 10.1056/NEJMoa2402309
51. Hequet O, Le QH, Moullet I, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol*. 2004;22:1864–71. doi: 10.1200/JCO.2004.06.033
52. Nabati M, Janbabai G, Esmaïlian J, et al. Effect of rosuvastatin in preventing chemotherapy-induced cardiotoxicity in women with breast cancer: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019;24:233–41. doi: 10.1177/1074248418821721
53. Hundley WG, D'Agostino R Jr, Crofts T, et al. Statins and left ventricular ejection fraction following doxorubicin treatment. *NEJM Evid*. 2022;1:10. doi: 10.1056/EVIDoa2200097
54. Thavendiranathan P, Houbois C, Marwick TH, et al. Statins to prevent early cardiac dysfunction in cancer patients at increased cardiotoxicity risk receiving anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2023;9:515–25. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad031
55. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, et al. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *J Nutr*. 2009;139:271–84. doi: 10.3945/jn.108.095125
56. The European Commission. *Commission Regulation (EU) 2022/860 of 1 June 2022 Amending Annex III to Regulation (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council as Regards Monacolins From Red Yeast Rice*. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2022/860/oj> (accessed 17 August 2024).