

ЛІПІДОЗНИЖУВАЛЬНА ТЕРАПІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

С.В. Білецький, Т.В. Казанцева, О.А. Петринич, В.В. Петринич

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:
атеросклероз, холестерин,
ліпопротеїни низької
щільності (ЛПНЩ),
статины, езетиміб,
інгібітори PCSK9.

Буковинський медичний
вісник. 2021. Т. 25, № 4 (100).
С. 112-116.

DOI: 10.24061/2413-
0737.XXV.4.100.2021.19

E-mail: bilsem@bsmu.edu.ua

Резюме. Наводяться дані літератури про патогенез атеросклерозу, використання статинів, езетимібу та інгібіторів моноклональних антитіл пропротеїнової конвертази субтилізину/кексину типу 9 (PCSK9) у профілактиці та лікуванні захворювань серцево-судинної системи.

Мета роботи – систематизувати сучасні дані про патогенез атеросклерозу, ефективність ліпідознижувальної терапії захворювань серцево-судинної системи.

Висновок. На сьогоднішній день встановлена роль дисліпідемії та запалення в патогенезі атеросклерозу, ефективність використання статинів, езетимібу та інгібіторів PCSK9 у профілактиці та лікуванні захворювань серцево-судинної системи.

ЛИПИДОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.В. Билецкий, Т.В. Казанцева, О.А. Петринич, В.В. Петринич

Ключевые слова:
атеросклероз, холестерин,
липопротеины низкой
плотности (ЛПНП),
статины, эзетимиб,
ингибиторы PCSK9.

Буковинский медицинский
вестник. 2021. Т. 25, № 4
(100). С. 112-116.

Резюме. Приводятся литературные данные о патогенезе атеросклероза, использовании статинов, эзетимиба и ингибиторов моноклональных антител пропротеиновой конвертазы субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9) в профилактике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Цель работы – систематизировать современные данные о патогенезе атеросклероза, эффективности липидоснижающей терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Вывод. На сегодняшний день установлена роль дислипидемии и воспаления в патогенезе атеросклероза, эффективность использования статинов, эзетимиба и ингибиторов PCSK9 в профилактике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы.

LIPID-LOWERING THERAPY OF CARDIOVASCULAR DISEASES (LITERATURE REVIEW)

S.V. Biletskyi, T.V. Kazantseva, O.A. Petrynych, V.V. Petrynych

Key words: atherosclerosis,
cholesterol, low density
lipoprotein (LDL), statins,
ezetimibe, PCSK9 inhibitors.

Bukovinian Medical Herald.
2021. V. 25, № 4 (100). P.
112-116.

Resume. Literature data on the pathogenesis of atherosclerosis, the use of statins, ezetimibe and inhibitors of subtilisin / kexin type 9 proprotein convertase monoclonal antibodies (PCSK9) in the prevention and treatment of cardiovascular diseases have been presented.

Objective - to systematize current data on the pathogenesis of atherosclerosis, the effectiveness of lipid-lowering therapy of cardiovascular diseases.

Conclusion. To date, the role of dyslipidemia and inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis, the effectiveness of statins, ezetimibe and PCSK9 inhibitors in the prevention and treatment of cardiovascular diseases have been established.

Вступ. Атеросклероз є провідною причиною серцево-судинних захворювань (ССЗ) та смерті у всьому світі, а гіперхолестеринемія є основним фактором ризику [1, 2, 3]. У ході великомасштабних, рандомізованих клінічних досліджень показано, що

саме рівень холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) є головною терапевтичною мішенню при корекції порушень ліпідного обміну [4].

Протягом тривалого часу роль ЛПНЩ та запалення в патогенезі атеросклерозу вивчалися незалежно один від одного, і лише нещодавно було запропоновано спільну платформу. Накопичення надлишкового ХС через наявність підвищеної циркуляції ЛПНЩ сприяє дисфункції ендотелію та його активації, що пов'язано зі збільшенням синтезу прозапальних цитокінів, надмірною експресією молекул адгезії, хемокинів та С-реактивного білка, збільшенням вироблення реактивного кисню, зниження рівня оксиду азоту та біодоступності [5, 6]. Дослідження показують, що ЛПНЩ викликають запалення; запалення має доведене значення для прогресування атеросклеротичної хвороби [7].

Встановлено, що підвищені рівні ХС ЛПНЩ у сироватці крові є незалежним чинником ризику розвитку ССЗ [8]. Клінічні та епідеміологічні дослідження протягом останніх семи десятиліть показали, що підвищений рівень ХС ЛПНЩ та знижений рівень ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) корелюють із патогенезом та прогресуванням атеросклеротичних уражень у стінці артерій. Це спостереження призвело до розробки препаратів, що знижують рівень ХС ЛПНЩ, для профілактики та лікування атеросклерозу [9].

Численні рандомізовані контрольовані дослідження показали позитивний вплив зниження вмісту ХС ЛПНЩ на розвиток атеросклерозу. Найбільш вивченими препаратами для зниження рівня ХС ЛПНЩ і профілактики ССЗ є статини. Вони інгібують 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазу (ГМГ-КоА-редуктаза), тобто фермент, що обмежує швидкість у мевалонатному шляху, зменшують синтез ендogenous холестерину та збільшують кліренс ЛПНЩ, сприяючи експресії рецепторів ЛПНЩ, головним чином у гепатоцитах [10, 11].

Гіполіпідемічна активність статинів зумовлює зменшення ризику розвитку ішемічних подій і зниження серцево-судинної смертності [12]. Доведена корисність статинів в уповільненні прогресування або навіть у визначенні регресу атеросклерозу. Крім того, статини мають додаткові властивості, справляючи позитивний вплив на механізми, які беруть участь у розвитку атеросклерозу, серцево-судинної захворюваності і смертності, так звані «плейотропні механізми» [13, 14]. Статини можуть викликати зсув імунної відповіді до протизапальної [15].

Отже, статини також мають широкий спектр протизапальних ефектів незалежно від їх ліпідознижувальних механізмів [16]. Існує все більше доказів того, що статини мають інгібуючу дію на опасисті клітини, що сприяє плейотропній дії статинів при різних захворюваннях. Останні дослідження показали, що опасисті клітини беруть участь у розвитку атеросклеротичних бляшок. Вони виділяють різні запальні цитокіни (IL-6, IL4, TNF- α та IFN γ) та медіатори запалення (гістамін, триптазу, протеоглікани) після активації різними стимуляторами. Це, у свою чергу, посилює

атеросклероз. Статини пригнічують активацію опасистих клітин через інгібування IgE [14].

Впровадження статинів у широку клінічну практику почалося після того, як у 1994 р. на науковій сесії Американської асоціації серця були повідомлені результати скандинавського дослідження 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study). 4444 пацієнти зі стенокардією або перенесеним інфарктом міокарда та рівнем холестерину в сироватці крові 5,5-8,0 ммоль/л були рандомізовані для подвійного сліпого лікування симвастатином або плацебо. За середній період спостереження 5,4 року симвастатин викликав середні зміни загального холестерину, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ на -25%, -35% і + 8%, відповідно. 256 пацієнтів (12%) у групі плацебо померли порівняно зі 182 (8%) у групі симвастатину. У групі плацебо було 189 смертей від коронарної хвороби, а в групі симвастатину – 111 [17]. Близькі до цих результати були відтворені дещо пізніше у великій кількості досліджень (CARE, GREASE, LIPID, ALLEFT-LLT, PROSPER, ASCOT-LLA, CARDS, WOSCOPS, HPS).

З усього класу інгібіторів ГМГ-Ко-А редуктази найбільш вивчений синтетичний статин третього покоління – аторвастатин. У рандомізованому дослідженні CURVES [18] порівнювалась гіполіпідемічна ефективність аторвастатину (10, 20, 40 і 80 мг/добу) з ефективністю ловастатину (20, 40, 80 мг/добу), симвастатину (10, 20, 40 мг/добу), правастатину (10, 20 і 40 мг/добу) і флувастатину (20 і 40 мг/добу) у 534 пацієнтів 18-80 років з первинною гіперхолестеринемією. За вісім тижнів лікування аторвастатином відзначено більш значне зниження вмісту ХС ЛПНЩ, ніж при лікуванні іншими статинами. Аторвастатин у дозі 10 мг/добу є більш ефективним, ніж симвастатин у дозі 10 мг/добу для зниження ліпідів та досягнення цілей ХС ЛПНЩ у пацієнтів зі змішаною дисліпідемією [19].

Найвищу властивість знижувати рівень ліпідів серед усіх статинів має статин третього покоління – розувастатин, який до того ж і відносно добре переноситься [20]. Унікальні фармакологічні переваги розувастатину, а саме гідрофільність молекули і висока селективність до рецепторів мембран гепатоцитів, чинять потужний інгібуючий вплив на синтез ХС ЛПНЩ і ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності, і дозволяють досягти бажаного результату при призначенні менших доз [21]. Розувастатин не проходить попереднього метаболізму, метаболізується за участі цитохрому CYP2C9 і, меншою мірою, CYP2C19, має мінімальну кількість активних метаболітів, ризик лікарських взаємодій на тлі прийому препарату вкрай низький. Це має велике значення при його використанні в коморбідних пацієнтів, які потребують прийому великої кількості лікарських препаратів [22].

У дослідженні VOYAGER провадився метааналіз статинової терапії в групах ризику (15 800 пацієнтів). Виявлено, що розувастатин у дозі від 10 до 40 мг призводив до значно більшого зниження ХС ЛПНЩ, ніж рівні або подвійні дози аторвастатину і симвастатину ($p < 0,05$) [23]. Розувастатин має

Наукові огляди

сприятливі ліпіднезалежні плейотропні ефекти, наприклад антиоксидантний та антитромботичний, а також здатний покращувати функцію ендотелію [24].

Дослідження ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden) було в числі перших робіт, результати яких продемонстрували можливість регресії атеросклеротичного процесу у хворих на ІХС під впливом розувастатину [25]. У ході рандомізованого клінічного дослідження GALAXY (ГАЛАКТИКА) (170 тис. пацієнтів) показано, що розувастатин здатний не тільки значно знижувати рівень ХС ЛПНЩ, але й уповільнювати прогресування і навіть викликати регрес атеросклеротичних змін у судинах різної локалізації, а також відновлювати функціональну активність ендотелію і зумовлювати антиагрегантний і протизапальний ефекти, контролюючи рівні циркулюючих у крові прозапальних цитокінів і С-реактивного білка [26]. У порівнянні з лише однією зміною способу життя додавання розувастатину значно поліпшило резерв коронарного кровотоку в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що знаходяться в групі ризику серцево-судинних захворювань [27].

Основними побічними ефектами статинів є медикаментозне ураження печінки і міопатія [28]. За даними систематичних оглядів, до серпня 2020 року (62 випробування, 120456 учасників) для первинної профілактики серцево-судинних захворювань ризик небажаних явищ, пов'язаних зі статинами, був низьким і не переважував їх ефективності у запобіганні серцево-судинних захворювань, що дозволяє припустити, що співвідношення користі і шкоди статинів у цілому є сприятливим [29].

З моменту своєї появи в 1980-х роках інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензиму А редуктази (стати́ни) перетворилися в один із класів ліків, що найбільш продаються, при цьому численні випробування демонструють їх потужну ефективність у профілактиці серцево-судинних захворювань [30].

На сьогоднішній день розувастатин і аторвастатин – найбільш потужні статини для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ, які знижують серцево-судинну захворюваність і смертність. Однак значна частина пацієнтів, особливо пацієнти з групи високого ризику, не може досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ, незважаючи на отримання максимально стерпних доз високоінтенсивних статинів. Крім того, дотримання режиму лікування може знижуватися через міопатію, викликану статинами, або інші побічні ефекти. У таких випадках рекомендують додавати інгібітор абсорбції холестерину езетиміб [31, 32, 33].

Розувастатин і езетиміб мають доповнюючі механізми дії, які підвищують їх здатність знижувати рівень ХС ЛПНЩ. Різні дослідження показали, що комбінація розувастатину 10-40 мг і езетимібу 10 мг дозволяє значно знизити рівень ХС ЛПНЩ (до 60-75%) з хорошим профілем безпеки у широкого спектра пацієнтів з гіперхолестеринемією, у тому

числі в пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. Крім того, комбінація фіксованих доз розувастатину та езетимібу може поліпшити прихильність до лікування [34].

2015 року Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) схвалило два ліпідомодифікувальні препарати, що належать до групи інгібіторів PCSK9 (пропротеїнова конвертаза субтилізин/кексин типу 9) і є моноклональними антитілами до цього ферменту, – еволокумаб і алірокумаб. Механізм дії цієї групи препаратів пов'язаний зі зниженням рівня PCSK9 у сироватці крові, що сприяє вищій експресії рецепторів ЛПНЩ на клітинній поверхні та, як наслідок, зменшенню кількості ЛПНЩ, котрі циркулюють у кровотоці. Ці препарати застосовують як додаткову терапію до дієти й максимально толерантної дози статинів або до будь-якої вихідної гіполіпідемічної терапії, у тому числі комбінованої [35]. Алірокумаб та еволокумаб покращили рівень ліпідів у пацієнтів з високим/дуже високим серцево-судинним ризиком і високим вихідним рівнем ХС ЛПНЩ, незважаючи на проведення максимально переносимої гіполіпідемічної терапії [36]. Призначення алірокумабу в дозі 150 мг 1 раз у два тижні у 2341 пацієнта з високим кардіоваскулярним ризиком (рівень ХС ЛПНЩ > 1,81 ммоль/л), які отримували максимальну дозу статину в поєднанні з іншими гіполіпідемічними засобами, призвело до зниження ХС ЛПНЩ на 61,9% через 24 тижні від початку ін'єкцій алірокумабу і до досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ у 79,3% пацієнтів. Гіпохолестеринемічний ефект зберігався через 78 тижнів від припинення введення алірокумабу [37]. Інгібування PCSK9 алірокумабом знижує відносний ризик серйозних побічних серцево-судинних подій після гострого коронарного синдрому, незалежно від фонового лікування статинами [38]. Інгібування PCSK9 можна розглядати як варіант гіполіпідемічної терапії в пацієнтів із непереносимістю статинів [39].

У 2020 р. Європейське товариство кардіологів (ESC) та Європейське товариство з атеросклерозу (EAS) опублікували в European Heart Journal сучасні клінічні рекомендації щодо менеджменту пацієнтів із дисліпідемією з метою зниження серцево-судинного ризику [40]. Нові методичні вказівки спрямовані на те, щоб забезпечити максимально ефективне використання наявних препаратів для зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів з високим та дуже високим ризиком ССЗ. Таким пацієнтам, незалежно від базового рівня ХС ЛПНЩ, рекомендується досягати як його цільового рівня, так і зниження на 50 % від вихідного рівня за рахунок призначення інтенсивної терапії. Якщо в таких пацієнтів не вдається досягти рівня ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л, незважаючи на призначення максимально переносимої дози статинів, їм варто додати до основного лікування додаткове, яке забезпечить ще мінімум 50 % його зниження: статин + інгібітор всмоктування холестерину (езетиміб), якщо цільовий рівень не досягається на двох вищезгаданих препаратах + інгібітор PCSK9.

Езетиміб, як правило, є першим додатковим препаратом для досягнення цільових показників ХС ЛПНЩ. Він знижує рівень ХС ЛПНЩ ще приблизно на 20%. Інгібітори моноклональних антитіл пропротейінової конвертази субтилізіну/кексину типу 9 (PCSK9), еволокумаб та алірокумаб можуть знижувати рівень ЛПНЩ на $\geq 50\%$ при додаванні до статинів [41].

Висновок. На сьогоднішній день встановлена роль дисліпідемії та запалення в патогенезі атеросклерозу, ефективність використання статинів, езетимібу та інгібіторів PCSK9 у профілактиці та лікуванні захворювань серцево-судинної системи.

Список літератури

- Ricci G, Ciccone MM, Giordano P, Cortese F. Statins: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Cost-Effectiveness Analysis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(3):213-21. DOI: 10.2174/1570161116666180706144824.
- Frambach SJCM, de Haas R, Smeitink JAM, Rongen GA, Russel FGM, Schirris TJJ. Brothers in Arms: ABCA1- and ABCG1-Mediated Cholesterol Efflux as Promising Targets in Cardiovascular Disease Treatment. *Pharmacol Rev.* 2020;72(1):152-90. DOI: 10.1124/pr.119.017897.
- Groner J, Goepferich A, Breunig M. Atherosclerosis: conventional intake of cardiovascular drugs versus delivery using nanotechnology - A new chance for causative therapy? *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society.* 2021;333:536-59.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomized trials. *Lancet.* 2010;376(9756):1670-81. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- Catapano AL, Pirillo A, Norata GD. Vascular inflammation and low-density lipoproteins: is cholesterol the link? A lesson from the clinical trials. *Br J Pharmacol.* 2017;174(22):3973-85.
- Luo JW, Hu Y, Liu J, Yang H, Huang P. Interleukin-22: a potential therapeutic target in atherosclerosis. *Molecular medicine.* 2021;27(1):88. DOI: 10.1186/s10020-021-00353-9.
- Jukema RA, Ahmed TAN, Tardif JC. Does low-density lipoprotein cholesterol induce inflammation? If so, does it matter? Current insights and future perspectives for novel therapies. *BMC Medicine.* 2019;17(1):197.
- Hess CN, Low Wang CC, Hiatt WR. PCSK9 Inhibitors: Mechanisms of Action, Metabolic Effects, and Clinical Outcomes. *Annu Rev Med.* 2018;69:133-45. DOI: 10.1146/annurev-med-042716-091351.
- Kypreos KE, Bitzur R, Karavia EA, Xepapadaki E, Panayiotakopoulos G, Constantinou C. Pharmacological Management of Dyslipidemia in Atherosclerosis: Limitations, Challenges, and New Therapeutic Opportunities. *Angiology.* 2019;70(3):197-209.
- Mollazadeh H, Tavana E, Fanni G, Bo S, Banach M, Pirro M, et al. Effects of statins on mitochondrial pathways. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12(2):237-51.
- Clemente GS, Antunes I, Sijbesma JWA, van Waarde A, Lammertsma AA, Dömling A, et al. Atorvastatin Pharmacokinetics and Biodistribution in Healthy Female and Male Rats. *Molecular pharmaceutics.* 2021;18(9):3378-86.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):3168-209. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.002.
- Ricci G, Ciccone MM, Giordano P, Cortese F. Statins: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Cost-Effectiveness Analysis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(3):213-21. DOI: 10.2174/1570161116666180706144824.
- Kouhpeikar H, Delbari Z, Sathyapalan T, Simental-Mendía LE, Jamialahmadi T, Sahebkar A. The Effect of statins through mast cells in the pathophysiology of atherosclerosis: a review. *Current Atherosclerosis Reports.* 2020;22(5):19. DOI: 10.1007/s11883-020-00837-9.
- Koushki K, Shahbaz SK, Mashayekhi K, Sadeghi M, Zayeri ZD, Taba MY, et al. Anti-inflammatory action of statins in cardiovascular disease: the role of inflammasome and Toll-like receptor pathways. *Clinical Reviews in Allergy Immunology.* 2021;60(2):175-99.
- Köhler-Forsberg O, Gasse C, Berk M, Østergaard SD. Do statins have antidepressant effects? *CNS drugs.* 2017;31(5):335-43. DOI: 10.1007/s40263-017-0422-3.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344(8934):1383-9.
- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES Study). *Am J Cardiol.* 1998;81(5):582-7. DOI: 10.1016/s0002-9149(97)00965-x.
- Insull W, Kafonek S, Goldner D. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10mg) with simvastatin (10mg) at six weeks. *ASSET Investigators.* *Am J Cardiol.* 2001;87(5):554-9. DOI: 10.1016/s0002-9149(00)01430-2.
- Nikalji R, Sen S. Rosuvastatin-Induced Rhabdomyolysis: A Case Report. *Indian Journal of Nephrology.* 2021;31(2):190-3.
- Luvai A, Mbagaya W, Hall AS, Barth JH, et al. Rosuvastatin: A Review of the Pharmacology and Clinical Effectiveness in Cardiovascular Disease. *Clin Med Insights Cardiol.* 2012;6:17-33. DOI: 10.4137/CMC.S4324.
- Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Pagell RL, Reed BN, Sneed K, et al. Recommendations for management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(21):e468-95. DOI:10.1161/CIR.0000000000000456.
- Karlon BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. A VOYAGER Meta-Analysis of the Impact of Statin Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglyceride Levels in Patients With Hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol.* 2016;117(9):1444-8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.02.011.
- Athyros VG, Kakafika AI, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Pleiotropic effects of statins — clinical evidence. *Curr Pharm Des.* 2009;15(5):479-89. DOI: 10.2174/138161209787315729.
- Nissen S, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA.* 2006;295(13):1556-65. DOI: 10.1001/jama.295.13.jpc60002.
- Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007;5(2):177-93. DOI: 10.1586/14779072.5.2.177.
- Yang Y, Hwang E, Lee SA, Lee S, Kim DH, Song JM, et al. Effect of Rosuvastatin on Coronary Flow Reserve in Hypertensive Patients at Cardiovascular Risk. *J Cardiovasc*

Наукові огляди

Imaging. 2021;29(3):255-62. DOI: 10.4250/jcvi.2020.0244.

28. Licata A, Giammanco A, Minissale MG, Pagano S, Petta S, Averna M. Liver and Statins: A Critical Appraisal of the Evidence. *Curr Med Chem.* 2018;25(42):5835-46. DOI: 10.2174/0929867325666180327095441.

29. Cai T, Abel L, Langford O, Monaghan G, Aronson JK, Stevens RJ, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ.* 2021;374:pp. n1537.

30. Kapur NK, Musunuru K. Clinical efficacy and safety of statins in managing cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(2):341-53. DOI: 10.2147/vhrm.s1653.

31. Pappa E, Rizos CV, Filippatos TD, Elisaf MS. Emerging Fixed-Dose Combination Treatments for Hyperlipidemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2019;24(4):315-22. DOI: 10.1177/1074248419838506.

32. Strilchuk L, Tocci G, Fogacci F, Cicero AFG. An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(5):531-9. DOI: 10.1080/14656566.2020.1714028.

33. Boutari C, Karagiannis A, Athyros VG. Rosuvastatin and ezetimibe for the treatment of dyslipidemia and hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2021;19(7):575-80. DOI: 10.1080/14779072.2021.1940959.

34. Barrios V, Escobar C. Fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe: treating hypercholesterolemia according to cardiovascular risk. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(7):793-806. DOI: 10.1080/17512433.2021.1925539.

35. Catapano AL, Graham I, Backer GD, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. ESC/EAS Guidelines for the

Management of Dyslipidaemias (2016). *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058. DOI: doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272.

36. Hollstein T, Kassner U, Grenkowitz T, Schumann F, Bobbert T, Steinhagen-Thiessen E. PCSK9 Inhibitors in a German Single-Center Clinical Practice: real-world treatment of patients at high cardiovascular risk over 68 weeks. *American Journal of Cardiovascular Drugs.* 2021;21(1):83-92.

37. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Eng J Med.* 2015;372(16):1489-99. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031.

38. Diaz R, Li QH, Bhatt DL, Bittner VA, Baccara-Dinet MT, Goodman SG, et al. Intensity of statin treatment after acute coronary syndrome, residual risk, and its modification by alirocumab: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(1):33-43. DOI: 10.1177/2047487320941987.

39. Voutyritsa E, Damaskos C, Farmaki P, Kyriakos G, Diamantis E, Quiles-Sánchez LV, et al. PCSK9 Antibody-based Treatment Strategies for Patients With Statin Intolerance. *In Vivo.* 2021;35(1):61-8.

40. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. DOI: doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455.

41. Tomlinson B, Chan P, Zhang Y, Lam CWK. Efficacy and safety of add on therapies in patients with hypercholesterolemia undergoing statin therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(17):2137-51. DOI: 10.1080/14656566.2020.1801638.

Відомості про авторів

Білецький С.В. – д-р мед. наук, професор кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Казанцева Т.В. – канд. мед. наук, доцент кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Петринич О.А. – канд. мед. наук, доцент кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Петринич В.В. – канд. мед. наук, доцент кафедри анестезіології та реаніматології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах

Билецкий С.В. – д-р мед. наук, профессор кафедры семейной медицины Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Казанцева Т.В. – канд. мед. наук, доцент кафедры семейной медицины Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Петринич О.А. – канд. мед. наук, доцент кафедры семейной медицины Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Петринич В.В. – канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Information about the authors

Biletskyi S.V. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Kazantseva T.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Petrynych O.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Petrynych V.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 29.09.21

Рецензент – проф. Глашук Т.О.

© С.В. Білецький, Т.В. Казанцева, О.А. Петринич, В.В. Петринич, 2021