

Гиполипидемическая терапия в особых ситуациях

Ватутин Николай Тихонович^{1,2}, Тарадин Геннадий Геннадьевич^{1,2},
Ракитская Ирина Валериевна¹, Харченко Анастасия Владимировна¹,
Стегина Кристина Вадимовна¹, Гасендич Екатерина
Сергеевна¹, Могилевская Кристина Элмурадовна¹

¹ ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени
М. Горького»

² ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака»

*Корреспонденция, касающаяся этой статьи, должна быть адресована Ватутину Н.Т.,
ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», адрес: 283003,
город Донецк, пр. Ильича, 16, e-mail: kafedra_vatutin@mail.ru*

Обзор посвящен вопросам применения гиполипидемических препаратов у отдельных категорий больных, а именно у пациентов с острым коронарным синдромом, инсультом, хронической сердечной недостаточностью, клапанной болезнью сердца, атеросклерозом центральных и периферических артерий, хронической болезнью почек, а также лиц, которым предстоит чрескожное коронарное вмешательство. Отмечается, что всем пациентам с острым коронарным синдромом без каких-либо противопоказаний или непереносимости рекомендуется начинать (или продолжать) терапию статинами в высоких дозах как можно раньше, независимо от начальных значений холестерина липопротеинов низкой плотности. Если целевой уровень липопротеинов низкой плотности не достигнут через 4-6 нед применения максимально переносимой дозы статинов, рекомендуется комбинация с эзетимибом, а при недостаточной эффективности этой комбинации – добавление ингибитора пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9. Стратегия короткого предварительного лечения либо нагрузки (в случае предшествующей терапии) высокими дозами статинов должна рассматриваться при плановом чрескожном коронарном вмешательстве или остром коронарном синдроме без элевации сегмента ST. Использование статинов с целью снижения уровня холестерина не показано пациентам с сердечной недостаточностью при отсутствии других показаний. Гиполипидемическая терапия при атеросклеротическом поражении сонных артерий заметно снижает риск инсульта. Рекомендации по лечению дислипидемий у пациентов, перенесших трансплантацию органов, сопоставимы с теми, которые используются для пациентов с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, хотя необходимо уделять больше внимания причинам липидных нарушений и возможным побочным эффектам, связанным с лекарственными взаимодействиями.

Ключевые слова: дислипидемия, гиполипидемическая терапия, острый коронарный синдром, инсульт, сердечная недостаточность, клапанная болезнь сердца, атеросклеротическое поражение периферических артерий

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), основными из которых являются поражения атеросклеротического генеза, ответственны за более чем 4 млн смертельных случаев в Европе ежегодно (Mach et al., 2020). Дислипидемия признана самостоятельным фактором риска развития заболеваний коронарных артерий и периферических сосудов, связанных с атеросклерозом, и является мишенью разнообразных воздействий, в том числе медикаментозных,

направленных на уменьшение риска возникновения и прогрессирования ССЗ (Helkin et al., 2016). За последнее столетие связь между дислипидемией и атеросклерозом активно изучается, поскольку распространенность атеросклероза, ССЗ и их осложнений в промышленно развитых странах стала увеличиваться (Helkin, 2016). Итогом проведенных исследований стало создание нескольких групп гиполипидемических препаратов: статины, фибраты, ингибиторы абсорбции холестерина (эзетимиб), ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/

кексин типа 9, секвестранты желчных кислот, а также ломитапид и мипомерсен (Ватутин и др., 2020). Общая тактика гиполипидемической терапии регламентируется клиническими рекомендациями, основанными на данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), однако в некоторых ситуациях её следует подкорректировать с учетом особенностей сопутствующих заболеваний. В настоящей статье представлены подходы к гиполипидемической терапии, регламентированные последними клиническими рекомендациями ESC/EAS по лечению дислипидемии от 2019 года, у пациентов особых клинических групп. Тактика ведения таких пациентов имеет свои особенности и представляет определенные трудности в клинической практике. В частности, это касается больных с острым коронарным синдромом (ОКС), инсультом, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), клапанной болезнью сердца, атеросклерозом центральных и периферических артерий, хронической болезнью почек (ХБП), а также лиц, которым предстоит чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

В обзоре представлены данные, касающиеся подходов к гиполипидемической терапии у категорий больных, имеющих различные сердечно-сосудистые и сопутствующие заболевания. Целью данного обзора является анализ применения гиполипидемических препаратов у пациентов с острым коронарным синдромом, инсультом, хронической сердечной недостаточностью, клапанной болезнью сердца, атеросклерозом центральных и периферических артерий, хронической болезнью почек, а также лиц, которым предстоит чрескожное коронарное вмешательство.

Методология

При работе с источниками использовались поисковые запросы в базе данных Scopus и Web of Science. В обзор были включены в основном статьи, опубликованные на английском языке; поиск был ограничен периодом с 2001 по 2020 год; дата начала соответствует времени, когда стали появляться исследования по гиполипидемической терапии. В центре внимания были статьи, опубликованные в научных журналах, прошедшие процедуру рецензирования.

Результаты и их обсуждение

Гиполипидемическая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом

В связи с тем, что у пациентов, недавно перенесших ОКС, повышен риск развития повторных сер-

дечно-сосудистых событий, лечение дислипидемии должно проводиться в контексте комплексной стратегии снижения сердечно-сосудистого риска, включающей изменение образа жизни, воздействие на факторы риска, использование кардиопротективных лекарственных препаратов и оптимальной гиполипидемической терапии (Kureshi, et al., 2016).

Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) имеет тенденцию к снижению в течение первых дней ОКС, поэтому профиль липидов должен быть получен сразу же после поступления больного в стационар в связи с ОКС. Гиполипидемическую терапию следует начинать как можно раньше, чтобы повысить приверженность пациента к лечению после выписки. Уровни липидов после ОКС следует оценивать спустя 4-6 нед, чтобы определить, были ли достигнуты цели лечения и насколько оно безопасно (Szummer et al., 2017).

Статины

Данные РКИ и мета-анализов показывают, что раннее использование терапии статинами в высоких дозах при ОКС связано с быстрым и устойчивым благоприятным клиническим эффектом (Navarese et al., 2014; Schwartz et al., 2017). Поэтому высокоинтенсивная терапия статинами должна быть начата при отсутствии противопоказаний всем пациентам с ОКС, ранее не принимавшим статины, независимо от начальных значений ХС-ЛПНП. Цель лечения – добиться снижения уровня ХС-ЛПНП на 50% от исходного значения, целевой уровень ХС-ЛПНП < 1,4 ммоль/л. У пациентов с рецидивами коронарных событий в течение 2 лет на фоне приема максимально переносимой дозы статинов, целевым значением ХС-ЛПНП является <1,0 ммоль/л. Доза статина должна быть увеличена у пациентов, на момент развития ОКС уже получающих лечение низкими или средними дозами, за исключением случаев имеющейся в анамнезе непереносимости высоких доз статинов. Использование низких доз статинов следует рассматривать у пациентов с повышенным риском побочных эффектов при применении статинов в высоких дозах: пожилых, пациентов с почечной или печеночной недостаточностью или в случаях потенциального риска лекарственного взаимодействия с другими принимаемыми препаратами (Mach et al., 2020) (Табл. 1).

У пациентов с ОКС с запланированным инвазивным лечением следует рассматривать возмож-

Таблица 1

Рекомендации по гиплипидемической терапии у пациентов очень высокого риска с ОКС и у больных, которым планируется выполнение ЧКВ (Mach, F. et al., 2020)

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Всем пациентам с ОКС без каких-либо противопоказаний или непереносимости в анамнезе рекомендуется начинать или продолжать терапию статинами в высоких дозах как можно раньше, независимо от начальных значений ХС-ЛПНП.	I	A
Уровни липидов следует повторно оценить через 4-6 недель после ОКС, чтобы определить, достигнуты ли их снижение на >50% от исходного уровня и целевой уровень ХС-ЛПНП <1,4 ммоль/л. Одновременно необходимо оценить безопасность лечения и соответствующим образом провести коррекцию дозы статинов.	IIa	C
Если целевой уровень ХС-ЛПНП не достигнут через 4-6 недель применения максимально переносимой дозы статинов, рекомендуется их комбинированное применение с эзетимибом.	I	B
Если целевой уровень ХС-ЛПНП не достигнут через 4-6 недель, несмотря на максимально переносимую терапию статинами и эзетимибом, рекомендуется добавление ингибитора PCSK9.	I	B
У пациентов с подтвержденной непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению, следует рассмотреть возможность терапии эзетимибом.	IIa	C
Пациентам с ОКС, у которых не был достигнут целевой уровень ХС-ЛПНП несмотря на прием максимально переносимых доз статинов и эзетимиба до развития коронарного события, рекомендуется добавление ингибитора PCSK9 как можно раньше (при возможности – во время госпитализации по поводу ОКС).	IIa	C
Стратегия короткого предварительного лечения либо нагрузки (на фоне предшествующей терапии) высокими дозами статинов должна рассматриваться при проведении ЧКВ при ОКС.	IIa	B

Примечание. ОКС – острый коронарный синдром; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; PCSK9 – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

ность предварительного приема высоких доз статинов (или нагрузочной дозы для пациентов, уже получающих статин) (Berwanger et al., 2018).

Эзетимиб

В ряде исследований было показано, что добавление эзетимиба к терапии статинами обеспечило дополнительный положительный эффект у пациентов с ОКС – общее число сердечно-сосудистых событий, инсультов и повторных госпитализаций снизилось в среднем на 9% (Murphy et al., 2016; Nagiwarra et al., 2017; Kato et al., 2017). Наиболее выраженным был положительный эффект у пациентов с повышенным атеротромботическим риском (Bohula et al., 2017).

Ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9

В двух крупных РКИ (FOURIER и ODYSSEY) показано, что добавление ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (ингибиторов PCSK9) к терапии статинами заметно улучшает как непосредственные, так и отдаленные

результаты лечения больных с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС) (Sabatine et al., 2018; Giugliano et al., 2017; Schwartz et al., 2018). При этом отмечалась хорошая переносимость таких препаратов группы, как эволокумаб и алирокумаб: не выявлены серьезные побочные эффекты или проблемы безопасности при их использовании. Однако оптимальное время начала ингибирования PCSK9 после ОКС и его влияние на клинические исходы еще предстоит определить. Основываясь на имеющихся данных, рекомендуется начинать лечение ингибиторами PCSK9 у пациентов с ОКС, которые не достигли целевых значений ХС-ЛПНП после 4-6 нед. терапии максимально переносимыми дозами статинов и эзетимиба (Koskinas et al., 2018; Giugliano et al., 2017; Schwartz et al., 2018). Пациентам с ОКС, у которых не был достигнут целевой уровень ХС-ЛПНП, несмотря на прием максимально переносимых доз статинов и эзетимиба до развития коронарного события, рекомендуется добавление ингибитора PCSK9 как можно раньше (при возможности во время госпитализации по поводу ОКС) (Koskinas et al., 2018; Giugliano et al., 2017; Schwartz et al., 2018).

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Несмотря на сообщения о пользе пероральных добавок с высокоочищенными омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), проведенный мета-анализ доступных РКИ не показал снижения смертности, повторного ИМ или крупных сосудистых катастроф при их использовании (Aung et al., 2018). Следовательно, не рекомендуется рутинное лечение ОКС с помощью омега-3 ПНЖК.

Гиполипидемическая терапия у пациентов, которым планируется чрескожное коронарное вмешательство

Изначальное лечение статинами в высоких дозах или их высокая нагрузочная доза перед плановым или ургентным ЧКВ снижает риск смерти, ИМ или повторной реваскуляризации ранее оперированной коронарной артерии почти на 50% (Patti et al., 2011). Следует рассмотреть стратегию короткого предварительного лечения либо нагрузки высокими дозами статинов (на фоне предшествующей терапии) при плановом ЧКВ или ОКС без элевации сегмента ST.

Кроме того, предварительное лечение статинами снижает риск контраст-индуцированного острого повреждения почек после коронарной ангиографии или ЧКВ (Kim et al., 2010).

Гиполипидемическая терапия при инсульте

Инсульт имеет гетерогенную этиологию, включая тромбоэмболические события кардиального происхождения (часто связанную с фибрилляцией предсердий, эмболический инсульт неустановленного источника), атеросклеротическое и тромбоэмболические поражения сонной артерии и проксимального отдела аорты, ССЗ мелких сосудов и внутримозговое кровоизлияние, включая внутримозговое и субарахноидальное. Доказана роль дислипидемии в патогенезе ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак (ТИА), в то время как её связь с другими типами инсульта остается неопределенной (Mach, F. et al., 2020).

После ишемического инсульта или ТИА пациенты подвержены риску не только повторных cerebrovascularных событий, но и других главных сердечно-сосудистых катастроф, включая ИМ. Вторичная профилактика статинами снижает риск рецидивов инсульта (риск снижается на 12% при сниже-

нии ХС-ЛПНП на 1 ммоль/л), ИМ и смерти, обусловленной сосудистым поражением (Amarengo & Labreuche, 2009). Лечение статинами, предшествующее развитию ТИА, связано со снижением риска повторных ранних инсультов у пациентов со стенозом сонной артерии, что подтверждает целесообразность их назначения после инсульта как можно раньше (Flint et al., 2017). Терапия статинами может привести к небольшому увеличению риска геморрагического инсульта, но доказательства этой взаимосвязи пока сомнительны (Baigent et al., 2010).

Для пациентов с уровнями ХС-ЛПНП, не достигающими значений целевых, несмотря на агрессивное лечение статинами, необходимо рассмотреть возможность назначения ингибиторов PCSK9 (Bohula et al., 2015; Ntaios & Milionis, 2019).

Гиполипидемическая терапия при сердечной недостаточности

Гиполипидемическая терапия с применением статинов уменьшает частоту развития СН у пациентов с ИБС (стабильной ИБС или ОКС в анамнезе), ранее не имевших проявлений нарушения кровообращения. Два крупных РКИ (в основном включающих пациентов с систолической СН) (Kjekshus et al., 2007; Tavazzi et al., 2008), а также мета-анализ 24-х РКИ не показали положительного влияния лечения статинами на смертность от ССЗ или инсульта (Al-Gobari et al., 2017). По результатам объединенного анализа исследований CORONA и GISSI-HF было отмечено снижение количества госпитализаций по поводу СН и небольшое уменьшение частоты ИМ (Feinstein et al., 2015). На основании этих данных не рекомендуется рутинное назначение статинов пациентам с СН при отсутствии прочих показаний к их применению (например, ИБС) (Табл. 2) (Mach et al., 2020). Поскольку нет доказательств о каком-либо негативном эффекте у больных, принимающих статины после возникновения СН, нет необходимости прерывать их приём больными, уже находящимися на статинотерапии.

Нет доказательств благоприятного эффекта со стороны ингибиторов PCSK9 у пациентов с хронической СН (Bayes-Genis et al., 2017).

Применение омега-3 ПНЖК может принести небольшую пользу пациентам с хронической СН, о чем свидетельствует значительное снижение относительного риска смертности (на 9%) в РКИ GISSI-HF (Tavazzi et al., 2008).

Таблица №2

Рекомендации по применению гиполипидемической терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью или клапанной болезнью сердца.

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Инициация гиполипидемической терапии пациентам с сердечной недостаточностью не показана, если нет других показаний для такого лечения.	III	A
Инициация гиполипидемической терапии пациентам со стенозом аортального клапана, без сопутствующей ИБС, для замедления прогрессирования стеноза не рекомендована, если нет других показаний для ее назначения.	III	A

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Гиполипидемическая терапия у больных с клапанной болезнью сердца (аортальным стенозом)

Аортальный стеноз увеличивает риск сердечно-сосудистых событий и смертности, а также часто сочетается с атеросклеротическими ССЗ. В культивируемых человеческих интерстициальных клетках клапанов сердца статины предотвращали остеогенную дифференциацию и уменьшали отложение кальция (Jarrett et al., 2019). Кроме того, прием аторвастатина снижал кальцификацию аортального клапана и экспрессию остеогенных маркеров при воспроизведении на животных такого варианта клапанной болезни сердца. Данные наблюдательных исследований позволяют предполагать эффект интенсивного снижения уровня липидов в виде замедления прогрессирования стеноза нативного аортального клапана (Nørgaard et al., 2001; Smith et al., 2014; Tsimikas, 2017;). Однако это гипотеза не было подтверждена ни в РКИ, ни в мета-анализах исследований (Arsenault et al., 2014; Rossebø et al., 2008; Chan et al., 2010).

Склероз аортального клапана (кальциноз створок аортального клапана без значительного трансвальвулярного градиента давления) ассоциируется с повышенным риском развития ИБС даже при отсутствии других факторов риска. Вопрос о благоприятном эффекте статинов у больных с поражением аортального клапана и ИБС требует дальнейших исследований (Milin et al., 2014) (Табл. 2).

Гиполипидемическая терапия при атеросклеротическом поражении периферических артерий

Атеросклеротическое поражение периферических артерий обычно затрагивает бассейны сонных, позвоночных, мезентеральных и почечных сосудов. У пациентов, страдающих такой патологией, по-

вышен риск развития ИМ и коронарной смерти (Tendera et al., 2011).

Окклюзирующие заболевания артерий нижних конечностей

При наличии атеросклеротических окклюзирующих заболеваний артерий нижних конечностей гиполипидемическая терапия статинами, ингибиторами PCSK9 или фенофибратом достоверно уменьшает не только риск прогрессирования перемежающейся хромоты, ампутаций конечностей, но и развития тяжёлых сердечно-сосудистых катастроф, прежде всего ИМ.

Атеросклероз сонных артерий

Гиполипидемическая терапия при атеросклеротическом поражении сонных артерий снижает риск инсульта. Мета-анализ РКИ с участием более 90 тыс. пациентов показал, что использование статинов приводит к снижению частоты развития всех инсультов в различных популяциях пациентов на 21%. Этот эффект был обусловлен в основном уровнем снижения уровня ХС-ЛПНП (Amarenco, & Labreuche, 2009).

Атеросклероз сосудов сетчатки

Атеросклеротические изменения артерий сетчатки коррелируют с уровнем общего холестерина (ОХ), ХС-ЛПНП, триглицеридов, уровнем аполипопротеина-В и частотой ИБС. Использование гиполипидемических средств, в частности фенофибрата, замедляет прогрессирование диабетической ретинопатии (Chew et al., 2010).

Аневризма брюшного отдела аорты

Аневризма брюшного отдела аорты является состоянием, которое увеличивает риск для больно-

го эквивалентно риску при ИБС. Возникновение аневризмы этой локализации ассоциируется с возрастом, мужским полом, индивидуальным анамнезом атеросклеротических ССЗ, курением, артериальной гипертонией и дислипидемией (Golledge et al., 2006). Напротив, пациенты с сахарным диабетом имеют меньший риск развития аневризмы брюшного отдела аорты.

В настоящее время нет данных клинических исследований, посвященных изучению снижения сердечно-сосудистого риска с помощью гиполипидемической терапии у пациентов, страдающих этим заболеванием. Результаты систематических обзоров, основанных на данных ретроспективных нерандомизированных исследований, сообщают об отсутствии убедительных доказательств снижения периоперационной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на фоне терапии статинами.

В РКИ, сравнивавшем применение 20 мг аторвастатина с плацебо, суммарный риск внезапной сердечной смерти, ИМ, инсульта и нестабильной стенокардии был значительно меньше у 100 пациентов, перенесших сосудистые внесердечные хирургические вмешательства, включая хирургическое лечение аневризмы брюшной аорты (Durazzo et al., 2004). В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 497 пациентов, перенесших сосудистую операцию, периоперационная терапия флувастатином (80 мг/сут) приводила к улучшению кардиального исхода после операции (Schouten et al., 2009).

Реноваскулярный атеросклероз

Гиполипидемическая терапия никогда не была опробована в РКИ у пациентов с атеросклеротическим поражением почечных сосудов. Однако недавнее нерандомизированное популяционное исследование показало, что у пациентов старше 65 лет с атеросклеротическим реноваскулярным заболеванием подобная терапия может принести положительный кардиоренальный эффект (Nackam et al., 2011). Риск развития крупных кардиоренальных исходов (ИМ, инсульт, СН, острая почечная недостаточность, диализ и смерть) был значительно ниже у пациентов, принимающих статины, чем у тех, кто их не принимал (Nackam et al., 2011).

Таким образом, пациентам с поражением периферических артерий рекомендуется гиполипидемическая терапия, включающая максимально переносимую дозу статинов в комбинации с эзетимибом или ингибитором PCSK9 (при необходи-

мости), для снижения риска атеросклеротических ССЗ.

Гиполипидемическая терапия при воспалительных заболеваниях, связанных с высоким риском развития атеросклероза

Фундаментальные научные исследования установили роль хронического воспаления в опосредованном участии во всех стадиях атеросклеротического процесса: от инициации, прогрессирования и, в конечном итоге, до разрыва атеросклеротической бляшки и последующих тромботических осложнений (Tabas, & Lichtman, 2017). Примечательно, что накопление холестерина в клетках активирует инфламмасому (много-белковый олигомерный комплекс, отвечающий за активацию воспалительного ответа), что приводит к выработке медиаторов воспаления, в частности интерлейкина-1 β (Emini Veseli et al., 2017).

Существуют доказательства (Bohula et al., 2015) положительного влияния терапии статинами, связанного как со снижением уровня холестерина, так и с уменьшением воспалительного процесса. Хотя другие гиполипидемические средства, такие как эзетимиб и ингибиторы PCSK9, не влияют на уровни высокочувствительного С-реактивного белка, но при добавлении к терапии статинами приводят к дальнейшему значительному снижению сердечно-сосудистых событий (Sahebkar et al., 2016).

Гиполипидемическая терапия лиц с хронической болезнью почек

Хроническая болезнь почек (ХБП) определяется как аномалии структуры или функции почек, существующие в течение 3 и более месяцев и имеющие последствия для здоровья. Известно, что ХБП и почечная недостаточность сопровождаются выраженной дислипидемией с повышением уровней триглицеридов, ХС-ЛПНП, снижением холестерина липопротеидов высокой плотности и прогрессирующим течением атеросклероза по мере усугубления почечной дисфункции (Tonelli, & Wanner, 2014). Пациенты с ХБП и диагностированными ССЗ имеют гораздо более высокий уровень смертности по сравнению с пациентами с ССЗ и нормальной функцией почек. Таким образом, больные с ХБП относятся к группе высокого (на 3 стадии ХБП) или очень высокого (на стадиях 4, 5 ХБП или находящиеся на гемодиализе) риска ССЗ (Mach et al., 2020).

Использование статинов или комбинации статинов и эзетимиба показано пациентам с ХБП 3-5 стадии без гемодиализа. У пациентов, прини-

мающих статины, эзетимиб или комбинацию статинов и эзетимиба на момент начала гемодиализа, следует продолжать прием этих препаратов, особенно при наличии ССЗ атеросклеротического генеза. Терапия статинами может рассматриваться у взрослых пациентов и после трансплантации почки. Следует также помнить, что при применении статинов, метаболизируемых с помощью CYP3A4, можно ожидать появления неблагоприятных последствий, связанных с лекарственными взаимодействиями, поэтому при их использовании у лиц с ХБП следует соблюдать особую осторожность.

Гиполипидемическая терапия у пациентов, перенесших трансплантацию

Нарушение липидного обмена часто встречается у лиц, перенесших трансплантацию сердца, легких, печени, почек или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, что предрасполагает к развитию атеросклероза, в частности – в артериях трансплантата, вызывая развитие соответствующих осложнений (Agarwal, & Prasad, 2016). Иммуносупрессивная терапия также может оказывать неблагоприятное воздействие на метаболизм липидов, что приводит к увеличению уровня ОХ, ХС-ЛПОНП и триглицеридов, увеличению размеров и плотности частиц ХС-ЛПНП (Bamgbola, 2016).

Рекомендации по лечению дислипидемий у пациентов, перенесших трансплантацию, сопоставимы с теми, которые используются для пациентов с высоким или очень высоким риском ССЗ, хотя необходимо уделять больше внимания причинам липидных нарушений и возможным побочным эффектам, связанным с лекарственными взаимодействиями.

В качестве средств первой линии таким пациентам рекомендуются статины. Лечение следует начинать с низких доз с постепенным их повышением до достижения намеченного целевого уровня с постоянным контролем возможного лекарственного взаимодействия, особенно при сопутствующем применении циклоспорина (повышает концентрацию статинов плазмы крови) (Page et al., 2005). У пациентов с непереносимостью статинов или при наличии тяжелой дислипидемии, несмотря на лечение статинами в максимально переносимых дозах, целесообразно использовать эзетимиб.

Выводы

Подводя итог, следует отметить, что тщательный подбор гиполипидемической терапии в каждой

конкретной ситуации, основанный на данных современных РКИ и точных знаний используемых гиполипидемических препаратов, позволяет существенно улучшить результаты лечения больного.

Литература

- Ватутин, Н. Т., Тарадин, Г. Г., Ракитская, И. В., Харченко, А. В., Борт, Д. В., & Тов, И. В. (2020). Гиполипидемическая терапия при недостаточной эффективности или непереносимости статинов. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*, 5(4), 29-39.
- Agarwal, A., & Prasad, G. V. (2016). Post-transplant dyslipidemia: Mechanisms, diagnosis and management. *World Journal of Transplantation*, 6, 125-134. <http://doi.org/10.5500/wjt.v6.i1.125>
- Al-Gobari, M., Le, H. H., Fall, M., Gueyffier, F., & Burnand, B. (2017). No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*, 12(2), e0171168. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0171168>
- Amarenco, P., & Labreuche, J. (2009). Lipid management in the prevention of stroke: Review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *The Lancet. Neurology*, 8, 453-463. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70058-4](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70058-4)
- Arsenault, B. J., Boekholdt, S. M., Mora, S., De Micco, D. A., Bao, W., Tardif, J.-K., Amarenco, P., Pedersen, T., Barter, P., & Waters, D. D. (2014). Impact of high-dose atorvastatin therapy and clinical risk factors on incident aortic valve stenosis in patients with cardiovascular disease (from TNT, IDEAL, and SPARCL). *The American Journal of Cardiology*, 113, 1378-1382. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.01.414>
- Aung, T., Halsey, J., Kromhout, D., Gerstein, H. C., Marchioli, R., Tavazzi, L., Geleijnse, J. M., Rauch, B., Ness, A., Galan, P., Chew, E. Y., Bosch, J., Collins, R., Lewington, S., Armitage, G., & Clarke, R. (2018). Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: Meta-analysis of 10 trials involving 77917 individuals. *JAMA Cardiology*, 3, 225-234. <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.5205>
- Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., Holland, L. E., Reith, C., Bhala, N., Peto, R., Barnes, E. H., Keech, A., Simes, J., & Collins, R. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. (2010). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials.

- Lancet*, 376, 1670-1681. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
- Bamgbola, O. (2016). Metabolic consequences of modern immunosuppressive agents in solid organ transplantation. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 7, 110-127. <http://doi.org/10.1177/2042018816641580>
- Bayes-Genis, A., Nunez, J., Zannad, F., Ferreira, J. P., Anker, S. D., Cleland, J. G., Dickstein, K., Filippato, G., Lang, C. C., Leong, L. Ng., Ponikowski, P., Samani, N. J., van Veldhuisen, D. J., Zwinderman, A. H., Metra, M., Lupón, J., & Voors, A. A. (2017). The PCSK9-LDL receptor axis and outcomes in heart failure: BIOSTAT-CHF subanalysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 70, 2128-2136. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.057>
- Berwanger, O., Santucci, E. V., Jesuino, I. A., Damiani, L. P., Barbosa, L. M., Santos, R. H. N., Laranjeira, L. N., Egydio, F. M., Borges de Oliveira, J. A., Dall'Orto, F. T. C., Beraldo de Andrade, P., Bienert, I. R. C., Bosso, C. E., Mangione, J. A., Polanczyk, C. A., Sousa, A. G., M. R., Kalil, R. A. K., Santos, L. M., Sposito, A. C., Rech, R. L., Sousa, A. C. S., Baldissera, F., Nascimento, B. R., Giraldez, R. R. C. V., Cavalcanti, A. B., Pereira, S. B., Mattos, L. A., Armaganijan, L. V., Guimarães, H. P., Sousa, J. E. M. R., Alexander, J. H., Granger, C. B., & Lopes, R. D. (2018). Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome: The SECURE-PCI randomized clinical trial. *JAMA*, 319, 1331-1340. <http://doi.org/10.1001/jama.2018.2444>
- Bohula, E. A., Giugliano, R. P., Cannon, C. P., Zhou, J., Murphy, S. A., White, J. A., Tershakovec, A. M., Blazing, M. A., & Braunwald, E. (2015). Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*, 132, 1224-1233. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018381>
- Bohula, E. A., Wiviott, S. D., Giugliano, R. P., Blazing, M. A., Park, J.-G., Murphy, S. A., White, J. A., Mach, F., Van de Werf, F., Dalby, A. J., White, H. D., Tershakovec, A., Cannon, C. P., & Braunwald, E. (2017). Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*, 136, 2440-2450. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029095>
- Chan, K. L., Teo, K., Dumesnil, J. G., Ni, A., & Tam, J. (2010). Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: Results of the aortic stenosis progression observation: Measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*, 121, 306-314. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900027>
- Chew, E. Y., Ambrosius, W. T., Davis, M. D., Danis, R. P., Gangaputra, S., Greven, C. M., Hubbard, L., Esser, B. A., Lovato, J. F., Perdue, L. H., Goff, D. C. Jr., Cushman, W. C., Ginsberg, H. N., Elam, M. B., Genuth, S., Gerstein, H. C., Schubart, U., & Fine, L. J. (2010). Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 363, 233-244. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1001288>
- Durazzo, A. E., Machado, F. S., Ikeoka, D. T., De Bernoche, C., Monachini, M. C., Puech-Leão, P., & Caramelli, B. (2004). Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: A randomized trial. *Journal of Vascular Surgery*, 39, 967-975; discussion 975-976. <http://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.01.004>
- Emini Veseli, B., Perrotta, P., De Meyer, G. R. A., Roth, L., Van der Donckt, C., Martinet, W., & De Meyer, G. R. Y. (2017). Animal models of atherosclerosis. *European Journal of Pharmacology*, 816, 313. <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.05.010>
- Feinstein, M. J., Jhund, P., Kang, J., Ning, H., Maggioni, A., Wikstrand, J., Kjekshus, J., Tavazzi, L., McMurray, J., & Lloyd-Jones, D. M. (2015). Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF. *European Journal of Heart Failure*, 17, 434-441. <http://doi.org/10.1002/ehf.247>
- Flint, A. C., Conell, C., Ren, X., Kamel, H., Chan, S. L., Rao, V. A., & Johnston, S. C. (2017). Statin adherence is associated with reduced recurrent stroke risk in patients with or without atrial fibrillation. *Stroke*, 48, 1788-1794. <http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017343>
- Giugliano, R. P., Pedersen, T. R., Park, J. G., De Ferrari, G. M., Gaciong, Z. A., Ceska, R., Toth, K., Gouni-Berthold, I., Lopez-Miranda, J., Schiele, F., Mach, F., Ott, B. R., Kanevsky, E., Pineda, A. L., Somaratne, R., Wasserman, S. M., Keech, A. C., Sever, P. S., & Sabatine, M. S. (2017). 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*, 390, 1962-1971. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0)
- Golledge, J., Muller, J., Daugherty, A., & Norman, P. (2006). Abdominal aortic aneurysm: Pathogenesis and implications for management. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26, 2605-2613. <http://doi.org/10.1161/01.ATV.0000245819.32762.cb>
- Hackam, D. G., Wu, F., Li, P., Austin, P. C., Tobe, S. W., Mamdani, M. M., & Garg, A. X. (2011). Statins and

- renovascular disease in the elderly: A population-based cohort study. *European Heart Journal*, 32, 598-610. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq452>
- Hagiwara, N., Kawada-Watanabe, E., Koyanagi, R., Arashi, H., Yamaguchi, J., Nakao, K., Tobaru, T., Tanaka, H., Oka, T., Endoh, Y., Saito, K., Uchida, T., Matsui, K., & Ogawa, H.. (2017). Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin и ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *European Heart Journal*, 38, 2264-2276. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx162>
- Helkin, A., Stein, J. J., Lin, S., Siddiqui, S., Maier, K. G., & Gahtan, V. (2016). Dyslipidemia Part 1 – Review of lipid metabolism and vascular cell physiology. *Vascular and Endovascular Surgery*, 50, 107–118. <http://doi.org/10.1177/1538574416628654>
- Jarrett, M. J., Yao, Q., Venardos, N., Weyant, M. J., Reece, T. B., Meng, X., & Fullerton, D. A. (2019). Simvastatin down-regulates osteogenic response in cultured human aortic valve interstitial cells. *The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*, 31, S0022-5223(19)32381-5. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.10.081>
- Kato, E. T., Cannon, C. P., Blazing, M. A., Bohula, E., Guneri, S., White, J. A., Murphy, S. A., Park, J. G., Braunwald, E., & Giugliano, R. P. (2017). Efficacy and safety of adding ezetimibe to statin therapy among women and men: insight from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Journal of the American Heart Association*, 6, e006901. <http://doi.org/10.1161/JAHA.117.006901>
- Kim, J. S., Kim, J., Choi, D., Lee, C. J., Lee, S. H., Ko, Y. G., Hong, M. K., Kim, B. K., Oh, S. J., Jeon, D. W., Yang, J. Y., Cho, J. R., Lee, N. H., Cho, Y. H., Cho, D. K., & Jang, Y. (2010). Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST segment elevation myocardial infarction: The STATIN STEMI trial. *JACC. Cardiovascular Interventions*, 3, 332-339. <http://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.11.021>
- Kjekshus, J., Apetrei, E., Barrios, V., Böhm, M., Cleland, J. G., Cornel, J. H., Dunselman, P., Fonseca, C., Goudev, A., Grande, P., Gullestad, L., Hjalmarson, A., Hradec, J., Jánosi, A., Kamenský, G., Komajda, M., Korewicki, J., Kuusi, T., Mach, F., Mareev, V., McMurray, J. J., Ranjith, N., Schaufelberger, M., Vanhaecke, J., van Veldhuisen, D. J., Waagstein, F., Wedel, H., & Wikstrand, J. (2007). Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 357, 2248-2261. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0706201>
- Koskinas, K. C., Windecker, S., Buhayer, A., Gencer, B., Pedrazzini, G., Mueller, C., Cook, S., Muller, O., Matter, C. M., Räber, L., Heg, D., & Mach, F. (2018). Design of the randomized, placebo-controlled evolocumab for early reduction of LDL-cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS) trial. *Clinical Cardiology*, 41, 1513-1520. <http://doi.org/10.1002/clc.23112>
- Kureshi, F., Kennedy, K. F., Jones, P. G., Thomas, R. J., Arnold, S. V., Sharma, P., Fendler, T., Buchanan, D. M., Qintar, M., Ho, P. M., Nallamothu, B. K., Oldridge, N. B., & Spertus, J. A. (2016). Association between cardiac rehabilitation participation and health status outcomes after acute myocardial infarction. *JAMA Cardiology*, 1, 980-988. <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.3458>
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M. R., Tokgozoglu, L., & Wiklund, O. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 41, 111-188. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Milin, A. C., Vorobiof, G., Aksoy, O., & Ardehali, R. (2014). Insights into aortic sclerosis and its relationship with coronary artery disease. *Journal of the American Heart Association*, 3(5), e001111. <http://doi.org/10.1161/JAHA.114.001111>
- Murphy, S. A., Cannon, C. P., Blazing, M. A., Giugliano, R. P., White, J. A., Lokhnygina, Y., Reist, C., Im, K., Bohula, E. A., Isaza, D., Lopez-Sendon, J., Dellborg, M., Kher, U., Tershakovec, A. M., & Braunwald, E. (2016). Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: The IMPROVE-IT trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 67, 353-361. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.077>
- Navarese, E. P., Kowalewski, M., Andreotti, F., van Wely, M., Camaro, C., Kolodziejczak, M., Gorny, B., Wirianta, J., Kubica, J., Kelm, M., de Boer, M. J., & Suryapranata, H. (2014). Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *The American Journal of Cardiology*, 113, 1753-1764. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.02.034>
- Novaro, G. M., Tiong, I. Y., Pearce, G. L., Lauer, M. S., Sprecher, D. L., & Griffin, B. P. (2001). Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*, 104, 2205-2209. <http://doi.org/10.1161/hc4301.098249>
- Ntaios, G., & Milionis, H. (2019). Low-density lipoprotein cholesterol lowering for the prevention

- of cardiovascular outcomes in patients with ischemic stroke. *International Journal of Stroke*, 14(5), 476-482. <http://doi.org/10.1177/1747493019851283>
- Page, R. L. 2nd, Miller, G. G., & Lindenfeld, J. (2005). Drug therapy in the heart transplant recipient: Part IV: Drug-drug interactions. *Circulation*, 111, 230-239. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.0000151805.86933.35>
- Patti, G., Cannon, C. P., Murphy, S. A., Mega, S., Pasceri, V., Briguori, C., Colombo, A., Yun, K. H., Jeong, M. H., Kim, J. S., Choi, D., Bozbas, H., Kinoshita, M., Fukuda, K., Jia, X. W., Hara, H., Cay, S., & Di Sciascio, G. (2011). Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation*, 123, 1622-1632. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.002451>
- Rossebo, A. B., Pedersen, T. R., Boman, K., Brudi, P., Chambers, J. B., Egstrup, K., Gerds, E., Gohlke-Bärwolf, C., Holme, I., Kesäniemi, Y. A., Malbecq, W., Nienaber, C. A., Ray, S., Skjaerpe, T., Wachtell, K., & Willenheimer, R. (2008). Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *The New England Journal of Medicine*, 359, 1343-1356. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0804602>
- Sabatine, M. S., De Ferrari, G. M., Giugliano, R. P., Huber, K., Lewis, B. S., Ferreira, J., Kuder, J. F., Murphy, S. A., Wiviott, S. D., Kurtz, C. E., Honarpour, N., Keech, A. C., Sever, P. S., & Pedersen, T. R. (2018). Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease. *Circulation*, 138, 756-766. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309>
- Sahebkar, A., Di Giosia, P., Stamerra, C. A., Grassi, D., Pedone, C., Ferretti, G., Bacchetti, T., Ferri, C., & Giorgini, P. (2016). Effect of monoclonal antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: A meta-analysis of 16 randomized controlled treatment arms. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 81, 1175-1190. <http://doi.org/10.1111/bcp.12905>
- Schouten, O., Boersma, E., Hoeks, S. E., Benner, R., van Urk, H., van Sambeek, M. R., Verhagen, H. J., Khan, N. A., Dunkelgrun, M., Bax, J. J., & Poldermans, D. (2009). Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *The New England Journal of Medicine*, 361, 980-989. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0808207>
- Schwartz, G. G., Fayyad, R., Szarek, M., DeMicco, D., & Olsson, A. G. (2017). Early, intensive statin treatment reduces 'hard' cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *European Journal of Preventive Cardiology*, 24, 1294-1296. <http://doi.org/10.1177/2047487317708677>
- Schwartz, G. G., Steg, P. G., Szarek, M., Bhatt, D. L., Bittner, V. A., Diaz, R., Edelberg, J. M., Goodman, S. G., Hanotin, C., Harrington, R. A., Jukema, J. W., Le-corps, G., Mahaffey, K. W., Moryusef, A., Pordy, R., Quintero, K., Roe, M. T., Sasiela, W. J., Tamby, J. F., Tricoci, P., White, H. D., & Zeiher, A. M. (2018). Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 379, 2097-2107. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
- Smith, J. G., Luk, K., Schulz, C. A., Engert, J. C., Do, R., Hindy, G., Rukh, G., Dufresne, L., Almgren, P., Owens, D. S., Harris, T. B., Peloso, G. M., Kerr, K. F., Wong, Q., Smith, A. V., Budoff, M. J., Rotter, J. I., Cupples, L. A., Rich, S., Kathiresan, S., Orholm-Melander, M., Gudnason, V., O'Donnell, C. J., Post, W. S., & Thanassoulis, G. (2014). Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA*, 312, 1764-1771. <http://doi.org/10.1001/jama.2014.13959>
- Szumner, K., Wallentin, L., Lindhagen, L., Alfredsson, J., Erlinge, D., Held, C., James, S., Kellerth, T., Lindahl, B., Ravn-Fischer, A., Rydberg, E., Yndigegn, T., & Jernberg, T. (2017). Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: Experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *European Heart Journal*, 38, 3056-3065. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx515>
- Tabas, I., & Lichtman, A. H. (2017). Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis. *Immunity*, 47, 621-634. <http://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.09.008>
- Tavazzi, L., Maggioni, A. P., Marchioli, R., Barlera, S., Franzosi, M. G., Latini, R., Lucci, D., Nicolosi, G. L., Porcu, M., & Tognoni, G. (2008). Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 372, 1223-1230. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61239-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61239-8)
- Tavazzi, L., Maggioni, A. P., Marchioli, R., Barlera, S., Franzosi, M. G., Latini, R., Lucci, D., Nicolosi, G. L., Porcu, M., Tognoni, G., & GISSI-HF Investigators (2008). Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England), 372(9645), 1223-1230. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61239-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61239-8)
- Tendera, M., Aboyans, V., Bartelink, M. L., Baumgartner, I., Clément, D., Collet, J. P., Cremonesi, A., De Carlo, M., Erbel, R., Fowkes, F. G., Heras, M., Kownator, S., Minar, E., Ostergren, J., Poldermans, D., Rimbau, V., Roffi, M., Röther, J., Sievert, H., van Sambeek, M., & Zeller, T. (2011). ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease

- of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: The task force on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 32, 2851-2906. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr211>
- Tonelli, M., & Wanner, C. (2014). Lipid management in chronic kidney disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Annals of Internal Medicine*, 160, 182-189. <http://doi.org/10.7326/M13-2453>
- Tsimikas, S. (2017). A test in context: lipoprotein(a): Diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *Journal of the American College of Cardiology*, 69, 692-711. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>

Lipid-Lowering Therapy in Special Situations

Nikolaj T. Vatutin^{1,2}, Gennadiy G. Taradin^{1,2}, Irina V. Rakitskaya¹,
Anastasiya V. Kharchenko¹, Kristina V. Stekhina¹, Ilona G. Linnik¹,
Dmitriy V. Bort¹, Ekaterina S. Gasendich¹, Kristina E. Mogilevskaya¹

¹ State Educational Organization of Higher Professional Education "M. Gorky Donetsk National Medical University"

² State Institution "Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak"

Correspondence concerning this article should be addressed to Nikolaj T. Vatutin, State Educational Organization of Higher Professional Education "M. Gorky Donetsk National Medical University", 16 Ilyicha avenue, Donetsk, 283003, e-mail: kafedra_vatutin@mail.ru

The review is devoted to the use of lipid-lowering medicines in certain categories of patients, especially those with acute coronary syndrome, stroke, chronic heart failure, valvular heart disease, atherosclerosis of the central and peripheral arteries, chronic kidney disease, as well as in persons undergoing percutaneous coronary intervention. It is noted that all patients with acute coronary syndrome without any contraindications or intolerance are advised to start (or continue) high-dose statin therapy as early as possible, regardless of the initial values of low-density lipoprotein cholesterol. If the target level of low density lipoproteins is not reached after 4-6 weeks of using the maximum tolerated dose of statins, a combination with ezetimibe is recommended, and if this combination is not effective enough, the addition of a proprotein convertase inhibitor subtilisin / kexin type 9 is needed. Strategy of short pre-treatment or loading (in the case of prior therapy) with high doses of statins should be considered for elective percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome without ST-segment elevation. The use of statins to lower cholesterol levels is not indicated in patients with heart failure unless otherwise indicated. Lipid-lowering therapy for atherosclerotic lesions of the carotid arteries significantly reduces the risk of stroke. Recommendations for the treatment of dyslipidemia in organ transplant patients are comparable to those used for patients at high or very high risk of cardiovascular disease, although more attention needs to be paid to the causes of lipid abnormalities and possible side effects associated with drug interactions.

Key words: dyslipidemia, lipid-lowering therapy, acute coronary syndrome, stroke, heart failure, valvular heart disease, atherosclerotic lesions of peripheral arteries

References

- Vatutin, N. T., Taradin, G. G., Rakitskaya, I. V., Kharchenko, A. V., Bort, D. V., & Tov, I. V. (2020). Hypolipidemic therapy in insufficient efficacy or intolerance of statins. *Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj hirurgii* [Bulletin of Urgent and Recovery Surgery], 5(4), 29-39.
- Agarwal, A., & Prasad, G. V. (2016). Post-transplant dyslipidemia: Mechanisms, diagnosis and management. *World Journal of Transplantation*, 6, 125-134. <http://doi.org/10.5500/wjt.v6.i1.125>
- Al-Gobari, M., Le, H. H., Fall, M., Gueyffier, F., & Burnand, B. (2017). No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*, 12(2), e0171168. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0171168>
- Amarenco, P., & Labreuche, J. (2009). Lipid management in the prevention of stroke: Review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *The Lancet. Neurology*, 8, 453-463. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70058-4](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70058-4)
- Arsenault, B. J., Boekholdt, S. M., Mora, S., De Micco, D. A., Bao, W., Tardif, J.-K., Amarenco, P., Pedersen, T., Barter, P., & Waters, D. D. (2014). Impact of high-dose atorvastatin therapy and clinical risk factors on incident aortic valve stenosis in patients with cardiovascular disease (from TNT, IDEAL, and SPARCL). *The American Journal of Cardiology*, 113, 1378-1382. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.01.414>
- Aung, T., Halsey, J., Kromhout, D., Gerstein, H. C., Marchioli, R., Tavazzi, L., Geleijnse, J. M., Rauch, B., Ness, A., Galan, P., Chew, E. Y., Bosch, J., Collins, R., Lewington, S., Armitage, G., & Clarke, R. (2018). Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: Meta-analysis

How to Cite

Vatutin, N.T., Taradin, G.G., Rakitskaya, I.V., Kharchenko, A.V., Stekhina, K.V., Linnik, I.G., Bort, D.V., Gasendich, E.S., & Mogilevskaya, K.E. (2020). Lipid-Lowering therapy in special situations. *Health, Food & Biotechnology*, 2(4). <https://doi.org/10.36107/hfb.2020.i4.s88>

- of 10 trials involving 77917 individuals. *JAMA Cardiology*, 3, 225-234. <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.5205>
- Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., Holland, L. E., Reith, C., Bhala, N., Peto, R., Barnes, E. H., Keech, A., Simes, J., & Collins, R. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. (2010). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 376, 1670-1681. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
- Bamgbola, O. (2016). Metabolic consequences of modern immunosuppressive agents in solid organ transplantation. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 7, 110-127. <http://doi.org/10.1177/2042018816641580>
- Bayes-Genis, A., Nunez, J., Zannad, F., Ferreira, J. P., Anker, S. D., Cleland, J. G., Dickstein, K., Filippato, G., Lang, C. C., Leong, L. Ng., Ponikowski, P., Samani, N. J., van Veldhuisen, D. J., Zwinderman, A. H., Metra, M., Lupón, J., & Voors, A. A. (2017). The PCSK9-LDL receptor axis and outcomes in heart failure: BIOSTAT-CHF subanalysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 70, 2128-2136. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.057>
- Berwanger, O., Santucci, E. V., Jesuino, I. A., Damiani, L. P., Barbosa, L. M., Santos, R. H. N., Laranjeira, L. N., Egydio, F. M., Borges de Oliveira, J. A., Dall Orto, F. T. C., Beraldo de Andrade, P., Bienert, I. R. C., Bosso, C. E., Mangione, J. A., Polanczyk, C. A., Sousa, A. G., M. R., Kalil, R. A. K., Santos, L. M., Sposito, A. C., Rech, R. L., Sousa, A. C. S., Baldissera, F., Nascimento, B. R., Giraldez, R. R. C. V., Cavalcanti, A. B., Pereira, S. B., Mattos, L. A., Armaganijan, L. V., Guimarães, H. P., Sousa, J. E. M. R., Alexander, J. H., Granger, C. B., & Lopes, R. D. (2018). Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome: The SECURE-PCI randomized clinical trial. *JAMA*, 319, 1331-1340. <http://doi.org/10.1001/jama.2018.2444>
- Bohula, E. A., Giugliano, R. P., Cannon, C. P., Zhou, J., Murphy, S. A., White, J. A., Terhakovec, A. M., Blazing, M. A., & Braunwald, E. (2015). Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*, 132, 1224-1233. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018381>
- Bohula, E. A., Wiviott, S. D., Giugliano, R. P., Blazing, M. A., Park, J.-G., Murphy, S. A., White, J. A., Mach, F., Van de Werf, F., Dalby, A. J., White, H. D., Terhakovec, A., Cannon, C. P., & Braunwald, E. (2017). Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*, 136, 2440-2450. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029095>
- Chan, K. L., Teo, K., Dumesnil, J. G., Ni, A., & Tam, J. (2010). Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: Results of the aortic stenosis progression observation: Measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*, 121, 306-314. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900027>
- Chew, E. Y., Ambrosius, W. T., Davis, M. D., Danis, R. P., Gangaputra, S., Greven, C. M., Hubbard, L., Esser, B. A., Lovato, J. F., Perdue, L. H., Goff, D. C. Jr., Cushman, W. C., Ginsberg, H. N., Elam, M. B., Genuth, S., Gerstein, H. C., Schubart, U., & Fine, L. J. (2010). Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 363, 233-244. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1001288>
- Durazzo, A. E., Machado, F. S., Ikeoka, D. T., De Bernoche, C., Monachini, M. C., Puech-Leão, P., & Caramelli, B. (2004). Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: A randomized trial. *Journal of Vascular Surgery*, 39, 967-975; discussion 975-976. <http://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.01.004>
- Emini Veseli, B., Perrotta, P., De Meyer, G. R. A., Roth, L., Van der Donckt, C., Martinet, W., & De Meyer, G. R. Y. (2017). Animal models of atherosclerosis. *European Journal of Pharmacology*, 816, 313. <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.05.010>
- Feinstein, M. J., Jhund, P., Kang, J., Ning, H., Maggioni, A., Wikstrand, J., Kjekshus, J., Tavazzi, L., McMurray, J., & Lloyd-Jones, D. M. (2015). Do statins reduce the risk of myocardial infarction in patients with heart failure? A pooled individual-level reanalysis of CORONA and GISSI-HF. *European Journal of Heart Failure*, 17, 434-441. <http://doi.org/10.1002/ehhf.247>
- Flint, A. C., Conell, C., Ren, X., Kamel, H., Chan, S. L., Rao, V. A., & Johnston, S. C. (2017). Statin adherence is associated with reduced recurrent stroke risk in patients with or without atrial fibrillation. *Stroke*, 48, 1788-1794. <http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017343>
- Giugliano, R. P., Pedersen, T. R., Park, J. G., De Ferrari, G. M., Gaciong, Z. A., Ceska, R., Toth, K., Gouni-Berthold, I., Lopez-Miranda, J., Schiele, F., Mach, F., Ott, B. R., Kanevsky, E., Pineda, A. L., Somaratne, R., Wasserman, S. M., Keech, A. C., Sever, P. S., & Sabatine, M. S. (2017). 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*, 390, 1962-1971. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0)
- Golledge, J., Muller, J., Daugherty, A., & Nørman, P. (2006). Abdominal aortic aneurysm: Pathogenesis and implications for management. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26, 2605-2613. <http://doi.org/10.1161/01.ATV.0000245819.32762.cb>
- Hackam, D. G., Wu, F., Li, P., Austin, P. C., Tobe, S. W., Mamdani, M. M., & Garg, A. X. (2011). Statins and renovascular disease in the elderly: A population-based cohort study. *European Heart Journal*, 32, 598-610. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq452>
- Hagiwara, N., Kawada-Watanabe, E., Koyanagi, R., Arashi, H., Yamaguchi, J., Nakao, K., Tobaru, T., Tanaka, H., Oka, T., Endoh, Y., Saito, K., Uchida, T., Matsui, K., & Ogawa, H.. (2017). Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin to ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *European Heart Journal*, 38, 2264-2276. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx162>
- Helkin, A., Stein, J. J., Lin, S., Siddiqui, S., Maier, K. G., & Gahtan, V. (2016). Dyslipidemia Part 1 – Review of lipid metabolism and vascular cell physiology. *Vasc and Endovascular Surgery*, 50, 107–118. <http://doi.org/10.1177/1538574416628654>
- Jarrett, M. J., Yao, Q., Venardos, N., Weyant, M. J., Reece, T. B., Meng, X., & Fullerton, D. A. (2019). Simvastatin down-regulates osteogenic response in cultured human aortic valve interstitial cells. *The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*, 31, S0022-5223(19)32381-5. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.10.081>
- Kato, E. T., Cannon, C. P., Blazing, M. A., Bohula, E., Guneri, S., White, J. A., Murphy, S. A., Park, J. G., Braunwald, E., & Giugliano, R. P. (2017). Efficacy and safety of adding ezetimibe to statin therapy among women and men: insight from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Journal of the American Heart Association*, 6, e006901. <http://doi.org/10.1161/JAHA.117.006901>
- Kim, J. S., Kim, J., Choi, D., Lee, C. J., Lee, S. H., Ko, Y. G., Hong, M. K., Kim, B. K., Oh, S. J., Jeon, D. W., Yang, J. Y., Cho, J. R., Lee, N. H., Cho, Y. H., Cho, D. K., & Jang, Y. (2010). Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST segment elevation myocardial infarction: The STATIN STEMI trial. *JACC. Cardiovascular Interventions*, 3, 332-339. <http://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.11.021>
- Kjekshus, J., Apetrei, E., Barrios, V., Böhm, M., Cleland, J. G., Cornel, J. H., Dunselman, P., Fonseca, C., Goudev, A., Grande, P., Gullestad, L., Hjalmarson, A., Hradec, J., Jánosi, A., Kamenský, G., Komajda, M., Korewicki, J., Kuusi, T., Mach, F., Mareev, V., McMurray, J. J., Ranjith, N., Schaufelberger, M., Vanhaecke, J., van Veldhuisen, D. J., Waagstein, F., Wedel, H., & Wikstrand, J. (2007). Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 357, 2248-2261. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0706201>
- Koskinas, K. C., Windecker, S., Buhayer, A., Gencer, B., Pedrazzini, G., Mueller, C., Cook, S., Muller, O., Matter, C. M., Räber, L., Heg, D., & Mach, F. (2018). Design of the randomized, placebo-controlled evolocumab for early reduction of LDL-cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS) trial. *Clinical Cardiology*, 41, 1513-1520. <http://doi.org/10.1002/clc.23112>
- Kureshi, F., Kennedy, K. F., Jones, P. G., Thomas, R. J., Arnold, S. V., Sharma, P., Fendler, T., Buchanan, D. M., Qintar, M., Ho, P. M., Nallamothu, B. K., Oldridge, N. B., & Spertus, J. A. (2016). Association between cardiac rehabilitation participation and health status outcomes after acute myocardial infarction. *JAMA Cardiology*, 1, 980-988. <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.3458>
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M. R., Tokgozoglu, L., & Wiklund, O. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 41, 111-188. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Milin, A. C., Vorobiof, G., Aksoy, O., & Ardehali, R. (2014). Insights into aortic sclerosis and its relationship with coronary artery disease. *Journal of the American Heart Association*, 3(5), e001111. <http://doi.org/10.1161/JAHA.114.001111>
- Murphy, S. A., Cannon, C. P., Blazing, M. A., Giugliano, R. P., White, J. A., Lokhnygina, Y., Reist, C., Im, K., Bohula, E. A., Isaza, D., Lopez-Sendon, J., Dellborg, M., Kher, U., Tershakovec, A. M., & Braunwald, E. (2016). Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: The IMPROVE-IT trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 67, 353-361. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.077>
- Navarese, E. P., Kowalewski, M., Andreotti, F., van Wely, M., Camaro, C., Kolodziejczak, M., Gorny, B., Wirianta, J., Kubica, J., Kelm, M., de Boer, M. J., & Suryapranata, H. (2014). Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *The American*

- Journal of Cardiology*, 113, 1753-1764. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.02.034>
- Nºvaro, G. M., Tiong, I. Y., Pearce, G. L., Lauer, M. S., Sprecher, D. L., & Griffin, B. P. (2001). Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*, 104, 2205-2209. <http://doi.org/10.1161/hc4301.098249>
- Ntaios, G., & Millionis, H. (2019). Low-density lipoprotein cholesterol lowering for the prevention of cardiovascular outcomes in patients with ischemic stroke. *International Journal of Stroke*, 14(5), 476-482. <http://doi.org/10.1177/1747493019851283>
- Page, R. L. 2nd, Miller, G. G., & Lindenfeld, J. (2005). Drug therapy in the heart transplant recipient: Part IV: Drug-drug interactions. *Circulation*, 111, 230-239. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.0000151805.86933.35>
- Patti, G., Cannon, C. P., Murphy, S. A., Mega, S., Pasceri, V., Briguori, C., Colombo, A., Yun, K. H., Jeong, M. H., Kim, J. S., Choi, D., Bozbas, H., Kinoshita, M., Fukuda, K., Jia, X. W., Hara, H., Cay, S., & Di Sciascio, G. (2011). Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation*, 123, 1622-1632. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.002451>
- Rossebø, A. B., Pedersen, T. R., Boman, K., Brudi, P., Chambers, J. B., Egstrup, K., Gerds, E., Gohlke-Bärwolf, C., Holme, I., Kesäniemi, Y. A., Malbecq, W., Nienaber, C. A., Ray, S., Skjaerpe, T., Wachtell, K., & Willenheimer, R. (2008). Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *The New England Journal of Medicine*, 359, 1343-1356. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0804602>
- Sabatine, M. S., De Ferrari, G. M., Giugliano, R. P., Huber, K., Lewis, B. S., Ferreira, J., Kuder, J. F., Murphy, S. A., Wiviott, S. D., Kurtz, C. E., Honarpour, N., Keech, A. C., Sever, P. S., & Pedersen, T. R. (2018). Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease. *Circulation*, 138, 756-766. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309>
- Sahebkar, A., Di Giosia, P., Stamerra, C. A., Grassi, D., Pedone, C., Ferretti, G., Bacchetti, T., Ferri, C., & Giorgini, P. (2016). Effect of monoclonal antibodies to PCSK9 on high-sensitivity C-reactive protein levels: A meta-analysis of 16 randomized controlled treatment arms. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 81, 1175-1190. <http://doi.org/10.1111/bcp.12905>
- Schouten, O., Boersma, E., Hoeks, S. E., Benner, R., van Urk, H., van Sambeek, M. R., Verhagen, H. J., Khan, N. A., Dunkelgrun, M., Bax, J. J., & Poldermans, D. (2009). Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *The New England Journal of Medicine*, 361, 980-989. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0808207>
- Schwartz, G. G., Fayyad, R., Szarek, M., DeMicco, D., & Olsson, A. G. (2017). Early, intensive statin treatment reduces 'hard' cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *European Journal of Preventive Cardiology*, 24, 1294-1296. <http://doi.org/10.1177/2047487317708677>
- Schwartz, G. G., Steg, P. G., Szarek, M., Bhatt, D. L., Bittner, V. A., Diaz, R., Edelberg, J. M., Goodman, S. G., Hanotin, C., Harrington, R. A., Jukema, J. W., Lecorps, G., Mahaffey, K. W., Moryusef, A., Pordy, R., Quintero, K., Roe, M. T., Sasiela, W. J., Tamby, J. F., Tricoci, P., White, H. D., & Zeiher, A. M. (2018). Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 379, 2097-2107. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
- Smith, J. G., Luk, K., Schulz, C. A., Engert, J. C., Do, R., Hindy, G., Rukh, G., Dufresne, L., Almgren, P., Owens, D. S., Harris, T. B., Peloso, G. M., Kerr, K. F., Wong, Q., Smith, A. V., Budoff, M. J., Rotter, J. I., Cupples, L. A., Rich, S., Kathiresan, S., Orholm, M., Gudnason, V., O'Donnell, C. J., Post, W. S., & Thanassoulis, G. (2014). Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA*, 312, 1764-1771. <http://doi.org/10.1001/jama.2014.13959>
- Szumner, K., Wallentin, L., Lindhagen, L., Alfredsson, J., Erlinge, D., Held, C., James, S., Kellerth, T., Lindahl, B., Ravn-Fischer, A., Rydberg, E., Yndigegn, T., & Jernberg, T. (2017). Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: Experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *European Heart Journal*, 38, 3056-3065. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx515>
- Tabas, I., & Lichtman, A. H. (2017). Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis. *Immunity*, 47, 621-634. <http://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.09.008>
- Tavazzi, L., Maggioni, A. P., Marchioli, R., Barlera, S., Franzosi, M. G., Latini, R., Lucci, D., Nicolosi, G. L., Porcu, M., & Tognoni, G. (2008). Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 372, 1223-1230. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61239-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61239-8)
- Tavazzi, L., Maggioni, A. P., Marchioli, R., Barlera, S., Franzosi, M. G., Latini, R., Lucci, D., Nicolosi, G. L., Porcu, M., Tognoni, G., & GISSI-HF Investigators (2008). Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the

GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England), 372(9645), 1223–1230. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61239-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61239-8)

Tendera, M., Aboyans, V., Bartelink, M. L., Baumgartner, I., Clément, D., Collet, J. P., Cremonesi, A., De Carlo, M., Erbel, R., Fowkes, F. G., Heras, M., Kownator, S., Minar, E., Ostergren, J., Poldermans, D., Riambau, V., Roffi, M., Röther, J., Sievert, H., van Sambeek, M., & Zeller, T. (2011). ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: The task force on the diag-

nosis and treatment of peripheral artery diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 32, 2851–2906. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr211>

Tonelli, M., & Wanner, C. (2014). Lipid management in chronic kidney disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Annals of Internal Medicine*, 160, 182–189. <http://doi.org/10.7326/M13-2453>

Tsimikas, S. (2017). A test in context: lipoprotein(a): Diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *Journal of the American College of Cardiology*, 69, 692–711. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>