

Современная стратегия комбинированной антигиперлипидемической терапии в постинфарктном периоде: фокус на фитостероидных сапонилах

А. Р. Богданов^{1, 2, 3}, А. В. Кумбатова³, Ю. Н. Федулаев¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», Москва

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия

РЕЗЮМЕ

Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, имеют высокий риск повторных сердечно-сосудистых событий – почти у каждого пятого больного в течение первого года развиваются новые эпизоды острой ишемии миокарда [5]. Одной из важнейших задач терапии этих больных является максимально эффективное и раннее снижение атерогенных фракций липопротеидов до целевых значений. Иницирующей базовой терапией выступают статины, доказавшие свою высокую эффективность. Однако у ряда больных необходимое высокодозовое лечение статинами реализовать невозможно ввиду развивающихся побочных действий или непереносимости. В статье рассматриваются вопросы комбинированной антигиперлипидемической терапии с обсуждением роли всех имеющихся групп лекарственных препаратов. Рассматривается возможная клиничко-фармакологическая ниша фитостероидных сапонинов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, вторичная профилактика, статины, растительные сапонины, вазоспонин, атеросклероз, липопротеиды, дислипидемия, PCSK9.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern strategy of combined antihyperlipidemic therapy in the post-infarction period: focus on phytosteroid saponins

A. R. Bogdanov^{1, 2, 3}, A. V. Kumbatova³, Yu. N. Fedulaev¹

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

² Russian State Social University, Moscow

³ City Clinical Hospital N 13 of the Moscow City Health Department, Russia

SUMMARY

Patients who have suffered a myocardial infarction have a high risk of recurrent cardiovascular events – almost every fifth patient develops new episodes of acute myocardial ischemia during the first year [5]. One of the most important tasks of the therapy of these patients is the most effective and early reduction of atherogenic lipoprotein fractions to target values. The initiating basic therapy is statins, which have proven to be highly effective. However, in a number of patients, the necessary high-dose statin treatment cannot be implemented due to developing side effects or intolerance. The article discusses the issues of combined antihyperlipidemic therapy with a discussion of the role of all available groups of drugs. A possible clinical and pharmacological niche of phyto-steroid saponins is being considered.

KEYWORDS: acute coronary syndrome, myocardial infarction, secondary prevention, statins, plant saponins, vasosponin, atherosclerosis, lipoproteins, dyslipidemia, PCSK9.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) – одна из ведущих причин преждевременной смертности среди современных неинфекционных заболеваний [1]. Летальность при ИМ определяется как непосредственным повреждением миокарда, так и его ранними и отсроченными осложнениями. Согласно официальным статистическим данным, в России сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют около 40 % от общей смертности людей трудоспособного возраста (25–64 года), при этом смертность от ишемической болезни сердца (ИБС),

по данным 2018 года, составила 52,6 % в структуре болезней системы кровообращения, из них от ИМ – 6,5 % [2, 3]. Среди ранних осложнений ИМ существенную роль играют повторные атеротромботические события в инфаркт-связанной артерии и других бассейнах коронарного русла [4]. У пациентов после перенесенного острого коронарного события (ОКС) длительное время сохраняется высокий риск повторных сердечно-сосудистых событий. В ретроспективном наблюдательном исследовании APOLLO показано, что у 18,3 % пациентов

(у 1 из 5) в течение первого года после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) развивалось новое сердечно-сосудистое событие [5]. Доказано, что риск повторного ОИМ в 2 раза выше со стороны бляшек, не связанных с развитием предшествующего ОИМ [6]. Согласно данным крупномасштабного многоцентрового исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study), частота повторных сердечно-сосудистых событий (ИМ или смерть от ИБС) в течение 5 лет наблюдения составила 15% среди мужчин, перенесших первый инфаркт миокарда в возрасте от 45 до 64 лет, и 22% – среди женщин того же возрастного диапазона [7, 8]. Осложненная атеросклеротическая бляшка характеризуется локальным воспалением, дефектом покрышки, пристеночным или окклюзирующим тромбозом коронарной артерии (КА). В основе этих процессов лежит активная инфильтрация субэндотелия КА модифицированными атерогенными формами липопротеидов с последующей инициацией процессов клеточного и гуморального воспалительного ответа [9]. Именно поэтому одной из важнейших задач терапии больных, перенесших ИМ, является максимально эффективная и ранняя редукция атерогенных фракций ЛП.

Современная стратегия антигиперлипидемической терапии у кардиологических больных предполагает этапную эскалацию монотерапии статинами с последующим переходом на комбинированную схему лечения [10]. Несмотря на доказанную эффективность данного подхода, остается ряд нерешенных вопросов, среди которых выделяют три основных – упущенное время, ранние осложнения и compliance лечения.

Развитие повторного ИМ коррелирует с наличием коморбидных заболеваний. Особое внимание уделяется больным с метаболическим синдромом, так как именно они входят в группу риска быстрого развития сахарного диабета (СД) и различных форм ИБС. По данным многоцентрового популяционного исследования INTERHEART (international, standardised, case-control study, designed as an initial step to assess the importance of risk factors for coronary heart disease), наиболее распространенным и в то же время модифицируемым фактором риска ССЗ является дислипидемия, которая способствует развитию атеросклероза [11]. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) подтверждают прямую взаимосвязь и распространенность гиперхолестеринемии как фактора риска развития болезней системы кровообращения. Согласно данным ЭССЕ-РФ, распространенность гиперхолестеринемии среди трудоспособного населения в Российской Федерации составляет 57,6%, а в отдельных регионах достигает до 67,6% [12]. Ранняя диагностика и достижение целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) – надежный предиктор снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией [13, 14].

На сегодняшний день на основании результатов многочисленных эпидемиологических исследований сфор-

мирована убедительная доказательная база, показывающая причинно-следственную связь между ХС ЛПНП и риском развития ССЗ атеросклеротического генеза [15]. Данные биологических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что снижение уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови достоверно приводит к регрессии сердечно-сосудистого риска [16].

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению дислипидемий, при вторичной профилактике у пациентов очень высокого риска рекомендовано снижение уровня ХС ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного уровня с достижением целевых значений $< 1,4$ ммоль/л [10]. Имеются доказательства оправданного снижения уровня ХС ЛПНП до минимально возможных значений, по крайней мере у пациентов высокого риска, для уменьшения сердечно-сосудистых событий, обусловленных атеросклерозом, и уменьшения общего сердечно-сосудистого риска [17]. Однако, как показывает практика, далеко не всем пациентам удается достичь целевого уровня ХС.

Среди основных групп антигиперлипидемических препаратов, вошедших в клинические рекомендации, для которых разработан консенсус этапного комбинирования, в настоящее время выделяют статины, селективные ингибиторы абсорбции холестерина, ингибиторы PCSK9 и препараты РНК-таргетной терапии.

Статины

Статины являются препаратами первой линии терапии пациентов после перенесенного ОКС. Механизм действия статинов заключается в уменьшении синтеза холестерина (ХС) в печени за счет конкурентного ингибирования активности фермента ГМГ-КоА-редуктазы. В результате снижения содержания внутриклеточного холестерина увеличивается экспрессия рецепторов ХС ЛПНП на поверхности мембраны гепатоцита, что в свою очередь приводит к увеличению захвата новых частиц ХС ЛПНП, апоВ-содержащих липопротеинов, включая триглицериды (ТГ). Согласно метаанализу исследований, в которых приняли участие около 170 тысяч пациентов, выявлена статистически значимая зависимость монотерапии статинами со снижением сердечно-сосудистых и коронарных событий [16].

Стоит отметить, что эффективность снижения уровня ХС ЛПНП является дозозависимой. Различают высокоинтенсивную терапию, которая предполагает назначение такой дозировки статина, которая позволяет снизить уровень ХС ЛПНП $\geq 50\%$, а также терапию умеренной интенсивности, при которой ожидаемая регрессия составляет 30–50% от исходного уровня. Однако у ряда пациентов остается проблема остаточного (резидуального) сердечно-сосудистого риска, ассоциированного с концентрацией ХС ЛПНП в сыворотке крови. Анализ результатов исследований, включавших более 38 тысяч пациентов, показал, что у пациентов, перенесших ОКС на фоне монотерапии статинами остаточный риск сердечно-сосудистых событий остается высоким и обусловлен именно резидуальной дислипидемией [18].

Таким образом, в настоящее время большая часть пациентов, перенесших острое коронарное событие с последующим чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), получают терапию статинами, однако в отдаленном периоде, согласно данным исследования EUROASPIRE IV (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events), лишь 16 % из них достигают целевых значений ХС ЛПНП. Все это диктует необходимость выбора более агрессивной стратегии гиполипидемической терапии с целью вторичной профилактики ССЗ у пациентов высокого и очень высокого риска [9].

Селективные ингибиторы абсорбции холестерина

В случае недостижения целевых значений ХС ЛПНП на фоне оптимальной терапии статинами, согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества, целесообразно добавление к терапии селективных ингибиторов абсорбции холестерина (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) в качестве препаратов второй линии [19, 20]. Среди этого класса препаратов в рекомендациях в настоящее время присутствует пока только эзетимиб. При пероральном приеме молекулы эзетимиба, взаимодействуя с белком Ниманна-Пика типа C1 (NPC1L1) на уровне ворсинчатой каймы кишечника, блокируют всасывание холестерина, поступающего с пищей и из желчи, при этом не оказывая влияния на всасывание жирорастворимых питательных веществ. Таким образом, за счет уменьшения поступления холестерина из кишечника в печень активируется выработка рецепторов ЛПНП на поверхности мембраны гепатоцитов, что, в свою очередь, приводит к повышению клиренса ХС ЛПНП из крови.

Метаанализ рандомизированных клинических исследований показал, что монотерапия эзетимибом сопровождалась снижением уровня ХС ЛПНП до 18,5 % по сравнению с плацебо. Комбинированная терапия эзетимибом со статином приводила к усилению гиполипидемического эффекта до 15 % по сравнению с монотерапией статином. Следует отметить, что сочетание эзетимиба и статина более эффективно в отношении снижения уровня ХС ЛПНП, чем увеличение дозировки статина в монотерапии [21].

В последние годы отмечена тенденция поиска и расширения линейки лекарственных средств, способных ингибировать абсорбцию ХС на уровне кишечника. Так, имеются данные клинических исследований, демонстрирующих антигиполипидемическую эффективность препаратов, содержащих растительные сапонины [22, 23, 24]. Наиболее изученным в данном вопросе является экстракт корней и корневищ Диоскореи ниппонской, ранее этот препарат был известен как Полиспонин, в настоящее время единственным зарегистрированным в РФ лекарственным средством с данным действующим веществом является пероральный препарат Вазоспонин (ЗАО «ВИФИТЕХ», Россия). Основой препарата Вазоспонин является известная молекула диосгенина, относящаяся к классу стероидных

сапонинов и добываемая из экстракта корней и корневищ Диоскореи ниппонской. Гиполипидемическое действие Вазоспона определяется способностью диосгенина увеличивать экспрессию белков *ABCG5* и *ABCG8* гепатоцитов и энтероцитов, что приводит к увеличению выведения ХС из организма в составе желчи и уменьшению его всасывания из кишечника, кроме того, диосгенин способен снижать экспрессию белка *NPC1L1*, дополнительно ограничивая поступление ХС на уровне кишечника [23, 24]. Среди важных особенностей Вазоспона можно также выделить его патогенетически значимые плеiotропные эффекты для предупреждения развития/прогрессирования атеросклероза, такие как способность расширять периферические артерии, снижать показатели периферического сосудистого сопротивления и оказывать позитивное влияние на эластические свойства сосудистой системы. Предположительными механизмами такого влияния являются антиатерогенный и холиномиметический эффекты диосгенина.

Первично опыт применения Диоскореи ниппонской был продемонстрирован в ряде исследовательских работ по изучению эффективности курсового применения препарата Полиспонин в лечении дислипидемии у пациентов с атеросклерозом церебральных и коронарных артерий, а также при сочетании атеросклероза с артериальной гипертензией [25, 26]. В ходе одной из таких работ были зафиксированы положительные клинические изменения: у больных понижался уровень общего ХС в крови, нормализовалось артериальное давление и, как следствие, уменьшались или исчезали головная боль, шум в ушах, утомляемость [25]. По данным другого исследования была показана эффективность Полиспона у больных со стабильной ИБС в сочетании с гипертензией в виде значительного снижения уровня общего ХС и апоВ-содержащих ЛПНП, повышения фосфолипидов в сыворотке крови, уменьшения частоты и продолжительности приступов стенокардии и потребности в нитратах [26]. Имеются данные, что применение Полиспона у больных с СД и диабетической ангиопатией сопровождается снижением ХС в сыворотке крови, нормализацией протромбинового индекса и адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов [25–27].

В продолжение расширения доказательной базы в отношении эффективности Диоскореи ниппонской относительно недавно опубликованы результаты исследования по оценке влияния препарата Вазоспонин на показатели липидного спектра, а также на эластические свойства артерий магистрального типа у больных с мультифокальным атеросклерозом [28, 29]. В исследование вошли пациенты очень высокого риска, перенесшие ОИМ с последующим ЧКВ (за 2–12 предшествующих месяцев) в сочетании с периферическим гемодинамически значимым атеросклерозом брахиоцефальных артерий и/или артерий нижних конечностей. На момент включения в исследование на фоне предшествующей стандартной терапии статинами у больных не были достигнуты целевые показатели липидного профиля. Результаты работы

показали, что комбинированная терапия аторвастатина в сочетании с Вазоспонином позволяет достичь значимого снижения уровня общего ХС на 30,7%, ХС ЛПНП – на 37,2%, ТГ – на 37% по сравнению с монотерапией аторвастатином. Кроме того, изучены плеiotропные эффекты рассматриваемой комбинированной терапии, показано достоверное снижение скорости пульсовой волны, линейной скорости кровотока, а также показателей периферического сосудистого сопротивления в группе пациентов, получающих Вазоспонин. В ходе исследования Вазоспонин продемонстрировал высокий профиль безопасности [28, 29].

Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9)

По мере накопления данных по эффективности терапии статинами было показано, что вместе с увеличением экспрессии рецепторов ЛПНП повышается образование PCSK9, что неминуемо будет способствовать разрушению части вновь образовавшихся рецепторов. Таким образом, при последующем увеличении дозы статинов прослеживается лишь незначительное снижение уровня ХС ЛПНП, чем и обусловлен недостаточный холестеринснижающий эффект статинов среди пациентов с гиперлипидемией. Представленные данные создали предпосылки необходимости поиска новых терапевтических подходов, одним из которых может быть нарушение взаимодействия между рецепторами ХС ЛПНП и PCSK9 [30, 31]. В 2009 году появились результаты доклинических испытаний на приматах, показывающие возможность снижения уровня атерогенного ХС ЛПНП с помощью моноклональных антител [31]. В настоящее время в России зарегистрированы два препарата этой группы: алирокумаб и эволокумаб.

Эти препараты содержат человеческие моноклональные антитела, которые блокируют взаимодействие между ферментом PCSK9 и рецепторами ЛПНП печени, нарушая их нормальную рециркуляцию за счет разрушения [32]. В программе PROFICIO (Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different Populations) анализировалось снижение ХС ЛПНП среди пациентов группы риска сердечно-сосудистых заболеваний путем ингибирования PCSK9 [32]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) показало высокую эффективность ингибиторов PCSK9 при добавлении к высокой или умеренной интенсивности терапии статинами у пациентов с клиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза с целью вторичной профилактики [33]. Добавление эволокумаба к максимально переносимой терапии статинами уменьшало количество острых событий во всех сосудистых бассейнах, а не только в коронарном [27, 33–37]. Эффективность ингибиторов PCSK9 не зависела от возраста и была одинаковой как у лиц старше, так и младше 65 лет.

По данным исследования EVOPACS (Evolocumab for Early Reduction of LDL-cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndrome), эволокумаб в сочетании с высокоинтенсивной терапией статинами у пациентов с острым коронарным синдромом приводил к быстрому и интенсивному снижению уровня ХС ЛПНП до целевых значений у пациентов с высоким риском рецидива ОКС в первые месяцы [38]. Применение алирокумаба, по данным проведенных работ, значительно снижает риски возникновения основных больших сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин у пациентов с недавно перенесенным ОКС [39–41].

РНК-таргетные препараты

В России относительно недавно был зарегистрирован инновационный препарат инклизирин. Инклизирин – это препарат на основе двухцепочечной малой интерферирующей РНК (siRNA), которая, попадая в гепатоцит, подавляет экспрессию гена, кодирующего синтез PCSK9. Это происходит по механизму РНК-интерференции, когда блокируются процессы экспрессии гена на стадиях транскрипции, трансляции, дезаденилирования матричной РНК посредством малой интерферирующей РНК. В результате усиливается экспрессия рецепторов ХС ЛПНП на мембране гепатоцитов, что приводит к повышению захвата частиц ХС ЛПНП из кровотока. На сегодняшний день опубликованы результаты 3 исследований III фазы, которые проводились со схожим дизайном, но различались популяционным составом (ORION-9, ORION-10, ORION-11) [42]. Это были рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, в которых приняли участие пациенты с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией, с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза (ACC3) и с эквивалентами риска развития ACC3. Наблюдение продолжалось в течение 18 месяцев.

При объединенном анализе конечных точек показано, что подкожное введение препарата инклизирин 300 мг по схеме (1 день, через 3 месяца, затем каждые 6 месяцев) в дополнение к липидснижающей терапии приводит к значимому процентному изменению уровня ХС ЛПНП: –51% по сравнению с плацебо +4% ($p < 0,0001$) к 510-му дню наблюдения. При проведении доклинических исследований не выявлено отдельных рисков токсичности, канцерогенности или воздействия на репродуктивную систему [42].

Возможные побочные эффекты различных классов антигиперлипидемической терапии

Современная тактика антигиперлипидемической терапии у больных, перенесших ОИМ, предполагает этапную эскалацию с целью достижения целевых значений ЛПНП (менее 1,4 ммоль/л) [10]. Первый этап – назначение терапевтических доз статинов, наиболее распространенными из которых являются аторвастатин, розувастатин и питавастатин. Контроль эффективности (уровня ХС ЛПНП) и безопасности (уровень трансаминаз, миоглобина) целесообразно осуществлять через

30 суток. При недостижении целевых значений ЛПНП имеется возможность увеличения дозировки статинов, однако это зачастую ограничено риском развития гепатоцитолизического синдрома, сахарного диабета, деменции и рабдомиолиза [43, 44]. Несмотря на то что статины являются модуляторами окислительно-восстановительных систем и обладают антиоксидантным действием, установлено, что в некоторых случаях они способны индуцировать генерацию активных форм кислорода, что приводит к развитию окислительного стресса и повреждению компонентов клеточных мембран с последующей гибелью клеток по механизму апоптоза или некроза [45]. Токсическое воздействие на печень проявляется повышением уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы и не зависит от дозы назначаемого статина [46]. Миотоксичность на фоне приема статинов встречается у 1–7 % пациентов [47]. Такой побочный эффект является дозозависимым и может проявляться как легкой миалгией, так и рабдомиолизом, вплоть до развития молниеносного рабдомиолиза с острым почечным повреждением на фоне миоглобинурии [48]. Описаны случаи нефротоксичности при приеме аторвастатина [49].

Более безопасным и эффективным подходом служит комбинация статинов и селективных ингибиторов абсорбции холестерина. Помимо эзетимиба, в этой нише крайне перспективным классом представляются фитостероидные сапонины, доказательства эффективности применения которых постепенно накапливаются.

Существенным преимуществом ингибиторов абсорбции холестерина и фитостероидных сапонинов является то, что данные классы препаратов не оказывают нежелательного системного влияния. Это их объединяет с препаратами класса ингибиторов PCSK9 и РНК-таргетной терапии, которые показали высокий профиль безопасности с отсутствием гепато-, нефро- и миотоксических эффектов [42]. Однако современные фармакоэкономические реалии применения ингибиторов PCSK9 и РНК-таргетной терапии в сравнении с ингибиторами абсорбции холестерина фиксируют существенное преимущество последних.

Особое место среди пациентов, перенесших ОИМ, занимают больные с СД, доля которых составляет порядка 40 % [59]. Применение высоких доз статинов, позволяющих достичь целевого уровня ЛПНП, у данной когорты пациентов становится весьма спорным. Несколько метаанализов крупных клинических исследований с участием статинов показали значимый риск развития СД на фоне терапии высокой интенсивности [50]. Результаты оценки влияния эзетимиба на показатели углеводного обмена также пока неубедительны, так как немногочисленны и весьма противоречивы. Ретроспективное исследование, проведенное в Греции, показало, что высокоинтенсивная терапия статинами способствует повышению риска развития диабета у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, при этом добавление эзетимиба к статинам не оказывало дополнительного отрицательного влия-

ния на уровень глюкозы [51]. Результаты наблюдений Wu H. и соавт. показали, что эзетимиб не повышал уровень гликемии, и фактически эзетимиб в составе комбинированной терапии с низкими дозами статинов в течение более 3 месяцев способен даже улучшить контроль гликемии [52]. Одновременно с этим результаты 24-недельного исследования показали возрастание уровня базальной гликемии при приеме низких доз аторвастатина в комбинации с эзетимибом уже через 6 месяцев терапии, в то время как титрование дозировок розувастатина и аторвастатина в монотерапии до целевых значений ХС ЛПНП не привели к существенным изменениям уровня гликемии натощак [53].

Растительные сапонины, в частности лекарственные препараты на основе диосгенина Диаскорей ниппонской, вероятно, получают преимущество перед классом ингибиторов абсорбции ХС в отношении более низкой вероятности инициации нарушений углеводного обмена. Так, по результатам ранее проведенных исследований Полиспонин показал высокий профиль безопасности по данному побочному действию, имеются убедительные данные о возможности его применения у пациентов с СД и периферическим атеросклерозом, с чем абсолютно согласуется современный опыт применения Вазоспона [28, 29]. Учитывая представленные данные, целесообразно и перспективно изучение возможности инициации антигиперлипидемической терапии у больных с СД, перенесших ИМ, первично с комбинации статинов и фитостероидных сапонинов. Такая стратегия, высоковероятно, позволит уменьшить временные потери на титрование дозы статинов и ускорит достижение целевых значений ХС ЛПНП, а соответственно снизит риски повторных сердечно-сосудистых событий.

Ингибиторы PCSK9 демонстрируют разнонаправленные данные по возможности индукции нарушений углеводного обмена. На сегодняшний день опубликовано большое количество результатов клинических исследований с участием ингибиторов PCSK9, однако многие из них имели небольшую продолжительность наблюдения – до 24 недель. Кроме того, дизайн большинства исследований не предполагал измерение гликемии и уровня HbA1c. В одном из метаанализов определено, что введение ингибиторов PCSK9 не увеличивало риск развития СД, но значительно увеличивало уровень глюкозы крови натощак и HbA1c при среднем времени наблюдения 1,5 года [54]. Другое исследование, включавшее пациентов с уже диагностированным сахарным диабетом, показало, что ингибиторы PCSK9 не влияют на метаболизм глюкозы [55, 56]. Ramin-Mangata с соавт. сообщили, что на фоне приема ингибиторов PCSK9 не было обнаружено значимой зависимости с изменениями уровня HbA1c, глюкозы крови натощак и риском развития новых случаев сахарного диабета [57, 58].

Заключение

Таким образом, клинико-фармакологическая ниша фитостероидных сапонинов, в частности на основе

диосгенина Диоскореи ниппонской, на сегодняшний день имеет определенную доказательную базу в отношении гиполипидемического действия, а также патогенетически значимых плейотропных эффектов для предупреждения развития/прогрессирования атеросклероза. Данная группа лекарственных средств представляется перспективной в качестве препаратов второй линии для дополнения статинов в комбинированной антигиперлипидемической терапии пациентов, перенесших ОИМ, с целью достижения кумулятивного эффекта по снижению уровня ХС ЛПНП, особенно у больных, имеющих нарушения углеводного обмена. Представленные научные данные создают интерес и основу для проведения широкомасштабных клинических исследований в данном вопросе.

Список литературы / References

- Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Деев А.Д., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Шальнова С.А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Обращения за медицинской помощью и временная нетрудоспособность популяции в возрасте 50–64 года по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 432–442.
- Kontseva A.V., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Deev A.D., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E., Shal'nova S.A. on behalf of the participants of the ESSAY-RF study. Medical treatment and temporary disability of the population aged 50–64 years according to the epidemiological study ESSE-RF. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017. – Vol. 13, No. 4. – P. 432–442 (in Russ.).
- Здравоохранение в России. 2021: Стат. сб./Росстат. – М., 2021. – С. 171. Healthcare in Russia. 2021: Stat. sb./Rosstat. – M., 2021. – P. 171 (in Russ.).
- Шальнова С.А. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 6. – С. 5–10. Данные Росстата www.gsk.ru на 22.06.2019.
- Shal'nova S.A. Trends in mortality in Russia at the beginning of the XXI century (according to official statistics). S.A. Shal'nova, A.D. Deev. Cardiovascular therapy and prevention. – 2011. – Vol. 10, No. 6. – P. 5–10. Rosstat data www.gsk.ru on 22.06.2019 (in Russ.).
- Сичинава Д.П., Калайджян Е.П., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Характеристика пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, включенных в регистр «Профиль-ИМ» // Кардиосоматика. – 2017. – № 1. – С. 5–88.
- Sichinava D.P., Kalaijyan E.P., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. Characteristics of patients who suffered acute myocardial infarction included in the Profile-IM register. Cardiosomatics. – 2017. – No. 1. – C. 5–88 (in Russ.).
- Desta L, Jernberg T, Löfman I, Hofman-Bang C, Hagerman I, Spaak J. et al. Incidence, temporal trends, and prognostic impact of heart failure complicating acute myocardial infarction. The SWEDEHEART Registry (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies): a study of 199,851 patients admitted with index acute myocardial infarctions, 1996 to 2008. JACC Heart Fail. 2015 Mar;3(3):234–42. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.10.007. PMID: 25742760
- Varenhorst C, Hasvold P, Johansson S, Janzon M, Albertsson P, Leosdottir M. et al. Culprit and Nonculprit Recurrent Ischemic Events in Patients With Myocardial Infarction: Data From SWEDEHEART (Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies). J. Am. Heart Assoc. 2018 Jan 9;7(1): e007174. DOI: 10.1161/JAHA.117.007174. Epub 2018 Jan 4.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2015 Jan 27;131(4): e29–322. DOI: 10.1161/CIR.000000000000152
- Самородская И.В., Бойцов С.А. Повторный инфаркт миокарда: оценка, риски, профилактика // Российский кардиологический журнал. 2017;6(146):139–145. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-139-145>
- Samorodskaya I.V., Boytsov S.A. Repeated myocardial infarction: assessment, risks, prevention. Russian Journal of Cardiology. 2017;6(146):139–145 (in Russ.). <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-139-145>
- Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аюшева А.К., Соколова О.Ю., Курсаков А.А. и др. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни в России и Европе: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV // Кардиология 2015;55(12):99–107.
- Pogosova N.V., Oganov R.G., Boitsov S.A., Ausheva A.K., Sokolova O.Yu., Kursakov A.A. et al. Monitoring of secondary prevention of ischemic disease in Russia and Europe: results of the Russian part of the EUROASPIRE IV international multicenter study. Cardiology. 2015;55(12):99–107 (in Russ.).
- Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска // Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):145.
- Guidelines ESC/EAS for the treatment of dyslipidemia: modification lipids to reduce cardiovascular risk. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(5):145 (in Russ.).
- Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) case-control study. Lancet. 2004;(364):937–952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
- Muromtseva G.A., Kontseva A.V., Konstantinov V.V. et al. Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Russian population in 2012–2013 The results of the ESSAY-RF research. Cardiovascular therapy and prevention. 2014;13(6):4–11 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Шальнова С.А., Езов М.В., Метельская В.А., Евстифеева С.Е., Тарасов В.И., Муромцева Г.А. и др. Ассоциации липопротеида (A) с факторами риска атеросклероза в Российской популяции (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019. Т. 15, № 5. С. 612–621.
- Shal'nova S.A., Yezhov M.V., Metel'skaya V.A., Evstifeeva S.E., Tarasov V.I., Muromtseva G.A. et al. Associations of lipoprotein (A) with risk factors for atherosclerosis in the Russian population (data from the ESSE-RF observational study). Rational pharmacotherapy in cardiology. 2019. Vol. 15, No. 5. P. 612–621 (in Russ.).
- Мешков А.Н., Ершова А.И., Шальнова С.А., Алиева А.С., Бажан С.С., Барбараш О.Л. и др. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников // Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2020;16(1):24–32. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-17
- Meshkov A.N., Ershova A.I., Shal'nova S.A., Alieva A.S., Bazhan S.S., Barbarash O.L. et al. Cross-sectional study to assess the prevalence of familial hypercholesterolemia in certain regions of the Russian Federation: relevance, research design and initial characteristics of the participants. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(1):24–32 (in Russ.). DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-17
- Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2016;316:1289–1297.
- 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;376:1670–1681.
- Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K. et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2018;319:1566–1579.
- Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S. et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 64, No. 5. P. 485–494.
- Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // Кардиоваскулярная профилактика. 2018;6:7–122.
- Boitsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G. et al. Cardiovascular prevention 2017. Russian national recommendations. Cardiovascular prevention. 2018;6:7–122 (in Russ.).
- Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Балахонova Т.В., Гуревич В.С. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) / Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020) // Евразийский кардиологический журнал. 2020;(2):6–29. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-6-29>
- Kukharchuk V.V., Yezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Balakhonova T.V., Gurevich V.S., etc. Clinical recommendations of the Eurasian Association of Cardiologists (EOC) / National Society for the Study of Atherosclerosis (NOA, Russia) on the diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). Eurasian Journal of Cardiology. 2020;(2):6–29 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-6-29>
- Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman S, Sattar N. et al. Gaus-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. JAMA 2016;315:1580–1590.
- Гусев А.А. Сравнительное изучение биологических свойств сапонинов // Ветеринария. 1980;1:26.
- Gusev A.A. Comparative study of biological properties of saponins. Veterinary medicine. 1980;1:26 (in Russ.).
- Fang-Chun Wu and Jian-Guo Jiang. Effects of diosgenin and its derivatives on atherosclerosis. Food Funct. 2019;10: 7022–7036. DOI: 10.1039/c9fo00749k
- Yan Chen, You-Mei Tang, Su-Lan Yu, Yu-Wei Han, Jun-Ping Kou, Bao-Lin Liu, Bo-Yang Yu. Advances in the pharmacological activities and mechanisms of diosgenin. Chinese Journal of Natural Medicines 2015;13(8):0578–0587. DOI: 10.1016/S1875-5364(15)30053-4.
- Шулуто И.Б., Турбаева А.Я., Нестеров В.А. Терапевтическая эффективность сапонинов диоскореи при лечении больных атеросклерозом. В кн.: Лекарственные средства из растений / под ред. А.Д. Туровой. М., 1962. С. 143.
- Shulutko I.B., Tugbaeva L.Ya., Nesterov V.A. Therapeutic efficacy of saponins of dioscorea in the treatment of patients with atherosclerosis. In the book: Medicinal products from plants. Edited by A.D. Turova. M., 1962. P. 143 (in Russ.).
- Милимовка М.Е., Коновалов М.Н., Рыбников М.И., Димат М.И. Опыт лечения больных атеросклерозом полиспонином // Врч. дело. 1963;1.
- Milimovka M.E., Konvalov M.N., Rybnikov M.I., Dimat M.I. Experience of treating patients with atherosclerosis with polysponine. Doctor. case. 1963;1 (in Russ.).
- Yu H, Zheng L, Xu L, Yin L, Lin Y, Li H, Liu K, Peng J. Potent effects of the total saponins from Dioscorea nipponica Makino against streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus in rats. Phytother Res. 2015;29(2):228–40.

28. Богданов А.Р., Пыко М.Е., Пыко А.А. Возможности коррекции резидуальной дислипидемии у больных с мультифокальным атеросклерозом, получающих оптимальную терапию статинами // *Consilium Medicum*. 2020;22(1):54–60. Bogdanov A.R., Pyko M.E., Pyko A.A. Possibilities of correction of residual dyslipidemia in patients with multifocal atherosclerosis receiving optimal statin therapy. *Consilium Medicum*. 2020;22(1):54–60 [in Russ.].
29. Богданов А.Р., Пыко М.Е., Романова Т.А., Федулаев Ю.Н. Влияние растительных сапонинов на показатели эластичности магистральных артерий у больных с мультифокальным атеросклерозом // *CardioSomatika*. 2021. Т. 12. № 1. С. 41–47. Bogdanov A.R., Pyko M.E., Romanova T.A., Fedulaev Yu.N. The effect of plant saponins on the elasticity of the main arteries in patients with multifocal atherosclerosis. *CardioSomatika*. 2021. Vol. 12. No. 1. P. 41–47 [in Russ.].
30. Oyama K, Giugliano RP, Tang M. et al. Effect of evolocumab on acute arterial events across all vascular territories: results from the FOURIER trial. *Eur. Heart J*. 2021;42:4821–9.
31. Chan J. C., Piper D. E., Cao Q. et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. Vol. 106. No. 24. P. 9820–9825.
32. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P. et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet*. 2012;380:2007–2017.
33. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC. et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med*. 2017;376:1713–1722.
34. Sabatine MS, Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease. Analysis From FOURIER Circulation. 2018;138:756–766. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309
35. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarencu P, Belch JJF, Boren J. et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur. Heart J*. 2018;39:1131–1143. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx549
36. Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL. et al. Stroke prevention with the PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-kexin type 9) inhibitor evolocumab added to statin in high-risk patients with stable atherosclerosis. *Stroke*. 2020;51:1546–54.
37. Dayoub EJ, Eberly LA, Nathan AS. et al. Adoption of PCSK9 inhibitors among patients with atherosclerotic disease. *J. Am. Heart Assoc*. 2021;10: e019331.
38. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Matter CM, Muller O, Häner J, Gencer B, Crjenica C, Amiri P, Deckarm O, Iglesias JF, Räber L, Heg D, Mach F. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *J. Am. Coll. Cardiol*. 2019 Nov 19;74(20):2452–2462. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.010. Epub 2019 Aug 31. PMID: 31479722.
39. Карпов Ю.А. Ингибиторы PCSK9 в улучшении прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: данные исследования ODYSSEY OUTCOMES // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(6):922–934. DOI: 10.20996/1819-6446-201814-6-922-934 Karpov Yu.A. PCSK9 inhibitors in improving prognosis in patients after acute coronary syndrome: data from the ODYSSEY OUTCOMES study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):922–934 [in Russ.]. DOI: 10.20996/1819-6446-201814-6-922-934
40. Ostadal P, Steg PG, Poulouin Y, Bhatt DL, Bitter VA, Chua T. et al. ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Metabolic risk factors and effect of alirocumab on cardiovascular events after acute coronary syndrome: a post-hoc analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 May; 10(5):330–340. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00043-2. Epub Apr 1.
41. Räber L, Ueki Y, Otsu T. et al., on behalf of the PACMAN-AMI Collaborators. 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; Apr 3:[Epub ahead of print].
42. Ray KK, Wright RS, Kallend D. et al., on behalf of the ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients With Elevated LDL Cholesterol. *N. Engl. J. Med*. 2020;382:1507–19.
43. Pal S, Ghosh M, Ghosh S. et al. Atorvastatin induced hepatic oxidative stress and apoptotic damage via MAPKs, mitochondria, calpain and caspase 12 dependent pathways. *Food Chem Toxicol*. 2015;83:36–47. DOI: 10.1016/j.fct.2015.05.016 14
44. Sakaeda T, Kadoyama K, Okuno Y. Statin-associated muscular and renal adverse events: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *PLoS One*. 2011;6(12): e28124. DOI: 10.1371/journal.pone.0028124
45. Abdoli N, Heidari R, Azami Y, Eghbal MA. Mechanisms of the statins cytotoxicity in freshly isolated rat hepatocytes. *J. Biochem. Mol. Toxicol*. 2013;27(6):287–294. DOI: 10.1002/jbt.21485
46. Чаулин А.М. Основные побочные эффекты статинов в клинической практике / А.М. Чаулин // *Клиническая практика*. – 2022. – Т. 13. № 2. – С. 98–107. DOI: 10.17816/clinpract108076. END QHSXST. Chaulin A.M. The main side effects of statins in clinical practice / A.M. Chaulin. *Clinical practice*. 2022. Vol. 13. No. 2. P. 98–107 [in Russ.]. DOI: 10.17816/clinpract108076. END QHSXST.
47. Backes JM, Ruisinger JF, Gibson CA, Moriarty PM. Statin-associated muscle symptoms-Managing the highly intolerant. *J. Clin. Lipidol*. 2017;11(1):24–33. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.01.006
48. Du Souich P, Roederer G, Dufour R. Myotoxicity of statins: Mechanism of action. *Pharmacol. Ther*. 2017;175:1–16. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.029
49. Annigeri RA, Mani RM. Acute interstitial nephritis due to statin and its class effect. *Indian. J. Nephrol*. 2015;25(1):54–56. DOI: 10.4103/0971-4065.136883.
50. Angelidi AM, Stambolliu E, Adamopoulou KI, Kousoulis AA. Is atorvastatin associated with new onset diabetes or deterioration of glycemic control? Systematic review using data from 1.9 million patients. *International journal of endocrinology*. 2018;2018.
51. Barkas F, Elisaf M, Liberopoulos E, Kouras E, Liamis G, Rizos EC. Statin therapy with or without ezetimibe and the progression to diabetes. *J. Clin. Lipidol*. 2016;10(2):306–313.
52. Wu H, Shang H, Wu J. Effect of ezetimibe on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2018;60(2):229–239.
53. Кошельская О.А., Сушкова А.С., Журавлева О.А., Винницкая И.В., Бразовская Н.Г., Кравченко Е.С. и др. Прогнозирование динамики базальной гликемии в ходе полугодовой липидснижающей терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска // *Сахарный диабет*. 2017. Т. 20. № 5. С. 374–383. DOI: 10.14341/DM8633. Koshelskaya O. A., Sushkova A. S., Zhuravleva O. A., Vinnitskaya I. V., Brazovskaya N. G., Kravchenko E. S. etc. Predicting the dynamics of basal glycemia during semi-annual lipid-lowering therapy in patients with high cardiovascular risk. *Diabetes mellitus*. 2017. Vol. 20. No. 5. P. 374–383 [in Russ.]. DOI: 10.14341/DM8633
54. de Carvalho, LSF, Campos, AM, Sposito, AC. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis with over 96,000 patient-years. *Diabetes Care*. 2018;41(2):364–367.
55. Monami M, Sesti G, Mannucci E. PCSK9 inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis of metabolic and cardiovascular outcomes in patients with diabetes. *Diabetes, obesity and metabolism*. 2019;21:903–908.
56. Chiu SW, Pratt CM, Feinn R, Chatterjee S. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and ezetimibe on risk of new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis of large, double-blinded randomized controlled trials. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2020;25:409–417.
57. Ramin-Mangata S, Wargny M, Pichelin M. et al. Circulating PCSK9 levels are not associated with the conversion to type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2020;293:49–56.
58. Naeem F, McKay G, Fisher M. Cardiovascular outcomes trials with statins in diabetes. *British journal of diabetes*. 2018;18:7–13.
59. Кожужева М.А., Марданов Б.У., Мамедов М.Н. Острый коронарный синдром при сахарном диабете: особенности патогенеза, течения и терапии // *Профилактическая медицина*. 2021;24(2):89–96. <https://doi.org/10.17116/profmed20212402189> Kokozheva M. A., Mardanov B. U., Mamedov M. N. Acute coronary syndrome in diabetes mellitus: features of pathogenesis, course and therapy. *Preventive medicine*. 2021;24(2):89–96 [in Russ.]. <https://doi.org/10.17116/profmed20212402189>

Статья поступила / Received 16.03.23

Получена после рецензирования / Revised 21.03.23

Принята в печать / Accepted 27.03.23

Сведения об авторах:

Богданов Альфред Равилович, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии¹, советник ректора², зав. отделением кардиологии для больных с острым инфарктом миокарда³. E-mail: bogdanov.ar@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8515-7485

Кумбатова Анастасия Владимировна, врач-кардиолог отделения кардиологии для больных с острым инфарктом миокарда³. E-mail: anas-korotneva90@yandex.ru ORCID: 0009-0002-7209-2859

Федулаев Юрий Николаевич, д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии¹. E-mail: kuwert@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4040-2971

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», Москва

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия

Автор для переписки: Богданов Альфред Равилович. E-mail: bogdanov.ar@mail.ru

Для цитирования: Богданов А.Р., Кумбатова А.В., Федулаев Ю.Н. Современная стратегия комбинированной антигиперлипидемической терапии в постинфарктном периоде: фокус на фитостероидных сапонилах. *Медицинский алфавит*. 2023; (13): 11–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-13-11-17>

About authors

Bogdanov Alfred R., Grand PhD in Medical sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy¹, advisor to the rector², Head of the Department of Cardiology for Patients with Acute Myocardial Infarction³. E-mail: bogdanov.ar@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8515-7485

Kumbatova Anastasiya V., cardiologist of the Cardiology Department for patients with acute myocardial infarction³. E-mail: anas-korotneva90@yandex.ru. ORCID: 0009-0002-7209-2859

Fedulaev Yuriy N., Grand PhD in Medical sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy¹. E-mail: kuwert@yandex.ru ORCID: 0000-0003-4040-2971

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

² Russian State Social University, Moscow

³ City Clinical Hospital N 13 of the Moscow City Health Department, Russia

Corresponding author: Bogdanov Alfred R. E-mail: bogdanov.ar@mail.ru

For citation: Bogdanov A. R., Kumbatova A. V., Fedulaev Yu. N. Modern strategy of combined antihyperlipidemic therapy in the postinfarction period: focus on phytosteroid saponins. *Medical alphabet*. 2023; (13): 11–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-13-11-17>

