

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

ДИСЛІПІДЕМІЇ ПРИ ЕНДОКРИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Тронько Микола Дмитрович	директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», завідувач кафедри ендокринології НУОЗ України імені П.Л. Шупика, академік НАМН України, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, голова ГО «Українська асоціація клінічних ендокринологів»;
Черська Марія Сергіївна	старший науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», засновниця ГО «Інститут ліпідології, ожиріння та кардіометаболічних захворювань», доктор медичних наук;
Ковзун Олена Ігорівна	заступник директора з наукових питань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», доктор біологічних наук, професор, член-кореспондент НАМН України;
Орленко Валерія Леонідівна	заступник директора з наукової роботи клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», керівник науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією, доктор медичних наук;
Соколова Любов Костянтинівна	завідувач відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», старший науковий співробітник, доктор медичних наук;
Большова Олена Василівна	керівник відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України;
Терехова Галина Миколаївна	керівник відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», старший науковий співробітник, кандидат медичних наук;
Клочкова Вікторія Миколаївна	науковий співробітник відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну

	речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», кандидат медичних наук;
Зінич Олеся Вадимівна	керівник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук;
Кушнарєва Наталія Миколаївна	старший науковий співробітник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», кандидат медичних наук;
Добровинська Олена В'ячеславівна	науковий співробітник науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», кандидат медичних наук;
Остапенко Ольга Іванівна	директор комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги» Печерського району м. Києва, член Асоціації сімейних лікарів України (за згодою);

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	директор Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.
----------------------------	---

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Осовська Юрійвна	Наталія	професорка кафедри медичних дисциплін Дніпровського інституту медицини і громадського здоров'я, лікар-кардіолог, д.мед.н., професорка;
Скрипник Василівна	Надія	завідувачка кафедри ендокринології Івано- Франківського національного медичного університету, д.мед.н, професорка, Заслужений лікар України.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2031 рік

ЗМІСТ

Перелік скорочень

ТГ	тригліцериди
ACC3	атеросклеротичне серцево-судинне захворювання
ESC	Європейське товариство кардіологів
CPG	клінічні настанови
EAS	Європейського товариства з вивчення атеросклерозу
CC	серцево-судинні
SCORE2	Систематична оцінка коронарного ризику 2
SCORE2-OP	Систематична оцінка коронарного ризику 2 - літні люди
ГКС	гострий коронарний синдром
ЛПНЩ	ліпопротеїди низької щільності
TIA	транзиторна ішемічна атака
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ССЗ	серцево-судинні захворювання
ЧКВ	черезшкірне коронарне втручання
ГКС	гострі коронарні синдроми
АТ	артеріальний тиск
АКШ	аортокоронарне шунтування
ККА	кальцій коронарної артерії
ХХН	хронічна хвороба нирок
КТ	комп'ютерна томографія
ЦД	цукровий діабет
рШКФ	розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
СГХ	сімейна гіперхолестеринемія
СГС	сімейна гіпертрофією серця
ХС ЛПНЩ	холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ІМ	інфаркт міокарда
ЗХ	загальний холестерин
ХС ЛПНЩ	холестерин ліпопротеїнів низької щільності
MACE	основні несприятливі серцево-судинні події
Lp(a)	ліпопротеїн (a)
ЕРА	ейкозапентаєнова кислота
DHA	докозагексаєнова кислота
FCS	сімейний хіломікронемічний синдром
АРТ	антиретровірусна терапія
ФВЛШ	фракція викиду лівого шлуночка

Передмова мультидисциплінарної робочої групи

Ця клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови **2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias**, що була обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з дисліпідеміями і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання.

Однак, за винятком цукрового діабету 2 типу, багато ендокринних захворювань не згадуються або не описані детально в рекомендаціях щодо контролю рівня холестерину. Гормони модулюють кожен шлях, задіяний у метаболізмі ліпопротеїнів. Це включає експресію ліпопротеїнових рецепторів, продукцію аполіпопротеїнів, активність ферментів, що модифікують ліпопротеїни плазми, та рівень субстратів у крові, таких як жирні кислоти та глюкоза, що використовуються для синтезу тригліцеридів (ТГ). Тому очікується, що ендокринні захворювання можуть змінювати ліпідний профіль та підвищувати ризик атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССЗ). Тому було прийнято рішення доповнити клінічну настанову рекомендаціями щодо ведення дисліпідемії у пацієнтів з іншими ендокринними захворюваннями, використавши як джерело доказової медицини ***Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2020***. З повним текстом цієї настанови можна ознайомитись за посиланням <https://www.endocrine.org/clinical-practice-guidelines/lipid-management-guideline>.

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень клінічної настанови не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики та лікування у медичному закладі. Клінічна настанова має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, лікарських засобів та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів.

2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

1. Преамбула

Рекомендації оцінюють і узагальнюють наявні докази з метою допомоги медичним працівникам у виборі найкращого діагностичного або терапевтичного підходу для окремого пацієнта з певним станом. Рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) призначені для використання медичними працівниками, але не скасовують їхньої особистої відповідальності ухвалювати належні та точні рішення з урахуванням стану здоров'я кожного пацієнта та спільно із пацієнтом або його доглядальником, коли це доречно та/або необхідно, з метою спільного прийняття рішень.

Медичний працівник також несе відповідальність за перевірку правил та норм, що застосовуються в кожній країні до лікарських засобів та медичних виробів на момент призначення, та за дотримання етичних норм своєї професії.

Рекомендації ESC представляють офіційну позицію ESC щодо певної теми. Теми Рекомендацій відбираються для оновлення після щорічної експертної оцінки нових доказів, проведеної Комітетом ESC із клінічних настанов (CPG). Політики та процедури ESC щодо формування та публікації Рекомендацій ESC можна знайти на вебсайті ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>).

Проміжні Фокусні Оновлення створюються тоді, коли публікація нових доказів може вплинути на клінічну практику до виходу наступної повної версії Рекомендацій. Це Фокусне Оновлення надає нові та переглянуті рекомендації до Рекомендацій ESC/Європейського товариства з вивчення атеросклерозу (EAS) 2019 року щодо ведення дисліпідемій. Повна версія Рекомендацій ESC/EAS 2019 доступна тут: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>. Цю Робочу групу обрали ESC та EAS, включивши до її складу фахівців, які займаються медичним доглядом за пацієнтами з цією патологією, а також методологів.

Робочі групи з підготовки Рекомендацій здійснюють критичний огляд та оцінку опублікованої літератури щодо діагностичних і терапевтичних підходів, включаючи оцінку співвідношення користь/ризик. Рекомендації ґрунтуються на великих рандомізованих дослідженнях та відповідних систематичних оглядах і метааналізах, коли вони доступні. Систематичні пошуки літератури проводяться у випадках суперечливості або невизначеності, щоб гарантувати, що всі ключові дослідження були враховані. Для рекомендацій, що стосуються діагностики та прогнозу, залучаються додаткові види доказів, такі як дослідження діагностичної точності та дослідження, спрямовані на створення та валідацію прогностичних моделей.

Сила кожної рекомендації та рівень доказів, що її підтримують, зважуються та оцінюються відповідно до попередньо визначених критеріїв, викладених у Таблицях 1 і 2. Показники, повідомлені пацієнтами (PROMs), та показники досвіду пацієнтів

(PREMs) також оцінюються, коли вони доступні, як основа для рекомендацій та/або обговорення в цих Рекомендаціях.

Таблиця 1 Класи рекомендацій

Визначення		Формулювання	
Класи рекомендацій	Клас I	Докази та/або загальна згода щодо того, що дане лікування або процедура є вигідна, корисна, ефективна.	Рекомендується або показана
	Клас II	Суперечливі докази та/або розбіжності в думках щодо корисності/ефективності даного лікування або процедури.	
	Клас IIa	Вагомість доказів/думок свідчить на користь корисності/ефективності.	Слід розглянути
	Клас IIb	Корисність/ефективність менш добре встановлена доказами/думками.	Можна розглянути
	Клас III	Докази або загальна згода щодо того, що дане лікування або процедура не є корисною/ефективною, а в деяких випадках може бути шкідливою.	Не рекомендується

Таблиця 2 Рівні доказів

Рівень доказовості A	Дані, отримані з кількох рандомізованих клінічних випробувань або метааналізів.
Рівень доказовості B	Дані, отримані з одного рандомізованого клінічного випробування або великих нерандомізованих досліджень.
Рівень доказовості C	Консенсус думок експертів та/або невеликі дослідження, ретроспективні дослідження, реєстри.

Таблиці доказів, що узагальнюють ключову інформацію з відповідних досліджень, створюються для полегшення формулювання рекомендацій, для покращення розуміння рекомендацій після публікації та для посилення прозорості процесу розробки Рекомендацій. Таблиці публікуються в окремому розділі Фокусного Оновлення та посилаються на відповідні таблиці рекомендацій.

Після багаторівневого процесу обговорення проводиться перше голосування Робочої групи щодо всіх рекомендацій до початку циклів рецензування. Друге голосування Робочої групи проводиться після завершального раунду рецензування та редакції. Для кожного голосування Робоча група дотримується процедур голосування ESC, і всі рекомендації потребують щонайменше 75% згоди серед членів, що голосують, для ухвалення. Обмеження права голосу можуть застосовуватися на основі декларацій інтересів.

Авторський та рецензентський склади надають форми декларації інтересів щодо всіх зв'язків, які можуть розглядатися як реальні або потенційні джерела конфлікту інтересів. Їхні декларації інтересів переглядаються відповідно до правил ESC щодо декларацій інтересів, які можна знайти на вебсайті ESC (<http://www.escardio.org/doi>), і збираються в звіт, опублікований у додатковому документі разом із Рекомендаціями. Фінансування розробки цього Фокусного Оновлення ESC/EAS забезпечувалося виключно ESC та EAS без участі медичної індустрії.

Комітет ESC CPG здійснює нагляд та координує підготовку нових Рекомендацій і Фокусних Оновлень та затверджує їхню публікацію. На додаток до рецензування Комітетом ESC CPG, це Фокусне Оновлення ESC/EAS пройшло декілька раундів рецензування на спеціалізованій онлайн-платформі для рецензій. Рецензування проводилось експертами з тематики, включаючи членів національних кардіологічних товариств ESC та відповідних Спільнот ESC за спеціальністю. Робоча група Фокусного Оновлення розглянула всі коментарі рецензентів і була зобов'язана надати відповідь на всі коментарі, класифіковані як основні. Після відповідного доопрацювання, остаточний документ був затверджений для публікації членами Робочої групи, Комітетом ESC CPG та Виконавчим комітетом EAS, для подальшої публікації в *European Heart Journal* та *Atherosclerosis*.

Якщо не зазначено інше, зміст Фокусного Оновлення стосується статі, що розуміється як біологічний стан бути чоловічої або жіночої статі, визначений генами, гормонами та статевими органами. У цьому Фокусному Оновленні може бути представлено використання лікарських засобів поза межами показань (off-label), якщо достатній рівень доказів свідчить, що таке застосування може вважатися медично обґрунтованим для певного стану. Проте рішення щодо застосування лікарських засобів поза межами показань мають прийматися відповідальним медичним працівником із особливим урахуванням етичних правил, що стосуються охорони здоров'я, конкретної ситуації пацієнта, його згоди та нормативних вимог, що діють у конкретній країні.

2. Вступ

Після публікації Рекомендацій ESC/EAS 2019 року щодо ведення дисліпідемій: модифікація ліпідів для зниження серцево-судинного (СС) ризику,¹ з'явилося кілька рандомізованих контрольованих досліджень, які можуть змінити ведення пацієнтів до наступних запланованих повних Рекомендацій з дисліпідемій. Це Фокусне Оновлення 2025 року розглядає зміни у рекомендаціях щодо лікування дисліпідемій на основі нових доказів, опублікованих станом на 31 березня 2025 року. Усі основні рандомізовані контрольовані клінічні дослідження та метааналізи, опубліковані після виходу Рекомендацій ESC/EAS 2019 року, були представлені та детально обговорені до досягнення консенсусу щодо можливих класів рекомендацій (див. Таблицю 1) і рівнів доказовості (див. Таблицю 2), які мають бути присвоєні; після цього всі члени Робочої групи голосували щодо їх включення. Члени, які задекларували конфлікти інтересів щодо конкретних тем, були зобов'язані утриматися від голосування з цих питань.

Робоча група розглянула та обговорила такі нові дослідження, клінічні випробування та метааналізи: Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) та Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons (SCORE2-OP) для оцінки 10-річного СС ризику;^{2,3} CLEAR Outcomes [Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL (adenosine triphosphate-citrate lyase)-Inhibiting Regimen];⁴ ELIPSE HoFH (Evinacumab Lipid Studies in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia);⁵ APPROACH (Reduction of Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome);⁶ REPRIEVE (Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection);⁷ STRENGTH (Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia);⁸ STOP-CA (Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction);⁹ SPORT (Supplements, Placebo, or Rosuvastatin Study);¹⁰ і OMEMI (Omega-3 Fatty acids in Elderly with Myocardial Infarction).¹¹

Окрім цих випробувань, Робоча група також розглянула та обговорила: комбіновану терапію високою дозою статину плюс езетиміб та інтенсифікацію ліпідознижувальної терапії під час індексної госпіталізації у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС), а також нові дані про ліпопротеїн(и) [Lp(a)] як модифікатор ризику.

До Таблиць рекомендацій включені лише ті результати, які могли призвести до нових або змінених рекомендацій Класу I/IIa або Класу III. Усі нові рекомендації, включені до цього Фокусного Оновлення, є додатковими до рекомендацій Рекомендацій ESC/EAS 2019 року щодо ведення дисліпідемій, а всі змінені рекомендації замінюють відповідні рекомендації Рекомендацій ESC/EAS 2019 року.

Після належного обговорення Робоча група вирішила оновити рекомендації в таких розділах Рекомендацій ESC/EAS 2019 року щодо ведення дисліпідемій:

- **Рекомендації щодо оцінки СС ризику**, із впровадженням нових алгоритмів оцінки ризику SCORE2 та SCORE2-OP.

- **Рекомендації щодо терапії, спрямованої на зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності - ЛПНЩ (LDL-C), включно з двома новими лікарськими засобами для зниження ЛПНЩ (бемпедоева кислота та евінакумаб – спеціально для пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією (СГХ)).**
- **Рекомендації щодо ліпідознижувальної терапії під час індексної госпіталізації при ГКС.**
- **Рекомендації щодо Lp(a).**
- **Рекомендації щодо медикаментозного лікування пацієнтів із гіпертригліцеридемією.**
- **Рекомендації щодо терапії статинами у первинній профілактиці серцево-судинних захворювань (ССЗ) у людей з інфекцією вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).**
- **Рекомендації щодо терапії статинами для пацієнтів з онкологічними захворюваннями з високим або дуже високим ризиком кардіотоксичності, пов'язаної з хіміотерапією.**
- **Рекомендації щодо дієтичних добавок.**

Коментар робочої групи: на момент розробки цієї клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою евінакумаб в Україні не зареєстровано.

3. Оцінка загального серцево-судинного ризику та наслідки для ведення дисліпідемії

Атеросклероз спричинений прогресуючим відкладенням холестерину ЛПНЩ та інших ліпопротеїнів, що містять аполіпопротеїн-В (АпоВ), у стінці артерії, що запускає каскад запальних реакцій, які призводять до формування та прогресування атеросклеротичної бляшки. У міру того як більше атерогенних ліпопротеїнів накопичується в артеріальній стінці з часом, атеросклеротична бляшка поступово збільшується, і ризик виникнення гострої атеросклеротичної серцево-судинної події підвищується. ЛПНЩ є не лише фактором ризику атеросклеротичної серцево-судинної хвороби (ASCVD), але, як і інші ліпопротеїни, що містять АпоВ, є прямою причиною ASCVD;¹² тому зниження рівня ЛПНЩ у плазмі має бути головним фокусом профілактики атеросклеротичних серцево-судинних подій.

У клінічній практиці концентрація циркулюючого ЛПНЩ, який може бути захоплений у стінці артерії, оцінюється шляхом вимірювання рівня ЛПНЩ у плазмі, що відображає загальну кількість холестерину, який переноситься ліпопротеїнами низької щільності. Метою оцінки ризику людини щодо виникнення атеросклеротичної серцево-судинної події є визначення осіб із підвищеним ризиком, які можуть отримати користь від втручань, спрямованих на зниження ЛПНЩ та інших модифікованих причин ASCVD. Клінічна користь від зниження ЛПНЩ залежить від величини досягнутого зниження ЛПНЩ; тому особи з вищим серцево-судинним ризиком потребують інтенсивнішого зниження ЛПНЩ, щоб досягти

такого самого абсолютного рівня залишкового серцево-судинного ризику під час лікування, як і особи з нижчим ризиком. Наприклад, якщо припустити середнє пропорційне (відносне) зниження ризику на 20% на кожен ммоль/л зниження ЛПНЩ,¹³ зниження ЛПНЩ на 1 ммоль/л (38,67 мг/дл) зменшить ризик людини з абсолютним ризиком 20% виникнення гострої атеросклеротичної серцево-судинної події до 16% (тобто відносне зниження на 20%, але абсолютне на 4%), тоді як для людини з абсолютним ризиком 10% — до 8% (відносне зниження на 20%, але абсолютне на 2%).

Це Фокусне Оновлення продовжує підтримувати концепцію, представлену у Рекомендаціях ESC/EAS 2019 року,¹ що оцінений абсолютний ризик виникнення гострої серцево-судинної події має використовуватися для визначення інтенсивності зниження ЛПНЩ. Ми також визнаємо, що зниження серцево-судинного ризику, якого можна досягти при подібному ступені зниження рівня атерогенних ліпідів, є більш вираженим у молодшому віці.^{14, 15}

Численні рандомізовані дослідження продемонстрували, що зниження ЛПНЩ зменшує ризик як фатальних, так і нефатальних інфарктів міокарда (ІМ) та ішемічних інсультів,¹³ а також ішемічних подій у периферичних артеріальних басейнах.¹⁶ Тому, оскільки захворюваність на ССЗ (нефатальний ІМ та нефатальний інсульт) у поєднанні зі смертністю від ССЗ краще відображають загальний тягар ASCVD, і відповідно до Рекомендацій ESC 2021 року щодо профілактики ССЗ,¹⁷ це Фокусне Оновлення підтримує використання шкал ризику, таких як SCORE2 та SCORE2-OP (замість алгоритму SCORE), для оцінки ризику виникнення МІ, ішемічного інсульту або фатальної атеросклеротичної серцево-судинної події протягом наступних 10 років у осіб без відомої ССЗ віком від 40 до 89 років (Таблиця Рекомендацій 1).

Якщо при розрахунку SCORE використовували загальний рівень холестерину, то в алгоритмах SCORE2 та SCORE2-OP використовується не-ліпопротеїн високої щільності (non-HDL-C), який розраховується як загальний холестерин мінус HDL-C. Крім того, якщо SCORE оцінював 10-річний ризик фатальних ССЗ у осіб віком до 70 років, то алгоритми SCORE2/SCORE2-OP (доступні за адресою <http://www.heartscore.org>) можуть оцінювати 10-річний ризик як фатальних, так і нефатальних СС-подій також у, на перший погляд, здорових людей віком ≥ 70 років (до 89 років). SCORE2 та SCORE2-OP калібровані для чотирьох кластерів країн (низький, помірний, високий та дуже високий ризик ССЗ) на основі національних показників смертності від ССЗ;^{2, 3} подробиці та діаграми ризику для цих кластерів наведено у Рекомендаціях ESC 2021 року щодо профілактики ССЗ.¹⁷

Таблиця 3 представляє оновлені визначення дуже високого, високого, помірнього та низького серцево-судинного ризику, використовуючи SCORE2/SCORE2-OP замість алгоритму SCORE для осіб, які здаються здоровими (первинна профілактика). Ця таблиця має замінити Таблицю 4 у Рекомендаціях ESC/EAS 2019 року.¹ Як загальне положення, вважається, що ризик усіх ССЗ подій у 2–3 рази вищий, ніж ризик фатальних ССЗ, хоча це може суттєво варіювати

залежно від віку та статі. У цьому Фокусному Оновленні множник $2\times$ був використаний для перерахунку попередніх порогових значень SCORE,¹⁷ у порогові значення SCORE2 або SCORE2-OP для визначення різних категорій загального ризику ССЗ. Важливо зазначити, що ця Робоча група продовжує підкреслювати, що ризик є континуумом, і порогові значення, які використовуються в будь-якій моделі оцінки СС ризику для визначення різних рівнів ризику, частково є довільними і ґрунтуються на рівнях ризику, при яких користь була продемонстрована у клінічних дослідженнях. Тому порогові значення SCORE2 та SCORE2-OP, представлені в цьому документі (Таблиця 3), відображають цю концепцію.

Таблиця 3. Категорії серцево-судинного ризику

Дуже високий ризик	Особи з будь-яким із наступних станів: • документально підтверджений астероїдний склероз серцево-судинної системи (АССЗ), клінічний або однозначний за даними візуалізації. Документально підтверджений АССЗ включає попередній гострий коронарний синдром (ІМ або нестабільну стенокардію), хронічні коронарні синдроми, коронарну реваскуляризацію (ЧКВ, АКШ та інші процедури артеріальної реваскуляризації), інсульт та транзиторну ішемічну атаку (ТІА), а також захворювання периферичних артерій. Однозначно задокументований АССЗ за даними візуалізації включає ті знахідки, які, як відомо, є прогностичними для клінічних подій, такі як значна бляшка^a на коронарній ангіографії або КТ, або на ультразвуковому дослідженні сонної або стегнової артерії, або значно підвищений бал ККА за даними КТ^b • Цукровий діабет з ураженням органів-мішеней^c або принаймні трьома основними факторами ризику, або ранній початок ЦД1 тривалої тривалості (>20 років) • Тяжка ХХН (рШКФ <30 мл/хв/1,73 м2) • Розрахований показник SCORE2 або SCORE2-OP $\geq 20\%$ для 10-річного ризику фатального або нефатального ССЗ • Сімейна серцево-судинна хвороба з АССЗ або з іншим основним фактором ризику
Високий ризик	Особи з будь-яким із наступних станів: • Значно підвищені окремі фактори ризику, зокрема, ЗХ >8 ммоль/л (>310 мг/дл), ХС ЛПНЩ >4,9 ммоль/л (>190 мг/дл) або АТ $\geq 180/110$ мм рт. ст. • Пацієнти з сімейною гіпертрофією серця (СГС) без інших основних факторів ризику • Пацієнти з цукровим діабетом без ураження органів-мішеней, з тривалістю ЦД ≥ 10 років або іншим додатковим фактором ризику

	• Помірна ХХН (рШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м²) • Розрахований шкала SCORE2 або SCORE2-OP $\geq 10\%$ та $< 20\%$ для 10-річного ризику фатального або нефатального серцево-судинного захворювання
Помірний ризик	Особи з будь-яким із наступних захворювань: • Молоді пацієнти (ЦД 1 типу < 35 років; ЦД 2 типу < 50 років) з тривалістю ЦД < 10 років, без інших факторів ризику • Розрахований SCORE2 або SCORE2-OP $\geq 2\%$ та $< 10\%$ для 10-річного ризику фатального або нефатального серцево-судинного захворювання
Низький ризик	• Розрахований SCORE2 або SCORE2-OP $< 2\%$ для 10-річного ризику фатального або нефатального серцево-судинного захворювання

Примітки:

АССЗ, атеросклеротичне серцево-судинне захворювання; ГКС, гострі коронарні синдроми; АТ, артеріальний тиск; АКШ, аортокоронарне шунтування; ККА, кальцій коронарної артерії; ХХН, хронічна хвороба нирок; КТ, комп'ютерна томографія; ССЗ, серцево-судинні захворювання; ЦД, цукровий діабет; рШКФ, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; СГХ, сімейна гіперхолестеринемія; ХС ЛПНЩ, холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ІМ, інфаркт міокарда; ЧКВ, черезшкірне коронарне втручання; SCORE2, Систематична оцінка коронарного ризику 2; SCORE2-OP, Систематична оцінка коронарного ризику 2 - літні люди; ЦД 1 типу, ЦД 1 типу; ЦД 2 типу, ЦД 2 типу; 3Х, загальний холестерин; ТІА, транзиторна ішемічна атака.

^aЗазвичай визначається стенозом $> 50\%$.

^b. Наприклад, бал ККА > 300 .

^cУраження органів-мішеней визначається як мікроальбумінурія, ретинопатія або нейропатія.

Таблиця 4

Стратегії втручання в залежності від загального серцево-судинного ризику і немодифікованих рівнів холестерину ліпопротеїдів низької щільності

Загально-серцево-судинний ризик	Немодифіковані рівні ХС ЛПНЩ					
	$< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл)	від 1,4 до $< 1,8$ ммоль/л (від 55 до < 70 мг/дл)	від 1,8 до $< 2,6$ ммоль/л (від 70 до < 100 мг/дл)	від 2,6 до $< 3,0$ ммоль/л (від 100 до < 116 мг/дл)	від 3,0 до $< 4,9$ ммоль/л (від 116 до < 190 мг/дл)	$\geq 4,9$ ммоль/л (≥ 190 мг/дл) ^a
Низький	Зміна способу життя	Зміна способу життя	Зміна способу життя	Зміна способу життя	Зміна способу життя → медикаментозна терапія при неефективності	Немає терапії ^a
Помірний	Зміна способу життя	Зміна способу життя	Зміна способу життя	Зміна способу життя → медикаментозна терапія при неефективності	Зміна способу життя → медикаментозна терапія при неефективності	Немає терапії ^a
Високий	Зміна способу життя	Зміна способу життя	Зміна способу життя → медикаментозна терапія при неефективності	Зміна способу життя та супутня медикаментозна терапія	Зміна способу життя та супутня медикаментозна терапія	Зміна способу життя та супутня медикаментозна терапія

Дуже високий: первинна профілактика	Зміна способу життя → медикаментозна терапія при неефективності	Зміна способу життя → медикаментозна терапія при неефективності	Зміна способу життя та супутня медикаментозна терапія	Зміна способу життя та супутня медикаментозна терапія	Зміна способу життя та супутня медикаментозна терапія	Зміна способу життя та супутня медикаментозна терапія
Дуже високий: вторинна профілактика	Зміна способу життя та супутня медикаментозна терапія	Зміна способу життя та супутня медикаментозна терапія	Зміна способу життя та супутня медикаментозна терапія	Зміна способу життя та супутня медикаментозна терапія	Зміна способу життя та супутня медикаментозна терапія	Зміна способу життя та супутня медикаментозна терапія

Примітки: ССЗ, Серцево-судинні захворювання; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності. ^aУ осіб з рівнем ХС ЛПНЩ, що не підлягає лікуванню, $\geq 4,9$ ммоль/л загальний серцево-судинний ризик вже є щонайменше високим (Таблиця 3).

Оскільки наявні популяційні моделі оцінки ССЗ ризику є відносно грубими інструментами для індивідуального прогнозування ризику,¹⁸ приділення уваги додатковим характеристикам, які, як відомо, підвищують серцево-судинний ризик, є обґрунтованим для уточнення оцінки ризику, як уже зазначено у Рекомендаціях ESC з профілактики 2021 року.¹⁷ Це особливо важливо для осіб, які перебувають поблизу порогів прийняття рішень щодо лікування (Таблиця Рекомендацій 1). Клінічні стани та окремі біомаркери, які можуть розглядатися як модифікатори ризику, узагальнені у Блок 1. Їхня наявність може підтримати перекласифікацію людини до вищої категорії ризику, ніж та, що була би розрахована за алгоритмом SCORE2 або SCORE2-OP, і таким чином може впливати на рішення щодо цілей зниження ЛПНЩ та ліпідознижувальних втручань.

Блок 1.

Фактори ризику, які слід враховувати понад оцінки ризику на основі алгоритмів SCORE2 та SCORE2-OP



Демографічні/клінічні умови

- Сімейна історія передчасних серцево-судинних захворювань (чоловіки: <55 років; жінки: <60 років)
- Етнічна приналежність до групи високого ризику (наприклад, південноазіатська)
- Симптоми стресу та психосоціальні стресові фактори
- Соціальна депривація
- Ожиріння
- Фізична неактивність
- Хронічні імуніопосередковані/запальні розлади
- Серйозні психічні розлади
- Історія передчасної менопаузи
- Прееклампсія або інші гіпертонічні розлади вагітності
- Інфекція вірусом імунodefіциту людини
- Синдром обструктивного апное сну.

Біомаркери

- Постійно підвищений рівень hs-CRP (>2 мг/л)
- Підвищений рівень Lp(a) [>50 мг/дл (>105 нмоль/л)]

Примітки: ССЗ, серцево-судинні захворювання; вч-СРБ, високочутливий С-реактивний білок; Lp(a), ліпопротеїн(a).

Це Фокусне Оновлення підтримує рекомендацію Класу Па з Рекомендацій ESC/EAS 2019 року,¹ що артеріальний (каротидний і/або феморальний) бляшковий тягар слід розглядати як модифікатор ризику у осіб із низьким або помірним ризиком. Недавні дослідження надали важливі нові дані щодо клінічного ризику, пов'язаного з субклінічним атеросклерозом, виявленим на коронарній або периферичній артеріальній візуалізації в осіб без клінічного ASCVD.¹⁹

Хоча рандомізованих досліджень, які б демонстрували, що використання коронарного кальцієвого індексу (CAC) для класифікації СС ризику та керування терапією покращує СС-наслідки, немає, усе ж таки врахування CAC покращує як дискримінацію, так і перекласифікацію.²⁰ Підвищений CAC асоціюється, у градуальний спосіб, з вищим ризиком несприятливих СС-подій у осіб без клінічного ASCVD (первинна профілактика);^{21–23} при різко підвищених значеннях CAC (наприклад, CAC >300) ризик був подібним або навіть вищим, ніж у пацієнтів із відомим клінічним ASCVD (вторинна профілактика).^{24,25} Навпаки, значення CAC, що дорівнює нулю, асоціювалося з нижчим ризиком подій ASCVD та смертності в осіб з низьким і помірним оціненим СС ризиком.²⁶ Врахування CAC покращує точність прогнозованого СС ризику за алгоритмом SCORE2.²⁷

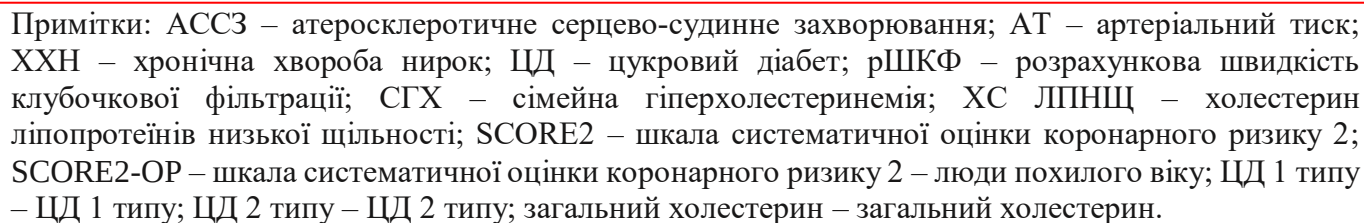
Хоча наявність значущої (зазвичай обструктивної) бляшки за даними інвазивної або комп'ютерної томографічної (КТ) коронарної ангіографії визначалась як ознака дуже високого СС ризику у Рекомендаціях ESC/EAS 2019 року,¹ менш виражений коронарний атеросклероз із наявністю не обструктивних бляшок останнім часом також був пов'язаний з підвищеним ризиком наступного МІ.²⁸ Враховуючи це, хоча коронарна візуалізація або визначення CAC не показані як загальні скринінгові тести для оцінювання СС ризику, це Фокусне Оновлення включає нову рекомендацію, що наявність субклінічного атеросклерозу за даними візуалізації або підвищене значення CAC, якщо воно вимірювалося, слід розглядати як модифікатори ризику в осіб із помірним ризиком або осіб, які перебувають поблизу порогів прийняття рішень щодо лікування (Таблиця Рекомендацій 1). Водночас слід зазначити, що терапія статинами може призводити до зменшення ліпідно-багатої бляшки та збільшення кальцифікації, що свідчить про стабілізацію бляшки;^{29,30} тому значення CAC слід інтерпретувати з обережністю у пацієнтів, які отримують статини.

Для пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (T2DM) без ASCVD Рекомендації ESC 2023 року щодо ведення ССЗ у пацієнтів із діабетом рекомендують використовувати алгоритм SCORE2-Diabetes для оцінки 10-річного ризику ССЗ.^{31,32}

Важливо зазначити, що цілі лікування щодо ЛПНЩ (Рисунок 1) та терапевтичні рекомендації (Таблиця 4) для осіб у кожній категорії ризику не змінилися порівняно з Рекомендаціями ESC/EAS 2019 року.¹ Інтенсивність рекомендованого зниження ЛПНЩ продовжує визначатися рівнем ризику людини. Попередні дослідження

вказували на потенційне недооцінювання СС ризику на основі SCORE2 та SCORE2-OP¹⁸ і на недостатнє лікування ліпідознижувальною терапією в первинній профілактиці, якщо статини рекомендувати лише особам із дуже високим ризиком.³³

Однак важливо, як зазначено в Рекомендаціях ESC/EAS 2019 року,¹ рекомендація ініціювати фармакологічну терапію зі зниження ЛПНЩ у первинній профілактиці не обмежується особами з дуже високим ризиком, а залежить як від оціненого СС ризику, так і від вихідного (не лікуваного) рівня ЛПНЩ (Таблиця 4). Ця концепція була проілюстрована в Таблиці 5 Рекомендацій ESC/EAS 2019 року і тепер викладена (без змін) у Таблиці Рекомендацій 1.



Ми додатково підкреслюємо, що алгоритми SCORE2 та SCORE2-OP були розроблені на основі когорт учасників без клінічного ASCVD, які не отримували

ліпідознижувальну терапію. У зв'язку з цим ці алгоритми не повинні використовуватися для оцінки ризику в осіб із наявним ASCVD, осіб, які вже отримують ліпідознижувальну терапію, та не повинні використовуватися для «повторної оцінки» ризику за допомогою показників ліпідів після початку терапії.

Нарешті, ця Робоча група наголошує, що атеросклероз — це хронічне прогресуюче захворювання, яке починається рано у житті та повільно прогресує з часом, а кумулятивна експозиція до підвищених рівнів ЛПНЩ у молодому віці пов'язана з вищим ризиком ASCVD у пізнішому житті.³⁴ Навпаки, експозиція до нижчих рівнів атерогенних ліпідів у молодому віці потенційно може зменшити довічний ризик розвитку ССЗ³⁵ і зменшити подальше прогресування субклінічного атеросклерозу.¹⁵

Розрив між нашим розумінням біології розвитку атеросклерозу та практичними наслідками використання 10-річного ризику для ухвалення рішень підкреслює необхідність розробки нового покоління алгоритмів оцінки ризику та користі. Ці алгоритми повинні: (i) точно оцінювати довічний ризик виникнення гострої СС події для всіх осіб незалежно від віку, та (ii) надавати персоналізовані рекомендації щодо оптимального часу та інтенсивності зниження ЛПНЩ, необхідних кожній людині для зниження її залишкового довічного ризику розвитку атеросклеротичної події.

4. Нові види терапії зі зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності

Бемпедоева кислота — це пероральна низькомолекулярна сполука, яка інгібує синтез холестерину шляхом пригнічення дії АТФ-цитратліази — цитозольного ферменту, який розташований вище за каскадом від 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази.⁴⁰

Бемпедоева кислота є проліками, і активуючий фермент (дуже довголанцюгова ацил-КоА-синтетаза-1) не експресується у скелетних м'язах.⁴¹

Лікування бемпедоевою кислотою має м'язові побічні ефекти, подібні до плацебо.^{40, 42}

Бемпедоева кислота (у вигляді однієї фіксованої дози 180 мг/добу) знижує рівень ЛПНЩ приблизно на 23% у вигляді монотерапії, приблизно на 18% — при застосуванні на тлі статинів,^{40, 42} і на 38% — при застосуванні у фіксованій комбінації з езетимібом.^{43, 44}

Лікування бемпедоевою кислотою знижувало рівень С-реактивного білка й не призводило до підвищення рівнів глікованого гемоглобіну у пацієнтів із нормоглікемією або предіабетом.⁴⁵

Дослідження Менделівської рандомізації показали, що генетичний варіант, який імітує ефект інгібування АТФ-цитратліази та зниження рівня ЛПНЩ тим самим механізмом, асоціюється зі схожим зменшенням ризику ССЗ, як і статини та інші не-статинові ліпідознижувальні лікарські засоби з доведеною користю на кожному одиницю зниження ЛПНЩ.⁴⁶

CLEAR Outcomes було рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням, метою якого було визначити потенціал бемпедоевої кислоти щодо зниження СС ризику у пацієнтів із непереносимістю статинів та високим ризиком основних несприятливих серцево-судинних подій (MACE) протягом медіани спостереження 40,6 місяця.⁴

Було рандомізовано 13 970 пацієнтів, приблизно 70% — вторинна профілактика, 30% — первинна профілактика.

Пацієнтам дозволялось приймати низькі дози статинів (<10 мг аторвастатину або еквівалент), і це становило 23% популяції дослідження.

Середня різниця в рівнях ЛПНЩ між групами бемпедоевої кислоти та плацебо становила 0,57 ммоль/л (22 мг/дл).

Лікування бемпедоевою кислотою знизило частоту MACE (композит: смерть від СС причин, МІ, інсульт або коронарна реваскуляризація) на 13% (HR 0,87; 95% ДІ 0,79–0,96; $p = 0,004$). Впливу на СС смертність не спостерігалось: HR 1,04 (95% ДІ 0,88–1,24). Зниження СС ризику під впливом бемпедоевої кислоти подібне до того, яке досягається статинами при такому ж абсолютному зниженні ЛПНЩ.⁴⁷ Частота міалгії була подібною в обох групах. Лікування бемпедоевою кислотою збільшувало ризик:

- підвищення печінкових ферментів $>2 \times$ ВМН (4,5% vs 3,0%),
- порушення функції нирок (11,5% vs 8,6%),
- гіперурикемії (10,9% vs 5,6%),
- подагри (3,1% vs 2,1%),
- жовчнокам'яної хвороби (2,2% vs 1,2%),
- підвищення кількості тромбоцитів (7,2% vs 0,8%),
- зниження гематокриту (2,3% vs 0,1%).

Оскільки бемпедоева кислота спричиняє невелике й зворотне підвищення рівня сечової кислоти, слід бути обережним у пацієнтів з анамнезом подагри, хоча подагра не є абсолютним протипоказанням.

Нові рекомендації щодо застосування бемпедоевої кислоти для зниження ЛПНЩ [доповнюють рекомендації щодо фармакологічного зниження ЛПНЩ статинами, езетимібом та моноклональними антитілами до PCSK9 (mAbs) у Рекомендаціях ESC/EAS 2019 року]¹ наведені в Таблиці Рекомендацій 2.

На Рисунку 2 показано середній відсоток зниження ЛПНЩ за допомогою різних фармакологічних терапій окремо або в комбінації.

Слід пам'ятати, що існує значна міжіндивідуальна варіабельність відповіді на зниження ЛПНЩ на будь-яку ліпідознижувальну терапію, що вимагає моніторингу після ініціації або зміни лікування.

Як зазначено у Рекомендаціях ESC/EAS 2019 року,¹ рівень ЛПНЩ має бути виміряний через 4–6 тижнів після початку або інтенсифікації терапії.

Нові рекомендації 1.

Рекомендації щодо оцінки серцево-судинного ризику у осіб без відомих серцево-судинних захворювань (див. також Додаткові дані онлайн, Таблиця доказів 1)

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Рекомендації щодо оцінки серцево-судинного ризику у осіб без відомих серцево-судинних захворювань		
SCORE2 рекомендується для оцінки 10-річного ризику летальних та нелетальних серцево-судинних захворювань у здорових людей віком <70 років без встановлених АССЗ, ЦД, ХНН, генетичних/рідкісних порушень ліпідного обміну або артеріального тиску. ^{2c}	I	B
SCORE2 рекомендується для оцінки 10-річного ризику летальних та нелетальних серцево-судинних захворювань у здорових людей віком ≥70 років без встановлених АССЗ, ЦД, ХНН, генетичних/рідкісних порушень ліпідного обміну або артеріального тиску. ^{3c}	I	B
Наявність субклінічного коронарного атеросклерозу, виявленого за допомогою візуалізації, або підвищений показник ККА за даними КТ слід розглядати як модифікатори ризику у осіб із помірним ризиком або осіб, які перебувають на межі прийняття рішення про лікування, з метою поліпшення класифікації ризику. ^{24,27,28,36 d}	IIa	B
Для поліпшення класифікації ризику слід враховувати модифікатори ^e ризику у осіб із помірним ризиком або осіб, які перебувають на межі прийняття рішення про лікування. ^{17,27,37f}	IIa	B
У первинній профілактиці ^g фармакологічна терапія для зниження рівня ЛПНЩ рекомендується особам: - з дуже високим ризиком та рівнем ЛПНЩ ≥1,8 ммоль/л (70 мг/дл) або - з високим ризиком і рівнем ЛПНЩ ≥2,6 ммоль/л (100 мг/дл) Незважаючи на оптимізацію нефармакологічних заходів, для зниження ризику ССЗ. ^{1,13,38,39}	I	A
У первинній профілактиці ^g фармакологічна терапія для зниження рівня ЛПНЩ слід розглядати у осіб: - з дуже високим ризиком та рівнем ЛПНЩ ≥1,4 ммоль/л (55 мг/дл), але <1,8 ммоль/л (70 мг/дл), або - з високим ризиком і рівнем ЛПНЩ ≥1,8 ммоль/л (70мг/дл), але <2,6 ммоль/л (70 мг/дл), або - з помірним ризиком та рівнем ЛПНЩ ≥2,6 ммоль/л (100 мг/дл), але <4,9 ммоль/л (190 мг/дл), або - з низьким ризиком та рівнем ЛПНЩ ≥3,0 ммоль/л (116 мг/дл), але <4,9 ммоль/л (190 мг/дл) незважаючи на оптимізацію нефармакологічних заходів, для зниження ризику ССЗ. ^{1,13,38,39}	IIa	A

Примітки:

АССЗ, атеросклеротичне серцево-судинне захворювання; АТ, артеріальний тиск; ККА, кальцій коронарних артерій; ХНН, хронічна хвороба нирок; КТ, комп'ютерна томографія; ССС, серцево-судинні захворювання; ЦД, цукровий діабет; ХС ЛПНЩ, холестерин ліпопротеїнів низької щільності; SCORE2, Систематична оцінка коронарного ризику 2; SCORE2-OP, Систематична оцінка коронарного ризику 2 - Люди похилого віку^aClass of recommendation.

^aКлас рекомендацій.

^bРівень доказовості.

^cПереглянута рекомендація, що замінює відповідну рекомендацію на основі SCORE у Керівних принципах ESC/EAS 2019 року.

^dПереглянута рекомендація, що замінює рекомендацію щодо шкали ККА для оцінки серцево-судинного ризику у Керівних принципах ESC/EAS 2019 року.

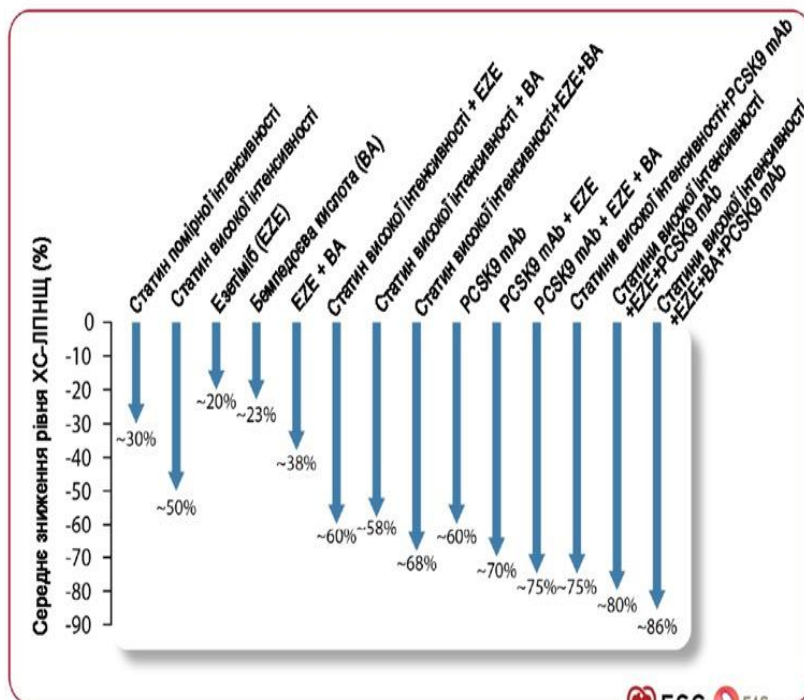
^eПерелічено у Вставці 1.

^fНова рекомендація.

^gОсобі без відомого клінічного атеросклеротичного серцево-судинного захворювання.

Фігура 2

Середнє зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності при різних фармакологічних терапіях з доведеною користю для серцево-судинної системи.



2025 Сфокусоване оновлення Клінічних настанов ESC/EAS 2019 року щодо лікування дисліпідемій
(European Heart Journal; doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190)

Примітки: BA, бемпедосва кислота; EZE, езетиміб; ХЛНЩ, холестерин ліпопротеїнів низької щільності; PCSK9 mAb, моноклональне антитіло до пропротеїнконвертази субтилізину/кексину типу 9.

Inclisiran

Інклісіран — це мала інтерферуюча РНК, яка інгібує синтез PCSK9, і може становити альтернативу PCSK9-мАб (алірокумаб і еволокумаб).

У дослідженнях фази III він знижував ЛПНЩ приблизно на 50%.⁴⁸

Проводяться два дослідження з оцінки СС-результатів у >16 000 пацієнтів з CVD (NCT03705234) і 17 000 пацієнтів з ASCVD (NCT05030428). Результати очікуються у 2026 та 2027 роках.

Коментар робочої групи: на момент розробки цієї клінічної настанови лікарські засоби за міжнародними непатентованими назвами алірокумаб і еволокумаб, евінакумаб в Україні не зареєстровані.

Evinacumab

У пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією (СГХ), у яких статини й PCSK9-інгібітори мало ефективні, евінакумаб — мАб проти ANGPTL3 — показав потенційні переваги зі зниженням ЛПНЩ приблизно на 50%.^{5, 50, 51}

Пацієнти, які не можуть приймати статини

У таких випадках додавання не-статинового ліпідознижувального лікарського засобу до максимально переносимої дози статину є цінною опцією.¹

Нові дані про зниження ASCVD подій при застосуванні езетимібу без статинів у людей ≥ 75 років без хвороби коронарних артерій отримані в дослідженні EWTORIA 75.⁵²

Загальний принцип Робочої групи:

Якщо цілі ЛПНЩ не досягнуті на максимальній переносимій дозі статину, слід додавати:

- езетиміб,
- PCSK9-мАб,
- або бемпедоеву кислоту — окремо чи у комбінації.

Вибір залежить від:

- необхідної додаткової редукції ЛПНЩ,
- уподобань пацієнта,
- доступності лікування,
- вартості.

Таблиця Рекомендацій 2 - Рекомендації щодо фармакологічного зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (див. також Додаткові дані онлайн, Докази Таблиця 2)

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Нестатинові методи лікування з доведеною серцево-судинною Користю ^c , що приймаються окремо або в комбінації, рекомендуються пацієнтам, які не можуть приймати статинову терапію для зниження рівня ХС ЛПНЩ та зменшення ризику серцево-судинних подій. Вибір має ґрунтуватися на необхідному ступені додаткового зниження ХС ЛПНЩ. ^{4,53,54}	I	A
Бемпедоева кислота рекомендується пацієнтам, які не можуть приймати статини для досягнення цільового рівня ЛПНЩ. ⁴	I	B
Додавання бемпедоевої кислоти до максимально переносимої дози статину з езетимібом або без нього слід розглядати у пацієнтів з високим або дуже високим ризиком для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ. ^{42,55}	IIa	C
Евінакумаб слід розглядати пацієнтам з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією віком від 5 років, які не досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ, незважаючи на отримання максимальних доз ліпідознижувальної терапії для зниження рівня ХС ЛПНЩ. ^{5,50,51}	IIa	B

Примітки: ССЗ, Серцево-судинні захворювання; ЛПНЩ, холестерин ліпопротеїнів низької щільності; PCSK9, пропротеїн конвертаза субтилізин/кексин типу 9. Ця таблиця доповнює таблицю рекомендацій щодо фармакологічного зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької

щільності, наведену в Керівних принципах ESC/EAS 2019 року, і не замінює її. ^aКлас рекомендацій. ^bРівень доказовості. ^cЕзетиміб, моноклональні антитіла до PCSK9, бемпедоева кислота.

5. Комбінація гіполіпідемічної терапії під час госпіталізації для лікування гострого коронарного синдрому

Ще два десятиліття тому було встановлено чіткий зв'язок між інтенсивною гіполіпідемічною терапією та кращими результатами у пацієнтів після ГКС, що підтверджує принцип «чим нижче, тим краще» для зниження рівня ХС ЛПНЩ у даних клінічних ситуаціях.^{56,57} Ліпідознижувальна терапія є однією з основних складових лікування цих пацієнтів як у ранньому періоді після ГКС, так і в хронічному, стабільному періоді після ГКС^{58,59}. Пацієнти, які перенесли ГКС, мають особливо підвищений ризик рецидиву серцево-судинних подій, особливо впродовж першого року після виписки зі стаціонару⁶⁰. Дані спостережень демонструють 10% кумулятивну частоту повторного ІМ, інсульту або смерті внаслідок серцево-судинних захворювань протягом перших 100 днів після гострого ІМ; проте це значення досягає 33% через 5 років^{61,62}. В найкращому випадку після ГКС пацієнтові може знадобитися до 12 тижнів, щоб отримати оптимальну терапію для зниження рівня ХС ЛПНЩ відповідно до поетапного підходу, поданого в рекомендаціях ESC/EAS 2019 року¹. Цей ранній період після ГКС відповідає найбільш вразливій фазі після серйозної коронарної події. Згідно зі спостереженнями, інтенсивна гіполіпідемічна терапія, що відповідає рекомендаціям, насправді призначається рідко; до того ж після виписки зі стаціонару проводиться лише невелика корекція дози, тому більшість пацієнтів не досягають своїх цільових показників ліпідного обміну^{17,63,64,65}. Причини цього є багатофакторними та можуть включати терапевтичну інерцію (призначення статинів меншої інтенсивності), недостатнє дотримання пацієнтами режиму лікування, що пов'язано з побічними ефектами ліпідознижувальної терапії чи небажання лікуватися статинами, а також відкладені або скасовані подальші візити спостереження за пацієнтом після виписки із стаціонару⁵⁹.

Дослідження IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) показало, що введення езетимібу в курс статинотерапії (симвастатин 40 мг) протягом <10 днів (медіана 5 днів) після ГКС призвело до поступового зниження рівня ХС ЛПНЩ та помірного, проте клінічно значущого зменшення небажаних серцево-судинних явищ⁶⁶. Невеликі дослідження нещодавно продемонстрували, що дуже інтенсивне лікування, спрямоване на зниження рівня ХС ЛПНЩ, яке було розпочато в гострій фазі після ГКС, є безпечним, доцільним та ефективним для досягнення більшою кількістю пацієнтів рекомендованих рівнів ХС ЛПНЩ⁶⁷⁻⁶⁹. Крім того, нещодавні дані досліджень HUYGENS (High-Resolution Assessment of Coronary Plaques in a Global Evolocumab Randomized Study) та PACMAN-AMI (Effects of the PCSK9 Antibody Alirocumab on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction) продемонстрували зменшення розміру та покращення складу коронарних бляшок після швидкого та дуже інтенсивного

зниження рівня ХС ЛПНЩ у популяції пацієнтів, які перенесли ГКС^{70,71}. Постійне зниження серцево-судинних небажаних явищ було описано навіть тоді, коли зниження рівня ХС ЛПНЩ перевищувало цілі лікування, задані чинними рекомендаціями⁷²⁻⁷⁴. Нещодавні дані реєстру SWEDHEART (Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies) повідомили про найнижчий ризик серцево-судинних явищ у тих пацієнтів, які досягли раннього та стійкого зниження рівня ХС ЛПНЩ до рекомендованих цільових рівнів після ІМ. Таким чином, поетапний підхід до зниження рівня ХС ЛПНЩ після ІМ може призвести до затримки у досягненні бажаних показників порівняно з ранньою інтенсифікацією лікування^{75,76}. Ці дані підтверджують ідею «чим швидше і нижче, тим краще» як стратегію зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів з ГКС⁵⁸.

Оскільки ступінь зниження рівня ХС ЛПНЩ у відповідь на фармакологічні втручання є передбачуваним на основі початкових рівнів ХС ЛПНЩ, слушно буде припустити, що значна частина пацієнтів з ГКС не досягне своєї цілі лише за допомогою високоінтенсивної статинової терапії, що призначається при виписці⁷⁷. Тому, згідно з чинними рекомендаціями ESC 2023 року щодо лікування пацієнтів з ГКС, ця група експертів пропонує розглянути стратегію раннього, інтенсивного зниження рівня ХС ЛПНЩ для всіх пацієнтів з ГКС, за потреби негайно почавши статинотерапію в комбінації з одним або кількома класами гіполіпідемічної терапії, відмінної від статинів з доведеною серцево-судинною користю, залежно від терапії, яку отримував пацієнт до того, як переніс ГКС⁵⁸. Вибір лікарського засобу для комбінованої терапії повинен ґрунтуватися на величині необхідного додаткового зниження рівня ХС-ЛПНЩ. Для реалізації подібного підходу «раннього та сильного удару» доступні кілька лікарських засобів та їх комбінацій з різною ефективністю та початком дії (фігура 2). Рекомендації, наведені в таблиці 3, також містять дві нові рекомендації щодо клінічної ситуації для пацієнтів, які на момент виникнення ГКС отримують або не отримують попередньої ліпідознижувальної терапії. Окрім лікування у гострій фазі ГКС, рівень ХС-ЛПНЩ слід перевіряти через 4-6 тижнів після початку або інтенсифікації гіполіпідемічної терапії; наполегливо рекомендується пожиттєве лікування для зниження рівня ХС-ЛПНЩ до рекомендованих показників.

Таблиця Рекомендацій 3 — Рекомендації щодо ліпідознижувальної терапії у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (див. також Додаткові дані онлайн, Таблиця доказів 3)

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Пацієнтам, які отримували будь-яку гіполіпідемічну терапію до госпіталізації, рекомендується посилення гіполіпідемічної терапії під час першої госпіталізації з приводу ГКС з метою подальшого зниження рівня ХС ЛПНЩ	I	C

Розпочати комбіновану терапію високоінтенсивним статином плюс езетимібом під час першої госпіталізації з приводу ГКС у пацієнтів, які раніше не отримували лікування та у яких не очікується досягнення цільового рівня ХС-ЛПНЩ лише за допомогою монотерапії статинами	IIa	B
---	-----	---

Ця таблиця доповнює таблицю рекомендацій ESC/EAS 2019 року та не замінює її.

ГКС- гострий коронарний синдром; ХС-ЛПНЩ - холестерин ліпопротеїнів низької щільності.

a- Клас рекомендацій.

b - Рівень доказів.

Наразі тривають кілька випробувань, таких як EVOLVE-MI (EVOLocumab Very Early After Myocardial Infarction, NCT05284747) та AMUNDSSEN-real [Evolocumab or normal strategies to reach LDL objectives in acute myocardial infarction upbound to PCI (percutaneous coronary intervention); EUDRACT:20210-005738-0]], що мають на меті дослідити потенційну користь введення еволокумабу під час події ГКС. Результати цих випробувань очікуються у 2026–2027 роках.

6. Ліпопротеїн(a)

Епідеміологічні та генетичні дослідження переконливо підтверджують імовірний причинний і безперервний прямий зв'язок між високими рівнями Lp(a) у плазмі та підвищеним ризиком ASCVD і стенозу аортального клапана (AVS).⁷⁸

Нові дані свідчать про те, що високий Lp(a) може асоціюватися з вищим ризиком ASCVD і AVS на частинку або на одиницю холестерину у порівнянні з ЛПНЩ.^{37, 79–84}

Механізми, за допомогою яких Lp(a) та LDL призводять до цих підвищених ризиків, ймовірно, відрізняються.⁷⁸

На основі досліджень з Великої Британії, Данії та США найвищі рівні ризику були продемонстровані для ІМ та AVS, нижчі — для периферичної артеріальної хвороби та серцевої недостатності, і найнижчі — для ішемічного інсульту, серцево-судинної та загальної смертності.^{37, 78, 79, 85–90}

Ризик, пов'язаний із високим Lp(a), дещо підвищується вже на рівнях 30 мг/дл (62 нмоль/л) – 50 мг/дл (105 нмоль/л), і стає клінічно значущим на рівнях понад 50 мг/дл (105 нмоль/л), причому вищі рівні пов'язані з більшим зростанням CV ризику.

Концентрація Lp(a) визначається переважно генетично (>90%) — більше, ніж будь-якого іншого ліпопротеїну — і варіює залежно від етнічної належності.⁸³

Існує поступове збільшення ризику зі зростанням рівня Lp(a), і якщо рівень Lp(a) не оцінюється, ризик може бути суттєво недооцінений (Фігура 3).⁷⁸

Вимірювання Lp(a) слід розглянути принаймні один раз упродовж життя кожного дорослого,¹ — або під час першого визначення ліпідного профілю, або під час наступного, якщо профіль вже робили.

Скрінінг є особливо доцільним у:

- молодих пацієнтів із СГХ,
- осіб із передчасним ASCVD та відсутністю інших факторів ризику,

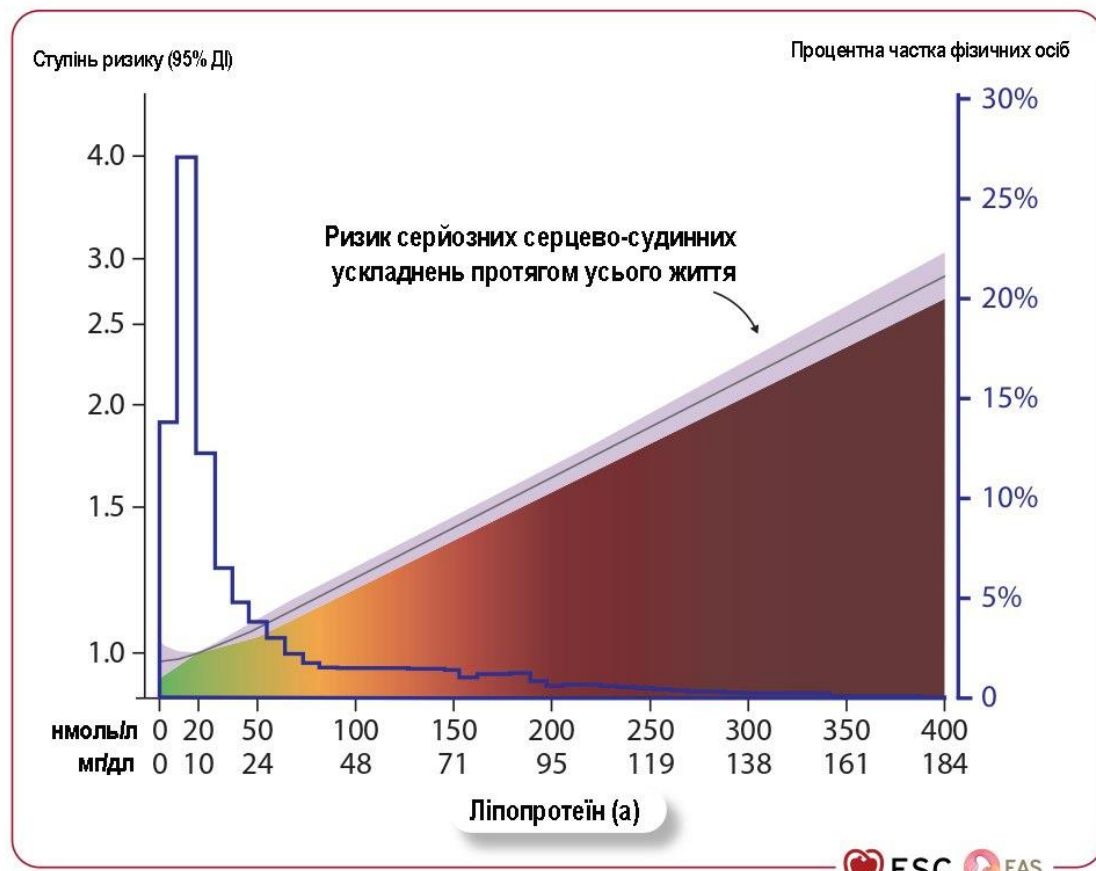
- осіб із сімейним анамнезом раннього ASCVD або високого Lp(a),
- осіб із помірним ризиком або тих, які знаходяться поблизу терапевтичних порогів для уточнення стратифікації ризику.

Рівні Lp(a) можуть підвищуватися після менопаузи, тому повторне вимірювання є обґрунтованим, особливо якщо доклімактеричні рівні були прикордонними.^{78, 91}

Існує значна варіабельність між різними методами вимірювання, частково через структуру apo(a) та варіабельність кількості Kringle-IV повторів, що може призводити до недооцінки або переоцінки рівнів Lp(a).

Хоча вимірювання у молярних одиницях (нмоль/л) є кращим, масові одиниці (мг/дл) можна використовувати в клінічних цілях.

Фігура 3. Зв'язок між рівнями Lp(a) та ризиком серйозних серцево-судинних подій протягом життя.



Примітки: ДІ, довірчий інтервал; Lp(a), ліпопротеїн (а). Ризик серйозних серцево-судинних подій починає дещо зростати у осіб з рівнями Lp(a) >62 нмоль/л (30 мг/дл), а збільшення ризику стає більш вираженим у осіб з рівнями Lp(a) ≥105 нмоль/л (50 мг/дл). Сірі лінії вказують на згладжений скоригований коефіцієнт ризику та 95% довірчий інтервал (ліва вісь у) для ризику основних серцево-судинних подій протягом життя для заданої концентрації Lp(a) відносно медіанного Lp(a) у популяції (дані з біобанку Сполученого Королівства, субаналіз, що включає 415 274 білих осіб).⁷⁸

^a Синя лінія показує розподіл частоти рівнів Lp(a) з відповідними відсотками, зазначеними на правій осі у (дані з біобанку Сполученого Королівства, що включають 443 180 осіб без попереднього атеросклеротичного серцево-судинного захворювання).³⁷

Хоча Lp(a) ще не було доведено, що Lp(a) покращує прогнозування ризику на додаток до рекомендованих наразі балів шкали (SCORE2, SCORE2-OP), інше дослідження, яке перевіряло, чи може підвищений Lp(a) покращити прогнозування ризику ІМ поза межами звичайних факторів ризику, показало, що концентрації Lp(a) >47 мг/дл правильно перекласифікували 23% перших випадків ІМ, хоча жодні події не були перекласифіковані неправильно, у когорті з 8720 осіб.⁸⁴

Поки що не показано, чи зниження Lp(a) зменшує ризик ASCVD або прогресування AVS, і також невідомо, який ступінь зниження Lp(a) потрібен для клінічної користі. За відсутності специфічних лікарських засобів для зниження Lp(a), раннє лікування факторів ризику та більш інтенсивне зниження ЛПНЩ є обґрунтованим, з урахуванням як абсолютного CV ризику, так і рівня Lp(a).⁷⁸

Доступний онлайн-алгоритм ризику та користі Lp(a):

http://www.eas-society.org/LPA_risk_and_benefit_algorithm.

Хоча невеликі дослідження припускали можливе слабе підвищення Lp(a) під впливом статинів, аналіз даних на рівні індивідуальних учасників семи рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень статинів показав, що статини *не впливають* на концентрацію Lp(a).⁹² Тому клінічні рішення повинні враховувати ступінь підвищення Lp(a) та інші фактори ризику пацієнта, і пацієнтам з високими рівнями Lp(a) слід наполегливо рекомендувати розпочати або продовжувати терапію статинами високої інтенсивності, якщо їхній ризик є достатньо високим.⁹³

Наразі у рандомізованих клінічних дослідженнях тестуються лікарські засоби, спрямовані на зниження Lp(a). Ін'єкційні РНК-терапії (антисенс-олігонуклеотиди або мала інтерферуюча РНК), які пригнічують синтез аполіпопротеїну(a) у гепатоцитах, знижують концентрацію Lp(a) на 80–98%.^{94–97}

Також досліджуються:

- пероральний інгібітор малої молекули,
- мала інтерферуюча РНК, що теж значно знижує Lp(a).^{98–100}

У **Таблиці Рекомендацій 4** наведена нова рекомендація, що відображає підвищення CV ризику в усьому діапазоні підвищених рівнів Lp(a).¹

Цілком обґрунтовано розглядати рівні Lp(a) >50 мг/дл (≥ 105 нмоль/л) (що стосується *щонайменше 20% населення*),⁸³ для уточнення оцінки CV ризику по всьому його спектру.

Більше того, цей поріг слід розглядати як модифікатор ризику для потенційної перекласифікації категорії CV ризику в осіб із помірним ризиком або тих, які перебувають поблизу порогів прийняття терапевтичних рішень (див. Vox 1 та Таблицю Рекомендацій 1).

Таблиця Рекомендацій 4 - Рекомендації щодо вимірювання ліпопротеїну(а) (див. також Додаткові дані онлайн, Таблиця доказів 4)

Рекомендація	Клас ^a	Рівень ^b
Рівні Lp(a) вище 50 мг/дл (105 нмоль/л) слід розглядати у всіх дорослих як фактор, що підвищує серцево-судинний ризик, причому вищі рівні Lp(a) пов'язані з більшим збільшенням ризику. ^{37,101}		

Примітки: Lp(a), ліпопротеїн. ^a Клас рекомендації. ^bРівень доказовості.

7. Гіпертригліцеридемія

Рівні тригліцеридів асоціюються з ризиком серцево-судинних (СС) захворювань незалежно від рівня ЛПНЩ-холестерину (LDL-C)¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Щодо фармакологічного лікування гіпертригліцеридемії, ця робоча група продовжує рекомендувати статини як лікарські засоби першого вибору для зниження ризику серцево-судинних подій у пацієнтів високого ризику¹.

Наявні фібрати — гемфіброзил, фенофібрат, безафібрат — мають помірну тригліцеридознижувальну дію¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Фенофібрат і безафібрат спричиняють невелике зниження рівня ЛПНЩ, але не зменшили частоту основних серцево-судинних подій (ІМ, ішемічний інсульт, серцево-судинна смертність) чи загальної смертності у пацієнтів, які отримують статини.

Зменшення частоти нефатальних ІМ спостерігалось лише у підгрупах пацієнтів із атерогенною дисліпідемією (низький рівень ЛПВЩ і високі тригліцериди) у цих дослідженнях^{105,106}.

У попередньо визначеному піданалізі дослідження FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) фенофібрат асоціювався зі зниженням ризику ампутацій нижніх кінцівок, імовірно не через ліпід-залежні механізми¹⁰⁸.

Дослідження PROMINENT (Pema-fibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients With Diabetes) не показало зниження ризику основних серцево-судинних подій (MACE) у 10 497 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, легкою або помірною гіпертригліцеридемією та низьким рівнем ЛПВЩ. Водночас, пемафібрат підвищував рівні ApoB і ЛПНЩ у цьому дослідженні¹⁰⁹. Загалом, на відміну від переконливих доказів зниження ризику атеросклеротичних подій при терапії, спрямованій на зниження ЛПНЩ, ефективність фібратів у зменшенні серцево-судинного ризику при зниженні тригліцеридів не доведена. Це Оновлення підтримує рекомендації Класу IIb настанов ESC/EAS 2019 року щодо застосування фенофібрату або безафібрату¹. Фібрати не показані для зниження рівня холестерину або ЛПНЩ¹¹⁰.

Коментар робочої групи: на момент розробки цієї клінічної настанови лікарські засоби за міжнародними непатентованими назвами гемфіброзил, безафібрат, пемафібрат, воланесорсен в Україні не зареєстровані.

Щодо n-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК): після публікації настанов ESC/EAS 2019 року було оприлюднено результати дослідження STRENGTH, у якому не вдалося продемонструвати користь комбінації ейкозапентаєнової (EPA) і докозагексаєнової (DHA) кислот у 13 078 пацієнтів (70% із діабетом, 56% із встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням) щодо зниження частоти основних серцево-судинних подій (смерті, нефатального інфаркту, інсульту, реваскуляризації або нестабільної стенокардії)⁸.

Причини розбіжностей між негативними результатами STRENGTH та позитивними результатами дослідження REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial)¹¹¹, опублікованого на два роки раніше, можуть бути пов'язані з відмінностями у:

- популяціях пацієнтів,
- активних сполуках (суміш EPA і DHA проти високоочищеного етилового ефіру EPA — ікозапент етилу),
- або складі плацебо (кукурудзяна олія проти мінеральної олії)¹¹²⁻¹¹⁴.

Передбачувані механізми дії, завдяки яким EPA знижує серцево-судинний ризик, включають зменшення окислення ліпідів, зниження запалення, зміну структури мембран, вплив на формування холестеринових доменів і поліпшення ендотеліальної функції^{115,116}. У світлі нових даних з дослідження STRENGTH це Оновлення уточнює рекомендації щодо ПНЖК, чітко зазначаючи, що високі дози ікозапент етилу (як у REDUCE-IT) слід розглядати у пацієнтів високого або дуже високого ризику з рівнем тригліцеридів 135–499 мг/дл (1,52–5,63 ммоль/л), незважаючи на терапію статинами, для зниження ризику серцево-судинних подій (таблиця Рекомендацій 5).

Таблиця Рекомендацій 5 - Рекомендації щодо медикаментозного лікування пацієнтів з гіпертригліцеридемією (див. також Додаткові дані онлайн, Таблиця доказів 5).

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Високі дози ікозапент етилу (2 × 2 г/день) слід розглядати в комбінації зі статином у пацієнтів з високим або дуже високим ризиком та підвищеним рівнем тригліцеридів (рівень тригліцеридів натщесерце 135–499 мг/дл або 1,52–5,63 ммоль/л) для зниження ризику серцево-судинних подій.	IIa	B
Воланесорсен (300 мг/тиждень) слід розглядати пацієнтам з тяжкою гіпертригліцеридемією (>750 мг/дл або >8,5 ммоль/л), спричиненою синдромом сімейної хіломікронемії, для зниження рівня тригліцеридів та зменшення ризику панкреатиту.	IIa	B

Примітки: ^a Клас рекомендації. ^b Рівень доказовості.

Volanesorsen — антисенсовий олігонуклеотид, який пригнічує печінкову експресію аполіпопротеїну С-III (АроС-III), знижуючи рівні АроС-III, тригліцеридів і хіломікронів.

У 52-тижневому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні III фази, що включало 66 пацієнтів із сімейним хіломікронемічним синдромом (FCS) та значно підвищеним рівнем тригліцеридів (середній базовий рівень 2209 мг/дл [24,96 ммоль/л]), воланесорсен знизив рівень тригліцеридів на 77% протягом 3 місяців, і у 77% пацієнтів рівень ТГ зменшився до <750 мг/дл (<8,48 ммоль/л). Серед частих побічних ефектів — тромбоцитопенія, що потребує регулярного моніторингу, та реакції у місці ін'єкції (у 60% пацієнтів)⁶. Метааналіз індивідуальних даних трьох рандомізованих контрольованих досліджень, у яких брали участь пацієнти з рівнем тригліцеридів >500 мг/дл (>5,65 ммоль/л) (n = 207), показав значне зниження ризику гострого панкреатиту під час середнього спостереження 8,1 місяця¹¹⁷. Воланесорсен схвалено Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА) (але не FDA) як додаткову терапію до дієти у дорослих пацієнтів із генетично підтвердженим FCS і високим ризиком панкреатиту, у яких реакція на дієту та стандартну терапію була недостатньою. Препарат слід розглядати для пацієнтів із тяжкою гіпертригліцеридемією, зумовленою FCS (нова Рекомендація, таблиця 5).

На сьогодні нові тригліцеридознижувальні препарати перебувають у стадії клінічних випробувань.

Ін'єкційні РНК-засновані терапії (антисенсові олігонуклеотиди або малі інтерферуючі РНК), спрямовані проти АроС-III, можуть знижувати рівень тригліцеридів до 80%, залежно від дози, інтервалу введення, конкретного препарату та популяції пацієнтів¹¹⁸⁻¹²¹.

Розділ 8. Первинна профілактика у людей з інфекцією вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ)

Люди, які живуть з ВІЛ мають вдвічі підвищений ризик розвитку атеросклерозу мозкової діяльності (АССЗ) порівняно із загальною популяцією^{17,122}. Основні механізми включають хронічне запалення, активацію імунної системи, дисліпідемію, спричинену антиретровірусною терапією (АРТ), та традиційні фактори ризику серцево-судинних захворювань¹²³. Серцево-судинний ризик часто недооцінюється у пацієнтів з ВІЛ за допомогою звичайних інструментів прогнозування ризику¹²⁴. У рекомендаціях ESC/EAS 2019 року¹ рекомендація полягала в тому, що ліпідознижувальна терапія (переважно статини) повинна розглядатися у пацієнтів з ВІЛ та дисліпідемією для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ, як визначено для пацієнтів високого ризику (Клас ІІа, Рівень С). Нещодавно опубліковане дослідження REPRIEVE обґрунтовує оновлення рекомендацій щодо статинів у людей з ВІЛ. REPRIEVE було багатоцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням, в якому взяли участь 7769 учасників первинної профілактики з ВІЛ віком від 40 до 75 років з низьким та

помірним ризиком АССЗ, які отримували АРТ⁷. Пацієнтів рандомізували для отримання пітавастатину 4 мг один раз на день або плацебо. Первинною кінцевою точкою була МАСЕ, що включала смерть від серцево-судинних захворювань, ІМ, госпіталізацію з приводу нестабільної стенокардії, інсульт, транзиторну ішемічну атаку, ішемію периферичних артерій, реваскуляризацію або смерть з невідомої причини. Дослідження було передчасно припинено для оцінки ефективності після медіани спостереження 5,1 року та показало на 35% нижчу частоту МАСЕ у групі пітавастатину порівняно з групою плацебо (ВР 0,65; 95% ДІ 0,48–0,90; P = 0,002). Ефективність була подібною для чоловіків та жінок, що є важливим висновком, оскільки жінки мають вищий ризик розвитку акушерсько-судинних захворювань, асоційованих з ВІЛ¹²⁵. Слід зазначити, що частота виникнення симптомів, пов'язаних з м'язами, та вперше виявленого цукрового діабету була вищою у пацієнтів з ВІЛ, які отримували пітавастатин (2,4% проти 1,3% та 5,3% проти 4,0% відповідно). 5-річна кількість пацієнтів, необхідна для лікування, щоб запобігти одному МАСЕ, становила 106. У дослідженні REPRIEVE пітавастатин у дозі 4 мг на день не взаємодівав з антиретровірусними препаратами; оскільки одночасне застосування певних статинів та специфічних антиретровірусних препаратів може призвести до значної лікарської взаємодії, вибір статину повинен ґрунтуватися на потенційній лікарській взаємодії¹²⁶. Нова рекомендація в цьому цільовому оновленні щодо терапії статинами у людей з ВІЛ віком ≥ 40 років у рамках первинної профілактики включена до Таблиці Рекомендацій 6.

Хоча клінічні дослідження іншої ліпідознижувальної терапії не проводилися у пацієнтів з ВІЛ, дані про зниження рівня ЛПНЩ та переносимість доступні для езетимібу та моноклональних антитіл PCSK9.

Езетиміб як монотерапія або в комбінації зі статинами знижує рівень ХС ЛПНЩ у людей з ВІЛ, які отримують АРТ, у подібній мірі, як і у людей без ВІЛ, і добре переноситься, хоча доступні невеликі дослідження¹²⁷⁻¹²⁹. Щодо інгібіторів PCSK9, рандомізоване подвійне сліпе дослідження за участю 464 людей з ВІЛ, які отримують АРТ (35,6% із документально підтвердженим АССЗ), показало, що еволокумаб знижував рівень ХС ЛПНЩ на 56,9% порівняно з плацебо та добре переносився¹³⁰. Наразі немає даних щодо ефективності та безпеки бемпедоевої кислоти або ікосапент-етилу у людей з ВІЛ.

Таблиця Рекомендацій 6 — Рекомендації щодо терапії статинами в первинній профілактиці для людей з інфекцією вірусу імунодефіциту людини

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Терапія статинами рекомендується для первинної профілактики людям віком ≥ 40 років з ВІЛ, незалежно від передбачуваного серцево-судинного ризику та рівня ЛПНЩ, для зниження ризику серцево-судинних подій; вибір статинів повинен ґрунтуватися на потенційній лікарській взаємодії ⁷ .	I	B

Примітки: ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності. ^aКлас рекомендацій. ^bРівень доказів.

Розділ 9 - Пацієнти з онкологічними захворюваннями з високим або дуже високим ризиком серцево-судинної токсичності, пов'язаної з хіміотерапією

Хіміотерапія на основі антрациклінів є ключовим компонентом кількох хіміотерапевтичних режимів для багатьох видів раку (наприклад, раку молочної залози або лімфоми). Її використання пов'язане з розвитком серцевої недостатності у 20% пацієнтів протягом 5 років, залежно від отриманої накопиченої дози¹³¹.

Нещодавно чотири рандомізовані дослідження оцінювали кардіопротекторну роль статинів у пацієнтів з раком, які отримували терапію на основі антрациклінів^{9,132-134}. Дослідження STOP-CA було багатоцентровим, подвійним сліпим, рандомізованим контрольованим дослідженням, що порівнювало аторвастатин 40 мг на день з плацебо у 300 пацієнтів з лімфомою. Первинна кінцева точка, що визначалася як частка пацієнтів з абсолютним зниженням фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) на $\geq 10\%$ до кінцевого значення ФВЛШ $< 55\%$ через 12 місяців, траплялася частіше в групі плацебо порівняно з групою аторвастатину (22% проти 9% відповідно; $P = 0,002$)⁹. Три менші дослідження дали неоднозначні результати¹³²⁻¹³⁴, що можна пояснити різницею в популяціях пацієнтів, серцево-судинному ризику, розмірах вибірки, результатах або тривалості спостереження. Хоча докази, що підтверджують використання статинів як кардіопротекторного лікування кардіотоксичності, індукованої антрациклінами, не є однозначними, це цілеспрямоване оновлення підтримує рекомендацію класу Іа, введену в Керівні принципи ESC з кардіоонкології 2022 року¹³⁵, щодо лікування статинами у пацієнтів з високим або дуже високим ризиком розвитку серцево-судинної токсичності, пов'язаної з терапією раку (нова рекомендація в Таблиці Рекомендацій 7). Це було засновано на чистих позитивних результатах найбільшого з цих досліджень (STOP-CA) та двох метааналізах доступних рандомізованих досліджень (включаючи не сліпі дослідження)^{136,137}, у поєднанні із загальною безпекою статинів без повідомлень про збільшення гепатотоксичності або міопатії в цьому випадку^{9,132-134}.

Вплив нестатинівих ліпідознижувальних препаратів на ФВЛШ або інші серцево-судинні результати у пацієнтів, які отримують терапію раку, не досліджувався.

Таблиця Рекомендацій 7 — Рекомендації щодо терапії статинами у пацієнтів, які отримують лікування раку

Рекомендації	Клас^a	Рівень^b
Статини слід розглядати для дорослих пацієнтів з високим або дуже високим ризиком розвитку серцево-судинної токсичності ^c , пов'язаної з хіміотерапією, щоб зменшити ризик серцевої дисфункції, викликаній антрациклінами ^{9,132-134} .	Іа	В

Примітки: а- Клас рекомендацій. b - Рівень доказів. с - Базова стратифікація ризику серцево-судинної токсичності детально обговорюється в Керівних принципах ESC з кардіоонкології 2022 року¹³⁵.

10. Харчові добавки

Роль здорових харчових звичок у зниженні рівня атерогенних ліпідів та зменшенні ризику серцево-судинних захворювань детально обговорюється в Керівних принципах ESC/EAS 2019 року¹. Здорове харчування зазвичай визначається як режим харчування з низьким вмістом насичених жирів, з акцентом на цільозернові продукти, овочі, фрукти та рибу¹. Однак, що стосується харчових добавок, немає переконливих доказів того, що вони можуть знизити ризик серцево-судинних захворювань. Щодо препаратів червоного дріжджового рису, хоча клінічно значущий гіпохолестеринемічний ефект був зареєстрований при застосуванні окремих (очищених, високодозованих) препаратів, переконливих доказів клінічної користі від цього лікування немає. Аналогічно, немає доказів того, що добавки з поліненасиченими жирними кислотами можуть знизити рівень ЛПНЩ або зменшити ризик серцево-судинних подій, за винятком високодозованого очищеного ікосапент етилу, що використовується в контексті гіпертригліцеридемії. Аналогічно, нещодавно опубліковане дослідження ОМЕМІ, в якому вивчалися поліненасичені жирні кислоти (DHA + EPA) у пацієнтів літнього віку (віком 70–82 роки) без підвищеного рівня тригліцеридів з нещодавноперенесеним (2–8 тижнів) гострим інфарктом міокарда, не показало зниження клінічних подій порівняно з плацебо¹¹. Нещодавнє дослідження SPORT було одноцентровим, рандомізованим, односліпим дослідженням за участю осіб без атеросклерозу судин (АССЗ) в анамнезі та з підвищеним 10-річним ризиком АССЗ. Учасники (n = 199) були рандомізовані для отримання розувастатину 5 мг на день, плацебо, риба'чого жиру, кориці, часнику, куркуми, рослинних стеролів або червоного дріжджового рису. Через 28 днів зниження рівня ХС ЛПНЩ (первинна кінцева точка дослідження) було більшим при застосуванні розувастатину, ніж при застосуванні всіх добавок або плацебо, і жодна з дієтичних добавок не призвела до значного зниження рівня ХС ЛПНЩ порівняно з плацебо¹⁰. Фітостероли знижують всмоктування холестерину в просвіті кишечника та збільшують екскрецію холестерину, а в дозах до 2 грамів на день вони можуть знизити рівень ХС ЛПНЩ приблизно на 10% без зареєстрованих побічних ефектів. Немає досліджень, які б показували користь фітостеролів для серцево-судинних захворювань¹³⁸. У червні 2022 року Європейський парламент і Рада заборонили маркетинг харчових добавок, що містять ≥ 3 мг/день монаколінів з червоного дріжджового рису. Конкретно, це відповідає забороні монаколінів з червоного дріжджового рису в добовій дозі ≥ 3 мг/день, тоді як нижчі дози цих добавок перебувають під обмеженнями (попередженнями) та пильною увагою Європейського Союзу¹³⁹.

Виходячи з сукупності наявних доказів та з огляду на нові дослідження, опубліковані після 2019 року, [10,11] це цілеспрямоване оновлення не підтримує

використання харчових добавок або вітамінів без документально підтвердженої безпеки та значної ефективності зниження рівня ЛПНЩ для зниження ризику асоціативного серцево-судинного захворювання (АССЗ) (нова рекомендація в Таблиці Рекомендацій 8).

Таблиця Рекомендацій 8 — Рекомендації щодо харчових добавок

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Харчові добавки або вітаміни без документально підтвердженої безпеки та значної ефективності зниження рівня ЛПНЩ не рекомендуються для зниження ризику асоційованого серцево-судинного захворювання (АССЗ). ^{10,11}	III	B

Примітки: АССЗ – атеросклеротичне серцево-судинне захворювання; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності. a- Клас рекомендацій. b - Рівень доказів.

Процес розробки настанов

Процес розробки рекомендацій Ендокринологічного товариства поєднує елементи структури GRADE з підходом, який вважався більш доцільним для сфери рідкісних ендокринних захворювань, де наукові докази обмежені або відсутні. Товариство застосовує кроки структури GRADE до дослідницьких питань, щодо яких є достатній обсяг знань низької та середньої якості або для опису доказів низької та помірної якості). У цих ситуаціях GRADE забезпечує методологічну та статистичну точність, що призводить до чітких рекомендацій, які класифікуються за якістю доказів та силою рекомендації,

Таблиця 11.

Класифікація рекомендацій GRADE

Якість доказів		Висока якість	Помірна якість	Низька якість	Дуже низька якість
Опис доказів		Добре виконані РКД	РКД з деякими обмеженнями	РКД із серйозними недоліками	Несистематичні клінічні спостереження
	Дуже вагомні докази з неупереджених обсерваційних досліджень	Переконливі докази неупереджених обсерваційних досліджень	Деякі дані з обсерваційних досліджень	Дуже непрямі доказові обсерваційні дослідження	
Сила рекомендації	Сильний (1): «Ми рекомендуємо...» Переваги явно переважають шкоду та тягар, і навпаки	1 ⊕⊕⊕⊕	1 ⊕⊕⊕⊖	1 ⊕⊕⊖⊖	1 ⊕⊖⊖⊖
	Умовний спосіб (2): «Ми пропонуємо...» Переваги, тісно	2 ⊕⊕⊕⊕	2 ⊕⊕⊕⊖	2 ⊕⊕⊖⊖	2 ⊕⊖⊖⊖

	збалансовані зі шкодою та тягарем				
--	-----------------------------------	--	--	--	--

Там, де докази надзвичайно обмежені та/або не проаналізовані систематично, ми надаємо рекомендації на основі експертного огляду обмежених даних. Цей процес менш систематичний, ніж методологічна основа GRADE; однак ці рекомендації також чітко класифіковані за допомогою системи класифікації GRADE.

Деякі клінічні рекомендації Товариства також містять некласифіковані твердження про належну практику. Ці несекретні клінічні рекомендації можуть містити думки експертів щодо належної практики, посилання на рекомендації, наведені в інших рекомендаціях, а також спостереження щодо профілактичної допомоги та спільного прийняття рішень.

Рекомендації в настановах включають відповідну популяцію, втручання, препарат порівняння та результат. Якщо потрібні додаткові роз'яснення щодо впровадження, ми включаємо розділ «Технічні зауваження». Вони містять додаткову інформацію, таку як терміни, умови, режими дозування та необхідний досвід. Усі рекомендації супроводжуються коротким викладом доказів, що їх підтверджують. Автори також можуть включати короткі заяви про цінності та вподобання пацієнтів, баланс користі та шкоди, а також думки меншості, де це доречно.

Слід зазначити, що процес розробки настанов Товариства наразі впроваджує нові підходи та процеси.

3. Цукровий діабет 2 типу

Коментар робочої групи: в Україні надання медичної допомоги дорослим пацієнтам з цукровим діабетом надається відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 1 типу у дорослих», затвердженого наказом МОЗ від 26 січня 2023 року № 151 та Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу у дорослих», затвердженого наказом МОЗ від 24 липня 2024 року № 1300.

3.1 Дорослим із цукровим діабетом 2 типу та іншими факторами серцево-судинного ризику ми рекомендуємо терапію статинами на додаток до зміни способу життя, щоб зменшити серцево-судинний ризик. (1⊕⊕⊕⊕)

Технічні зауваження:

- Високоінтенсивні статини слід вибирати пацієнтам з атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням або тим, хто має фактори ризику атеросклеротичного серцево-судинного захворювання чи фактори, що підвищують ризик.
- Статини не слід використовувати жінкам, які вагітні або намагаються завагітніти.

- У пацієнтів старше 75 років продовження лікування статинами або початок лікування ними залежить від ризику атеросклеротичного серцево-судинного захворювання, прогнозу, потенційної взаємодії препаратів, поліпрагмазії, психічного здоров'я та побажань пацієнта.

3.2 У дорослих із цукровим діабетом 2 типу та іншими факторами серцево-судинного ризику ми пропонуємо знижувати рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності для досягнення цільового рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності <70 мг/дл (<1,8 ммоль/л) з метою зменшення серцево-судинного ризику. (2⊕○○○)

Технічні зауваження:

- Статин слід додати до змін способу життя, якщо рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності перевищує 70 мг/дл (1,8 ммоль/л).
- Рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності повинен бути <55 мг/дл (<1,4 ммоль/л) у пацієнтів зі встановленим серцево-судинним захворюванням або кількома факторами ризику.
- Якщо цільовий рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності не досягається за допомогою статинів, може знадобитися додаткова терапія для зниження рівня ліпопротеїнів низької щільності (ezetиміб, інгібітор PCSK9).
- Фактори ризику включають традиційні фактори ризику та фактори, що підвищують ризик.

3.3 У дорослих із цукровим діабетом 2 типу, які приймають статини та досягли цільового рівня ліпопротеїнів низької щільності, із залишковими тригліцеридами понад 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) та двома додатковими традиційними факторами ризику або факторами, що підвищують ризик, ми пропонуємо додати етиловий ефір ейкозапентаєнової кислоти для зниження серцево-судинного ризику. (2⊕⊕⊕○)

Технічні зауваження:

- Розгляньте можливість вживання 4 г/день етилового ефіру ейкозапентаєнової кислоти.
- Якщо етиловий ефір ейкозапентаєнової кислоти недоступний, тоді доцільно розглянути фібрат, такий як фенофібрат.

3.4 У дорослих із цукровим діабетом 2 типу з хронічною хворобою нирок 1–4 стадії та після трансплантації нирки ми пропонуємо терапію статинами, незалежно від шкали серцево-судинного ризику для зниження серцево-судинного ризику. (2⊕○○○)

Технічні зауваження:

- Вибираючи статин, враховуйте його нирковий кліренс. Пітавастатин, правастатин та розувастатин – усі вони принаймні частково виводяться через нирки, тоді як аторвастатин, флувастатин, ловастатин та симвастатин виводяться через печінку.

- Усі статини потребують корекції дози при хронічній хворобі нирок, окрім аторвастатину та флувастатину.

3.5 У дорослих з діабетом 2 типу та діабетичною ретинопатією ми пропонуємо фібрати на додаток до статинів для уповільнення прогресування ретинопатії. (2⊕000)

Технічні зауваження:

- Ця рекомендація застосовується незалежно від рівня тригліцеридів.
- Переважним фібратом є фенофібрат.

4. Цукровий діабет 1 типу

4.1 У дорослих з діабетом 1 типу, віком 40 років і старше та/або з тривалістю діабету >20 років, та/або мікросудинними ускладненнями, ми пропонуємо терапію статинами, незалежно від шкали серцево-судинного ризику, для зниження серцево-судинного ризику. (2⊕000)

Технічні зауваження:

- Ліпопротеїни низької щільності повинні бути основною мішенню для ліпідознижувальної терапії.
- Розгляньте можливість лікування, якщо рівень ліпопротеїнів низької щільності перевищує 70 мг/дл (1,8 ммоль/л).
- Статини не слід використовувати жінкам, які вагітні або намагаються завагітніти.

4.2 У дорослих з діабетом 1 типу з хронічною хворобою нирок 1–4 стадії ми пропонуємо терапію статинами, незалежно від шкали серцево-судинного ризику, для зниження серцево-судинного ризику. (2⊕000)

Технічні зауваження:

- Ліпопротеїни низької щільності повинні бути основною мішенню для ліпідознижувальної терапії.
- Розгляньте можливість лікування, якщо рівень ліпопротеїнів низької щільності перевищує 70 мг/дл (1,8 ммоль/л).
- Вибираючи статин, враховуйте його нирковий кліренс: пітавастатин, правастатин і розувастатин виводяться принаймні частково через нирки, тоді як аторвастатин, флувастатин, ловастатин і симвастатин виводяться через печінку.
- Усі статини потребують корекції дози при хронічній хворобі нирок, окрім аторвастатину та флувастатину.
- Езетиміб можна додати до статинів, якщо потрібно додатково знизити рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності. Коригування дози езетимібу при хронічній хворобі нирок не потрібне.

4.3 У дорослих з діабетом 1 типу з ожирінням або з високим рівнем тригліцеридів та низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності ми

пропонуємо терапію статинами, незалежно від шкали серцево-судинного ризику, для зниження серцево-судинного ризику. (2⊕000)

Технічні зауваження:

- Ліпопротеїни низької щільності повинні бути основною мішенню для ліпідознижувальної терапії.
- Розгляньте можливість лікування, якщо рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності перевищує 70 мг/дл (1,8 ммоль/л).

4.4 Дорослим з діабетом 1 типу та діабетичною ретинопатією ми пропонуємо терапію статинами, незалежно від шкали серцево-судинного ризику, для зниження серцево-судинного ризику. (2⊕000)

Технічні зауваження:

- Ліпопротеїни низької щільності повинні бути основною мішенню.
- Розгляньте можливість лікування, якщо рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності перевищує 70 мг/дл (1,8 ммоль/л).

5. Ожиріння

Коментар робочої групи: в Україні надання медичної допомоги дорослим пацієнтам з ожирінням надається відповідно до Стандартів медичної допомоги «Ожиріння у дорослих», затверджених наказом МОЗ від 3 березня 2023 року № 427.

5.1 У осіб з ожирінням ми рекомендуємо оцінити компоненти метаболічного синдрому та розподіл жиру в організмі, щоб точно визначити рівень ризику серцево-судинних захворювань. (Некласифіковане твердження про належну практику)

Технічні зауваження:

- Діагноз метаболічного синдрому (МС) вимагає наявності **трьох** із наступних критеріїв:
- Підвищений рівень тригліцеридів ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) або прийом препаратів, що знижують рівень тригліцеридів.
- Знижений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності < 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у жінок та < 40 мг/дл (1,0 ммоль/л) у чоловіків.
- Систолічний артеріальний тиск ≥ 130 мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск ≥ 85 мм рт. ст., або прийом препаратів для зниження артеріального тиску.
- Збільшений обхват талії (чоловіки ≥ 102 см та жінки ≥ 88 см), за винятком чоловіків зі Східної та Південної Азії (≥ 90 см) та жінок (≥ 80 см).
- Гіперглікемія (але ще не при діабеті 2 типу) визначається пороговими значеннями для переддіабету відповідно до рівня глюкози в крові натщесерце, толерантності до глюкози при пероральному прийомі та/або рівня гемоглобіну A1c.
- Розподіл жиру в організмі можна оцінити в клінічній практиці, вимірюючи обхват талії або співвідношення обхвату талії та обхвату стегон.
- Вимірювання об'єму талії у людей з індексом маси тіла понад 35 кг/м^2

- має потенційні обмеження.

5.2 Для осіб з ожирінням ми пропонуємо зміни способу життя як терапію першої лінії для зниження рівня тригліцеридів у плазмі крові з метою зниження ризику серцево-судинних захворювань та панкреатиту. (2⊕○○○)

Технічні зауваження:

- Зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності та підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності є незначним порівняно зі зниженням рівня тригліцеридів за допомогою змін способу життя, які призводять до втрати ваги.
- Не було показано, що зміни ліпідного профілю при ожирінні, викликані зміною способу життя, зменшують ризик серцево-судинних захворювань.

5.3 У осіб з ожирінням ми рекомендуємо оцінку 10-річного ризику атеросклеротичного серцево-судинного захворювання для визначення призначення ліпідознижувальної терапії. (1⊕⊕⊕○)

Технічні зауваження:

- Розрахунок 10-річного ризику атеросклеротичного серцево-судинного захворювання можна виконати за допомогою об'єднаних когортних рівнянь.
- Підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності є прогностичним фактором серцево-судинного ризику.

5.4 У осіб з ожирінням, які проходять фармакологічну терапію для зниження маси тіла, ми пропонуємо повторну оцінку ліпідного профілю для оцінки ризику серцево-судинних захворювань та панкреатиту. (2⊕○○○)

Технічне зауваження:

- Оскільки немає даних щодо часу вимірювання ліпідів після втрати маси тіла, ми пропонуємо повторну оцінку ліпідів після втрати маси тіла на 5% та періодично після цього, а також коли маса тіла стабілізується.

5.5 У осіб з ожирінням (індекс маси тіла >40 або >35 кг/м² супутніми захворюваннями), які перенесли бариатричну хірургію, ми пропонуємо вимірювання ліпідного профілю після бариатричної операції для оцінки серцево-судинного ризику. (2⊕○○○)

Технічні зауваження:

- Малабсорбційні бариатричні хірургічні процедури (наприклад, шунтування шлунка за Ру) є більш ефективними, ніж рестриктивні процедури (наприклад, бандажування, рукавна гастректомія) у зниженні рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності.
- Як рестриктивні, так і малабсорбційні процедури знижують рівень тригліцеридів.
- Повторно оцініть ліпідний профіль через 1-3 місяці після бариатричної операції та періодично після цього, а також коли маса тіла стабілізується.

6. Захворювання щитоподібної залози

6.1 У пацієнтів з гіперліпідемією ми рекомендуємо виключити гіпотиреоз як причину гіперліпідемії перед лікуванням препаратами, що знижують рівень ліпідів. (1⊕⊕⊕⊕)

Технічне зауваження:

- Гіпотиреоз може підвищувати рівень як холестерину, так і тригліцеридів, що покращується при лікуванні.

6.2 Пацієнтам з гіпертиреозом ми рекомендуємо повторно оцінити ліпідний аналіз після досягнення еутиреозу у пацієнта. (1⊕⊕⊕⊕)

Технічне зауваження:

- Зміни рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності спостерігаються вже через 3 місяці після досягнення еутиреозу у пацієнта.

6.3 У пацієнтів з явним гіпотиреозом ми рекомендуємо не лікувати гіперліпідемію, доки пацієнт не досягне еутиреозу, щоб точніше оцінити ліпідний профіль. (2⊕○○○)

6.4 У пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом (тиреотропний гормон <10 мМО/л) із супутньою гіперліпідемією ми пропонуємо розглянути лікування тироксином як засіб зниження рівня ліпопротеїнів низької щільності. (2⊕○○○)

Технічне зауваження:

- Враховуйте вік та загальний стан здоров'я пацієнта, можливість пригнічення тиреотропного гормону та наявність у пацієнта серцево-судинних захворювань.

Коментар робочої групи: міжнародна непатентована назва лікарського засобу тироксин – левотироксин натрій.

7. Надлишок глюкокортикоїдів

7.1 У дорослих пацієнтів із синдромом Кушинга ми рекомендуємо моніторинг ліпідного профілю з метою виявлення випадків дисліпідемії. (1⊕⊕○○)

Технічне зауваження:

- Контролюйте ліпідний профіль під час постановки діагнозу та періодично згодом на розсуд лікаря.

Гіполіпідемічна терапія при синдромі Кушинга

7.2 У дорослих з персистуючим ендogenousним синдромом Кушинга ми пропонуємо терапію статинами як доповнення до зміни способу життя для зниження серцево-судинного ризику, незалежно від балу серцево-судинного ризику. (2⊕○○○)

Технічні зауваження:

- Холестерин ліпопротеїнів низької щільності має бути основною мішенню, і терапію слід розглядати, якщо рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності перевищує 70 мг/дл (1,8 ммоль/л).
- У пацієнтів, які отримують терапію мітотаном для лікування синдрому Кушинга, часто розвивається вторинна дисліпідемія внаслідок терапії.
- Гіполіпідемічна терапія може бути недоцільною для пацієнтів з обмеженою тривалістю життя, таких як ті, у кого є злоякісне новоутворення.

7.3 У дорослих з вилікованим синдромом Кушинга ми рекомендуємо використовувати такий самий підхід до оцінки серцево-судинного ризику та лікування, як і в загальній популяції. (Некласифікована заява про належну практику)

Контроль ліпідного балансу при тривалій глюкокортикоїдній терапії

7.4 У дорослих, які отримують тривалу терапію глюкокортикоїдами вище замісного рівня, ми пропонуємо оцінку та лікування ліпідів та інших факторів серцево-судинного ризику через підвищений ризик серцево-судинних захворювань. (2⊕○○○)

Технічне зауваження:

- Вплив глюкокортикоїдної терапії на ліпіди та серцево-судинний ризик буде відрізнятися залежно від дози глюкокортикоїду, тривалості лікування та основного захворювання/показань.

8. Порушення секреції гормону росту

Дефіцит гормону росту у дорослих

8.1 У дорослих з дефіцитом гормону росту ми рекомендуємо провести дослідження ліпідного профілю під час постановки діагнозу для оцінки дисліпідемії. (1⊕⊕⊕○)

8.2 У дорослих з дефіцитом гормону росту, пов'язаним з гіпопітуїтаризмом, ми пропонуємо оцінку та лікування ліпідів та інших факторів серцево-судинного ризику. (2⊕○○○)

Технічні зауваження:

- Холестерин ліпопротеїнів низької щільності має бути основною мішенню.
- Розгляньте можливість лікування, якщо рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності перевищує 70 мг/дл (1,8 ммоль/л).

8.3 У дорослих пацієнтів з дефіцитом гормону росту ми рекомендуємо не використовувати замісну терапію гормоном росту виключно для зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності з метою зменшення серцево-судинного ризику. (1⊕⊕⊕○)

Надлишок гормону росту (акромегалія)

8.4 У дорослих з акромегалією ми пропонуємо вимірювання звичайного ліпідного профілю до та після лікування надлишку гормону росту. (2⊕○○○)

9. Синдром полікістозних яєчників

Ліпідні порушення

9.1 Жінкам із синдромом полікістозних яєчників ми рекомендуємо провести скринінговий ліпідний аналіз натщесерце під час встановлення діагнозу для оцінки серцево-судинного ризику. (1⊕⊕⊕○)

Технічні зауваження:

- Синдром полікістозних яєчників пов'язаний з факторами ризику серцево-судинних захворювань.
- Проводьте ліпідний скринінг як до, так і періодично під час гормональної терапії.
- При синдромі полікістозних яєчників гіпертригліцеридемія є найпоширенішим порушенням ліпідного балансу.

Серцево-судинний ризик: вплив лікування синдрому полікістозних яєчників на ліпіди

9.2 Жінкам із синдромом полікістозних яєчників ми не рекомендуємо використовувати ліпідознижувальну терапію для лікування гіперандрогенії або безпліддя. (2⊕○○○)

10. Менопауза та замісна гормональна терапія

***Коментар робочої групи:** в Україні надання медичної допомоги пацієнткам з менопаузальними порушеннями надається відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді», затвердженого наказом МОЗ від 17 червня 2022 року №1039.*

10.1 Жінкам у постменопаузі ми рекомендуємо лікувати дисліпідемію статинами, а не гормональною терапією. (1⊕⊕○○)

Технічні зауваження:

- Гормональна терапія підвищує ризик серцево-судинних захворювань, зокрема венозної тромбоемболії та інсульту. Однак абсолютний ризик серцево-судинних захворювань нижчий у молодших жінок у постменопаузі порівняно зі старшими.
- Гормональна терапія описується як естроген ± прогестерон/прогестин.

10.2 Жінкам у постменопаузі, які отримують гормональну терапію та мають інші фактори ризику серцево-судинних захворювань, ми рекомендуємо терапію статинами для зниження серцево-судинного ризику. (1⊕⊕⊕⊕)

Технічні зауваження:

- Гормональна терапія підвищує ризик серцево-судинних захворювань, зокрема венозної тромбоемболії та інсульту. Однак абсолютний ризик серцево-судинних захворювань нижчий у молодших жінок у постменопаузі порівняно зі старшими.
- Гормональна терапія описується як естроген ± прогестерон/прогестин.
- Менопауза може бути пов'язана зі збільшенням рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності та зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності.
- Фактори ризику можуть бути традиційними факторами ризику або факторами, що підвищують ризик.

10.3 Жінкам, які вступають у менопаузу рано (<40–45 років), ми рекомендуємо оцінку та лікування дисліпідемій та інших факторів серцево-судинного ризику. (1⊕⊕⊕○)

Технічні зауваження:

- Рання менопауза підвищує ризик серцево-судинних захворювань.
- Ризик атеросклеротичних серцево-судинних захворювань слід розраховувати та контролювати після менопаузи.

11. Гіпогонадізм, замісна терапія тестостероном та зловживання ним

11.1 Пацієнтам з низьким рівнем тестостерону ми пропонуємо терапію тестостероном за симптоматичними показаннями, а не як підхід до покращення дисліпідемії або ризику серцево-судинних захворювань. (2⊕⊕○○)

11.2 Пацієнтам з низьким рівнем ліпопротеїнів високої щільності (<30 мг/дл [0,8 ммоль/л]), особливо за відсутності гіпертригліцеридемії, ми рекомендуємо клінічне або біохімічне дослідження зловживання анаболічними стероїдами. (Некласифікована заява про належну практику)

Технічне зауваження:

- Супрафізіологічні дози андрогенів знижують рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності.

12. Гендерно-підтверджувальна гормональна терапія

12.1 Для трансгендерних жінок та трансгендерних чоловіків, які приймали або приймають гендерно-підтримувальну гормональну терапію, ми рекомендуємо оцінювати серцево-судинний ризик відповідно до рекомендацій для нетрансгендерних дорослих. (Некласифікована заява про належну практику)

Технічне зауваження:

- Немає даних, які б керували вибором гендерного маркера в калькуляторах ризику для осіб, які проходять гендерно-підтримувальну гормональну терапію.

Список літератури

2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

1. 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;41:111–88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
2. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
3. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>
4. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023; 388:1353–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
5. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;383:711–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004215>
6. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in Familial Chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 2019;381:531–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715944>
7. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, Fichtenbaum CJ, Umbleja T, Aberg JA, et al. Pitavastatin to prevent cardiovascular disease in HIV infection. *N Engl J Med* 2023; 389:687–99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304146>
8. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of highdose 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22258>
9. Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, Mahmood SS, Drobni ZD, Gilman HK, et al. Atorvastatin for anthracycline-associated cardiac dysfunction: the STOP-CA randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:528–36. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.11887>
10. Laffin LJ, Bruemmer D, Garcia M, Brennan DM, McErlean E, Jacoby DS, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.013>
11. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt EB, Smith P, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2021;143:528–39. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209>

12. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
13. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
14. Prospective Studies Collaboration; Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61778-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61778-4)
15. Mendieta G, Pocock S, Mass V, Moreno A, Owen R, Garcia-Lunar I, et al. Determinants of progression and regression of subclinical atherosclerosis over 6 years. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:2069–83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.814>
16. Oyama K, Giugliano RP, Tang M, Bonaca MP, Saver JL, Murphy SA, 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab604>
17. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42:3227–337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
18. van Trier TJ, Snarterse M, Boekholdt SM, Scholte Op Reimer WJM, Hageman SHJ, Visseren FLJ, 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. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad318>
19. Fernandez-Friera L, Garcia-Alvarez A, Oliva B, Garcia-Lunar I, Garcia I, Moreno-Arciniegas A, 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. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeae044>
20. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4242>.
21. Dzaye O, Razavi AC, Michos ED, Mortensen MB, Dardari ZA, Nasir K, et al. Coronary artery calcium scores indicating secondary prevention level risk: findings from the CAC consortium and FOURIER trial. *Atherosclerosis* 2022;347:70–6. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.02.006>.
22. Budoff MJ, Young R, Burke G, Jeffrey Carr J, Detrano RC, Folsom AR, 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy217>

23. Mehta A, Pandey A, Ayers CR, Khera A, Sperling LS, Szklo MS, *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. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.010153>
24. Peng AW, Dardari ZA, Blumenthal RS, Dzaye O, Obisesan OH, Iftekhhar Uddin SM, *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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050545>
25. Peng AW, Mirbolouk M, Orimoloye OA, Osei AD, Dardari Z, Dzaye O, *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. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.02.005>
26. Valenti V, Ó Hartaigh B, Heo R, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, *et al.* A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium: a pro-spective follow-up of 9,715 individuals. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:900–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.01.025>
27. Hageman SHJ, Petitjaen C, Pennells L, Kaptoge S, Pajouheshnia R, Tillmann T, *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. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad187>
28. Fuchs A, Kuhl JT, Sigvardsen PE, Afzal S, Knudsen AD, Moller MB, *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. <https://doi.org/10.7326/M22-3027>
29. Lee SE, Chang HJ, Sung JM, Park HB, Heo R, Rizvi A, *et al.* Effects of statins on coronary atherosclerotic plaques: the PARADIGM study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11: 1475–84. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.04.015>
30. van Rosendaal AR, van den Hoogen IJ, Gianni U, Ma X, Tantawy SW, Bax AM, *et al.* Association of statin treatment with progression of coronary atherosclerotic plaque composition. *JAMA Cardiol* 2021;6:1257–66. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3055>
31. Marx N, Federici M, Schütt K, Muller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, *et al.* 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;44:4043–140. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260>
33. Mortensen MB, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Statin eligibility for primary prevention of cardiovascular disease according to 2021 European Prevention Guidelines compared with other international guidelines. *JAMA Cardiol* 2022;7: 836–43. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.1876>
34. Domanski MJ, Wu CO, Tian X, Hasan AA, Ma X, Huang Y, *et al.* Association of incident cardiovascular disease with time course and cumulative exposure to multiple risk factors. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1151–61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.01.024>
35. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, Packard CJ, Graham I, Kaptoge S, *et al.* Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure

- with lifetime risk of cardiovascular dis-ease. *JAMA* 2019;322:1381–91. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14120>
36. Fuster V, Garcia-Alvarez A, Devesa A, Mass V, Owen R, Quesada A, *et al.* Influence of subclinical atherosclerosis burden and progression on mortality. *J Am Coll Cardiol* 2024; 84:1391–403. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.06.045>
37. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, Ellinor PT, Ng K, Kathiresan S, *et al.* Lp(a) (lipoprotein[a]) concentrations and incident atherosclerotic cardiovascular disease: new in-sights from a large national biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41:465–74. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315291>
38. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration; Fulcher J, O’Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, *et al.* Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–405. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4)
39. Cholesterol Treatment Trialists Collaborators; Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581–90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)
40. Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, Banach M, Corsini A. Bempedoic acid: for whom and when. *Curr Atheroscler Rep* 2022;24:791–801. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01054-2>
41. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, *et al.* Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016;7:13457. <https://doi.org/10.1038/ncomms13457>
42. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, *et al.* Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;380: 1022–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>
43. Bays HE, Baum SJ, Brinton EA, Plutzky J, Hanselman JC, Teng R, *et al.* Effect of bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination vs ezetimibe or placebo on low-density lipoprotein cholesterol in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia not treated with statins. *Am J Prev Cardiol* 2021;8:100278. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100278>
44. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, *et al.* Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:593–603. <https://doi.org/10.1177/2047487319864671>
45. Ray KK, Nicholls SJ, Li N, Louie MJ, Brennan D, Lincoff AM, *et al.* Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR outcomes randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:19–28. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00316-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00316-9)
46. Ference BA, Ray KK, Catapano AL, Ference TB, Burgess S, Neff DR, *et al.* Mendelian randomization study of ACLY and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380: 1033–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806747>

47. Lincoff AM, Ray KK, Sasiela WJ, Haddad T, Nicholls SJ, Li N, *et al.* Comparative cardio-vascular benefits of bempedoic acid and statin drugs. *J Am Coll Cardiol* 2024;84:152–62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.04.048>
48. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, *et al.* Two phase 3 trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382:1507–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>
49. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, *et al.* 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus statement on homozygous familial hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J* 2023;44: 2277–91. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197>
50. Gaudet D, Greber-Platzer S, Reeskamp LF, Iannuzzo G, Rosenson RS, Saheb S, *et al.* Evinacumab in homozygous familial hypercholesterolaemia: long-term safety and efficacy. *Eur Heart J* 2024;45:2422–34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae325>
51. Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S, Reijman MD, Brinton EA, Charng MJ, *et al.* Evinacumab for pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2024;149:343–51. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065529>
52. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, Katayama Y, *et al.* Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75): a randomized, controlled trial. *Circulation* 2019;140: 992–1003. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415>
53. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, *et al.* Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1580–90. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3608>
54. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, *et al.* Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;9: 758–69. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.08.006>
55. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, *et al.* Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR wisdom randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1780–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.16585>
56. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, *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;292:1307–16. <https://doi.org/10.1001/jama.292.11.1307>
57. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, *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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.077>

58. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, *et al.* 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;44: 3720–826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
59. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, *et al.* 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024; 45:3415–537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
60. Rossello X, Bueno H, Pocock SJ, Van de Werf F, Danchin N, Annemans L, *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. <https://doi.org/10.1002/clc.23116>
61. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu505>
62. Steen DL, Khan I, Andrade K, Koumas A, Giugliano RP. 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. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022198>
63. Schubert J, Lindahl B, Melhus H, Renlund H, Leosdottir M, Yari A, *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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1011>
64. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Z, Ryden L, *et al.* Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis* 2019;285: 135–46. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014>
65. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovass P, Bray S, Kiru G, *et al.* EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1279–89. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>
66. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, *et al.* Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
67. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Matter CM, *et al.* Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2452–62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>
68. Leucker TM, Blaha MJ, Jones SR, Vavuranakis MA, Williams MS, Lai H, *et al.* Effect of evolocumab on atherogenic lipoproteins during the peri and early postinfarction period: a placebo-controlled, randomized trial. *Circulation* 2020;142:419–21. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046320>

69. Makhmudova U, Samadifar B, Maloku A, Haxhikadrija P, Geiling JA, Romer R, *et al.* Intensive lipid-lowering therapy for early achievement of guideline-recommended LDL-cholesterol levels in patients with ST-elevation myocardial infarction (“Jena auf Ziel”). *Clin Res Cardiol* 2023;112:1212–9. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02147-3>
70. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Puri R, *et al.* Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:1308–21. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.002>
71. Raber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Haner JD, Lonborg J, *et al.* Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: the PACMAN-AMI randomized clinical trial. *JAMA* 2022; 327:1771–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5218>
72. Schwartz GG, Gabriel Steg P, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, *et al.* Clinical efficacy and safety of alirocumab after acute coronary syndrome according to achieved level of low-density lipoprotein cholesterol: a propensity score-matched analysis of the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Circulation* 2021;143:1109–22. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049447>
73. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, *et al.* 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;390:1962–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0)
74. Schwartz GG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Bujas-Bobanovic M, Diaz R, *et al.* Transiently achieved very low LDL-cholesterol levels by statin and alirocumab after acute coronary syndrome are associated with cardiovascular risk reduction: the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J* 2023;44:1408–17. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad144>
75. Schubert J, Leosdottir M, Lindahl B, Westerbergh J, Melhus H, Modica A, *et al.* Intensive early and sustained lowering of non-high-density lipoprotein cholesterol after myocardial infarction and prognosis: the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J* 2024;45: 4204–15. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae576>
76. Leosdottir M, Hagstrom E, Hadziosmanovic N, Norhammar A, Lindahl B, Hambræus K, *et al.* Temporal trends in cardiovascular risk factors, lifestyle and secondary preventive medication for patients with myocardial infarction attending cardiac rehabilitation in Sweden 2006–2019: a registry-based cohort study. *BMJ Open* 2023;13:e069770. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-069770>
77. Allahyari A, Jernberg T, Hagstrom E, Leosdottir M, Lundman P, Ueda P. Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation study. *Eur Heart J* 2020;41:3900–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa034>
78. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, *et al.* Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society Consensus Statement. *Eur Heart J* 2022;43: 3925–46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
79. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J* 2019;40:2760–70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy902>

80. Bjornson E, Adiels M, Taskinen MR, Burgess S, Chapman MJ, Packard CJ, *et al.* Lipoprotein(a) is markedly more atherogenic than LDL: an apolipoprotein B-based genetic analysis. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:385–95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.039>
81. Marston NA, Melloni GEM, Murphy SA, Morze J, Kamanu FK, Ellinor PT, *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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.836>
82. Welsh P, Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, Ho FK, Ferguson LD, *et al.* Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: prediction, attributable risk fraction, and estimating benefits from novel interventions. *Eur J Prev Cardiol* 2022;28:1991–2000. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa063>
83. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Lancet* 2024; 404:1255–64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01308-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01308-4)
84. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1146–56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.023>
85. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated lipoprotein(a) and risk of ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:54–66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.524>
86. Mehta A, Vasquez N, Ayers CR, Patel J, Hooda A, Khera A, *et al.* Independent association of lipoprotein(a) and coronary artery calcification with atherosclerotic cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:757–68. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.058>
87. Hedegaard BS, Bork CS, Kaltoft M, Klausen IC, Schmidt EB, Kamstrup PR, *et al.* Equivalent impact of elevated lipoprotein(a) and familial hypercholesterolemia in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2022;80: 1998–2010. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.09.021>
88. Thomas PE, Vedel-Krogh S, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) is linked to atherothrombosis and aortic valve stenosis independent of C-reactive protein. *Eur Heart J* 2023;44:1449–60. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad055>
89. Thomas PE, Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and risks of peripheral artery disease, abdominal aortic aneurysm, and major adverse limb events. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:2265–76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.009>
90. Kraaijenhof JM, Nurmohamed NS, Nordestgaard AT, Reeskamp LF, Stroes ESG, G Kees Hovingh, *et al.* Low-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and lipoprotein(a) universal one-time screening in primary prevention: the EPIC-Norfolk study. *Eur Heart J* 2025. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf209>
91. Simony SB, Mortensen MB, Langsted A, Afzal S, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Sex differences of lipoprotein(a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: the Copenhagen general population study. *Atherosclerosis* 2022;355:76–82. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.1023>
92. de Boer LM, Oorthuys AOJ, Wiegman A, Langendam MW, Kroon J, Spijker R, *et al.* Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:779–92. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab171>

93. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, *et al.* Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet* 2018;392:1311–20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31652-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31652-0)
94. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, *et al.* Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2020;382:244–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905239>
95. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, Lopez JAG, Lepor NE, Baum SJ, *et al.* Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2022; 387:1855–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211023>
96. Nissen SE, Wolski K, Balog C, Swerdlow DI, Scrimgeour AC, Rambaran C, *et al.* Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein(a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) levels. *JAMA* 2022;327:1679–87. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5050>
97. Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, Wolski K, Ma X, Lim S, *et al.* Lepodisiran, an extended-duration short interfering RNA targeting lipoprotein(a): a randomized dose-ascending clinical trial. *JAMA* 2023;330:2075–83. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.21835>
98. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, Urva S, Suico J, Berg PH, *et al.* Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein(a) formation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:1042–53. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.16503>
99. Nicholls SJ, Ni W, Rhodes GM, Nissen SE, Navar AM, Michael LF, *et al.* Oral muvalaplin for lowering of lipoprotein(a): a randomized clinical trial. *JAMA* 2025;333:222–31. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.24017>
100. Nissen SE, Wang Q, Nicholls SJ, Navar AM, Ray KK, Schwartz GG, *et al.* Zerlasiran-a small-interfering RNA targeting lipoprotein(a): a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2024;332:1992–2002. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.21957>
101. Berman AN, Biery DW, Besser SA, Singh A, Shiyovich A, Weber BN, *et al.* Lipoprotein(a) and major adverse cardiovascular events in patients with or without baseline atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:873–86. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.12.031>
102. Wadstrom BN, Pedersen KM, Wulff AB, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol, plasma triglycerides, and cardiovascular and non-cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2023;44:1432–45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac822>
103. Balling M, Afzal S, Davey Smith G, Varbo A, Langsted A, Kamstrup PR, *et al.* Elevated LDL triglycerides and atherosclerotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:136–52. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.019> ESC Guidelines 19 Downloaded from <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehaf190/8234482> by guest on 29 August 2025
104. Raposeiras-Roubin S, Rossello X, Oliva B, Fernandez-Friera L, Mendiguren JM, Andres V, *et al.* Triglycerides and residual atherosclerotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2021;77: 3031–41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.059>

105. Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD009580. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009580.pub2>
106. Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, *et al.* Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>
107. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, *et al.* Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67667-2)
108. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, *et al.* Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1780–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60698-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60698-X)
109. Pradhan AD, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, *et al.* Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2022;387:1923–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>
110. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann M, *et al.* 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J* 2024;45:3538–700. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae179>
111. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, *et al.* Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
112. Olshansky B, Chung MK, Budoff MJ, Philip S, Jiao L, Doyle RT Jr, *et al.* Mineral oil: safety and use as placebo in REDUCE-IT and other clinical studies. *Eur Heart J Suppl* 2020; 22(Suppl J):J34–48. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa117>
113. Ridker PM, Rifai N, MacFadyen J, Glynn RJ, Jiao L, Steg PG, *et al.* Effects of randomized treatment with icosapent ethyl and a mineral oil comparator on interleukin-1beta, interleukin-6, C-reactive protein, oxidized low-density lipoprotein cholesterol, homocysteine, lipoprotein(a), and lipoprotein-associated phospholipase A2: a REDUCE-IT biomarker substudy. *Circulation* 2022;146:372–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059410>
114. U.S. Food & Drug Administration. *Search Orphan Drug Designations and Approvals*. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=480815> (22 October 2024, date last accessed).
115. Sherratt SCR, Libby P, Dawoud H, Bhatt DL, Mason RP. Eicosapentaenoic acid improves endothelial nitric oxide bioavailability via changes in protein expression during inflammation. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e034076. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.034076>
116. Sherratt SCR, Libby P, Bhatt DL, Mason RP. A biological rationale for the disparate effects of omega-3 fatty acids on cardiovascular disease outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2022;182:102450. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2022.102450>

117. Alexander VJ, Karwowska-Prokopczuk E, Prohaska TA, Li L, Geary RS, Gouni-Berthold I, *et al.* Volanesorsen to prevent acute pancreatitis in hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2024;390:476–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2306575>
118. Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, Alexander VJ, Zimmerman A, Moura FA, *et al.* Olezarsen for hypertriglyceridemia in patients at high cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2024;390:1770–80. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2402309>
119. Stroes ESG, Alexander VJ, Karwowska-Prokopczuk E, Hegele RA, Arca M, Ballantyne CM, *et al.* Olezarsen, acute pancreatitis, and Familial Chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 2024;390:1781–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2400201>
120. Watts GF, Rosenson RS, Hegele RA, Goldberg IJ, Gallo A, Mertens A, *et al.* Plozasiran for managing persistent chylomicronemia and pancreatitis risk. *N Engl J Med* 2025;392: 127–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409368>
121. Ballantyne CM, Vasas S, Azizad M, Clifton P, Rosenson RS, Chang T, *et al.* Plozasiran, an RNA interference agent targeting APOC3, for mixed hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2024;391:899–912. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404143>
122. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, *et al.* Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV: systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2018;138:1100–12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369>
123. Ntsekhe M, Baker JV. Cardiovascular disease among persons living with HIV: new in-sights into pathogenesis and clinical manifestations in a global context. *Circulation* 2023; 147:83–100. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.057443>
124. Triant VA, Perez J, Regan S, Massaro JM, Meigs JB, Grinspoon SK, *et al.* Cardiovascular risk prediction functions underestimate risk in HIV infection. *Circulation* 2018;137: 2203–14. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028975>
125. Kentoffio K, Temu TM, Shakil SS, Zanni MV, Longenecker CT. Cardiovascular disease risk in women living with HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2022;17:270–8. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000756>
126. University of Liverpool. *HIV Drug Interactions*. <https://www.hiv-druginteractions.org/> (27 July 2024, date last accessed).
127. Negro E, Molto J, Puig J, Cinquegrana D, Bonjoch A, Perez-Alvarez N, *et al.* Ezetimibe, a promising lipid-lowering agent for the treatment of dyslipidaemia in HIV-infected patients with poor response to statins. *AIDS* 2006;20:2159–64. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000247573.95880.db>
128. Chow D, Chen H, Glesby MJ, Busti A, Souza S, Andersen J, *et al.* Short-term ezetimibe is well tolerated and effective in combination with statin therapy to treat elevated LDL cholesterol in HIV-infected patients. *AIDS* 2009;23:2133–41. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833068e3>
129. Saeedi R, Johns K, Frohlich J, Bennett MT, Bondy G. Lipid lowering efficacy and safety of ezetimibe combined with rosuvastatin compared with titrating rosuvastatin mono-therapy in HIV-positive patients. *Lipids Health Dis* 2015;14:57. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0054-x>

130. Boccara F, Kumar PN, Caramelli B, Calmy A, Lopez JAG, Bray S, *et al.* Evolocumab in HIV-infected patients with dyslipidemia: primary results of the randomized, double-blind BEIJERINCK study. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2570–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.025>
131. Hequet O, Le QH, Moullet I, Pauli E, Salles G, Espinouse D, *et al.* Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol* 2004;22: 1864–71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.06.033>
132. Nabati M, Janbabai G, Esmailian J, Yazdani J. 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. <https://doi.org/10.1177/1074248418821721>
133. Hundley WG, D’Agostino R Jr, Crotts T, Craver K, Hackney MH, Jordan JH, *et al.* Statins and left ventricular ejection fraction following doxorubicin treatment. *NEJM Evid* 2022;1:10. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200097>
134. Thavendiranathan P, Houbois C, Marwick TH, Kei T, Saha S, Runeckles K, *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. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvad031>
135. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, *et al.* 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229–361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
136. D’Amario D, Laborante R, Bianchini E, Galli M, Ciliberti G, Mennuni M, *et al.* Statins as preventive therapy for anthracycline cardiotoxicity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2023;391:131219. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131219>
137. Felix N, Nogueira PC, Silva IM, Costa TA, Campello CA, Stecca C, *et al.* Cardio-protective effects of statins in patients undergoing anthracycline-based chemotherapy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med* 2024;126:43–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.04.007>
138. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Duchateau GS, Meijer L, Zock PL, *et al.* Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *J Nutr* 2009;139:271–84. <https://doi.org/10.3945/jn.108.095125>
139. 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*. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2022/860/oj> (17 August 2024, date last accessed).

Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2020

Повний список літературних джерел цього документу знаходиться за посиланням: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa674>