



КАРДИОЛОГИЯ/CARDIOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2026.10.2> EDN: TXQSJV**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ И ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ ИНТЕНСИФИКАЦИИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

Научная статья

Савищева А.А.¹, Маль Г.С.², Леонидова К.О.^{3,*}²ORCID : 0000-0003-1712-5005;³ORCID : 0000-0001-6120-6748;¹Тульская областная клиническая больница, Тула, Российская Федерация^{2,3}Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (k_leonidova[at]list.ru)

Предложена: 20.07.2026; Принята: 29.09.2026; Опубликовано: 23.10.2026

Аннотация

Цель исследования: оценить клиничко-лабораторную безопасность последовательной интенсификации гиполипидемической терапии и динамику качества жизни у больных ишемической болезнью сердца.

В проспективное открытое исследование включены 200 пациентов, не достигших уровня ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л после четырех недель приема аторвастатина 40 мг/сут. Всем пациентам назначали эзетимиб 10 мг/сут, а при сохранении ХС ЛПНП ≥1,4 ммоль/л добавляли алирокумаб или эволокумаб. Наблюдение продолжалось 24 недели. Безопасность оценивали по уровням АЛТ, АСТ, КФК, креатинина, расчетной СКФ и нежелательным явлениям, качество жизни — по опроснику SF-36.

Клинически значимых изменений лабораторных показателей не выявлено. Случаев повышения трансаминаз более трех верхних границ нормы, КФК более пяти верхних границ нормы и серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Через 24 недели отмечено улучшение всех восьми шкал SF-36.

Последовательная интенсификация гиполипидемической терапии характеризовалась приемлемой безопасностью и не сопровождалась ухудшением качества жизни пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, гиполипидемическая терапия, безопасность, качество жизни, SF-36, эзетимиб, ингибиторы PCSK9, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, ожирение.

CLINICAL-LABORATORY SAFETY AND CHANGES IN LIFE QUALITY AMONG PATIENTS WITH ISCHAEMIC HEART DISEASE FOLLOWING A SEQUENTIAL ESCALATION OF LIPID-LOWERING THERAPY

Research article

Savishcheva A.A.¹, Mal G.S.², Leonidova K.O.^{3,*}²ORCID : 0000-0003-1712-5005;³ORCID : 0000-0001-6120-6748;¹Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russian Federation^{2,3}Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

* Corresponding author (k_leonidova[at]list.ru)

Suggested: 20.07.2026; Accepted: 29.09.2026; Published: 23.10.2026

Abstract

Research objective: to evaluate the clinical and laboratory safety of the sequential intensification of lipid-lowering therapy and changes in quality of life in patients with ischaemic heart disease.

A prospective, open-label study included 200 patients who had not achieved an LDL-C level of <1,4 mmol/l after four weeks of treatment with 40 mg/day of atorvastatin. All patients were prescribed 10 mg/day of ezetimibe, and if LDL-C remained ≥1,4 mmol/l, alirocumab or evolocumab was added. Follow-up continued for 24 weeks. Safety was evaluated by measuring levels of ALT, AST, CPK, creatinine and estimated GFR, as well as adverse events; quality of life was assessed using the SF-36 questionnaire.

No clinically significant changes in laboratory parameters were observed. No cases of transaminase levels exceeding three times the upper limit of normal, CPK levels exceeding five times the upper limit of normal, or serious adverse events were reported. After 24 weeks, improvements were noted across all eight SF-36 scales.

The gradual intensification of lipid-lowering therapy was associated with acceptable safety and did not result in a deterioration in patients' quality of life.

Keywords: ischaemic heart disease, dyslipidaemia, lipid-lowering therapy, safety, quality of life, SF-36, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, chronic renal disease, diabetes mellitus, obesity.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет ведущие позиции в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости, инвалидизации и смертности. Пациенты с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием

относятся к категории очень высокого риска повторных ишемических событий, поэтому интенсивная коррекция атерогенной дислипидемии является обязательным компонентом вторичной профилактики [1], [2].

Основной терапевтической мишенью при лечении дислипидемии остается холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Для больных ИБС рекомендовано достижение ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л при одновременном снижении не менее чем на 50% от исходного уровня [1], [3]. Однако даже назначение статина высокой интенсивности не всегда обеспечивает требуемую глубину липидного ответа.

Современная стратегия лечения предусматривает последовательное добавление препаратов с взаимодополняющими механизмами действия. При недостижении целевого уровня на максимально переносимой дозе статина рекомендовано присоединение эзетимиба, а при недостаточной эффективности двойной терапии – ингибитора пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексинового типа 9 (PCSK9) [2], [3], [4].

Клиническая эффективность такой стратегии подтверждена результатами крупных рандомизированных исследований. Добавление эзетимиба к статину в исследовании IMPROVE-IT обеспечивало дополнительное снижение ХС ЛПНП и уменьшение риска сердечно-сосудистых событий [5]. В исследованиях FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES применение эволокумаба и алирокумаба приводило к выраженному снижению ХС ЛПНП и улучшению сердечно-сосудистых исходов [6], [7].

Вместе с тем в реальной клинической практике интенсификация гиполипидемической терапии нередко ограничивается опасениями относительно возможного повышения активности печеночных ферментов, развития мышечных нежелательных явлений, ухудшения функции почек и увеличения лекарственной нагрузки. Указанные опасения особенно актуальны для пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), сахарным диабетом 2 типа (СД2), ожирением и полипрагмазией.

ХБП, СД2 и ожирение являются самостоятельными факторами высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Эти состояния сопровождаются изменениями метаболизма лекарственных препаратов, хроническим системным воспалением, нарушениями углеводного и липидного обмена, а также необходимостью применения многокомпонентной терапии. Поэтому сведения о переносимости последовательной гиполипидемической терапии у пациентов с различными коморбидными фенотипами имеют непосредственное практическое значение.

Оценка безопасности лечения не должна ограничиваться регистрацией лабораторных отклонений. Увеличение количества препаратов, необходимость регулярного лабораторного контроля и применение подкожных инъекций могут влиять на субъективную приемлемость терапии, физическую активность, эмоциональное состояние и социальное функционирование пациента.

Для комплексной оценки качества жизни широко применяется опросник SF-36, включающий восемь шкал физического и психосоциального здоровья: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненную активность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование и психическое здоровье [8], [9], [10].

Цель исследования — оценить клинико-лабораторную безопасность последовательной интенсификации гиполипидемической терапии и динамику показателей качества жизни у больных ИБС с различными коморбидными фенотипами.

Методы и принципы исследования

Работа выполнена как проспективное открытое нерандомизированное сравнительное исследование с заранее заданной фенотипической стратификацией пациентов.

На скрининговом этапе обследованы 287 пациентов с ИБС или хроническим коронарным синдромом, артериальной гипертензией и дислипидемией. Всем обследованным назначали аторвастатин в дозе 40 мг/сут в течение четырех недель.

После завершения вводного периода 87 пациентов не вошли в основной этап исследования в связи с достижением ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л. Основную исследуемую когорту составили 200 пациентов с сохраняющимся уровнем ХС ЛПНП $\geq 1,4$ ммоль/л.

Продолжительность основного этапа наблюдения составила 24 недели.

Критериями включения являлись:

- возраст от 40 до 70 лет;
- стабильное течение ИБС или хронического коронарного синдрома;
- артериальная гипертензия 1–3 степени;
- первичная дислипидемия;
- ХС ЛПНП $\geq 1,4$ ммоль/л после четырехнедельного приема аторвастатина 40 мг/сут;
- подписанное информированное добровольное согласие.

Критериями исключения являлись:

- нестабильное течение ИБС;
- острый коронарный синдром в предшествующие шесть месяцев;
- декомпенсация хронической сердечной недостаточности в предшествующие шесть месяцев;
- фракция выброса левого желудочка менее 30%;
- активное заболевание печени;
- повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более трех верхних границ нормы;
- повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) более пяти верхних границ нормы;
- расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²;
- сахарный диабет 1 типа; – острые инфекционно-воспалительные заболевания;

- активные аутоиммунные или онкологические заболевания;
 - беременность и период грудного вскармливания.
- Пациенты были распределены на четыре равные группы по 50 человек:
- группа сравнения — пациенты без изучаемых коморбидных фенотипов;
 - группа ХБП 2–3 стадии недиабетического генеза;
 - группа СД2;
 - группа ожирения II степени.

ХБП диагностировали при наличии признаков структурного или функционального поражения почек, сохранявшихся не менее трех месяцев. К группе ХБП относили пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации 30–59 мл/мин/1,73 м² либо с расчетной скоростью клубочковой фильтрации 60–89 мл/мин/1,73 м² при наличии маркеров повреждения почек.

Ожирение II степени устанавливали при индексе массы тела 35,0–39,9 кг/м². Абдоминальное ожирение подтверждали при окружности талии более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин.

Фенотипические группы формировались как взаимоисключающие исследовательские кластеры. Пациенты с сочетанием ХБП, СД2 и ожирения II степени в данный анализ не включались.

На первом визите всем 200 пациентам к аторвастатину 40 мг/сут добавляли эзетимиб в дозе 10 мг/сут.

Через четыре недели выполняли повторное исследование липидного профиля. При сохранении ХС ЛПНП $\geq 1,4$ ммоль/л назначали один из ингибиторов PCSK9:

- алирокумаб 150 мг подкожно один раз в две недели;
- эволокумаб 140 мг подкожно один раз в две недели.

Контрольные визиты проводили через 4, 12 и 24 недели после включения в основной этап.

Ингибитор PCSK9 был назначен 106 пациентам, или 53,0% исследуемой выборки: 44,0% пациентов группы сравнения, 48,0% больных ХБП, 52,0% больных СД2 и 68,0% пациентов с ожирением II степени. Алирокумаб и эволокумаб получили по 53 пациента.

На каждом визите контролировали фактический прием аторвастатина и эзетимиба, даты инъекций ингибитора PCSK9, соблюдение междозового интервала, пропуски препаратов, переносимость лечения, нежелательные явления и причины временного прекращения терапии.

Клинико-лабораторную безопасность оценивали исходно и в ходе контрольных визитов.

Лабораторный мониторинг включал:

- активность АЛТ;
- активность АСТ;
- активность КФК;
- концентрацию креатинина;
- расчетную скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI.

Клинически значимыми лабораторными отклонениями считали:

- повышение АЛТ или АСТ более трех верхних границ нормы;
- повышение КФК более пяти верхних границ нормы;
- клинически значимое ухудшение функции почек;
- лабораторное нарушение, потребовавшее отмены или существенной коррекции гиполипидемической терапии.

При оценке клинической безопасности регистрировали жалобы пациентов, мышечные симптомы, реакции в месте введения ингибитора PCSK9, аллергические реакции, случаи временного или окончательного прекращения терапии и серьезные нежелательные явления.

Качество жизни оценивали исходно и через 24 недели с помощью опросника SF-36.

Анализировали восемь шкал:

- физическое функционирование;
- ролевое физическое функционирование;
- интенсивность боли;
- общее состояние здоровья;
- жизненную активность;
- социальное функционирование;
- ролевое эмоциональное функционирование;
- психическое здоровье.

Результаты каждой шкалы выражали в баллах от 0 до 100. Более высокий показатель соответствовал более благоприятной субъективной оценке состояния здоровья.

Статистическую обработку выполняли с использованием программы IBM SPSS Statistics, версия 29.0.

Количественные показатели при нормальном распределении представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения: $M \pm SD$. Количественные показатели при распределении, отличающемся от нормального, представлены в виде медианы и межквартильного интервала: $Me [Q1; Q3]$. Для анализа динамики связанных количественных показателей использовали парный t-критерий Стьюдента при нормальном распределении и критерий Вилкоксона при распределении, отличающемся от нормального.

Показатели SF-36 имели нормальное распределение, поэтому представлены в виде $M \pm SD$; для оценки динамики использован парный t-критерий Стьюдента для связанных выборок. В связи с отсутствием отдельной контрольной группы без интенсификации терапии динамику качества жизни интерпретировали как характеристику комплексного клинического наблюдения, а не как изолированный фармакологический эффект гиполипидемических препаратов.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Протокол исследования одобрен Региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 2 от 26 февраля 2025 года.

Все участники подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и требований надлежащей клинической практики.

Основные результаты

Последовательное добавление эзетимиба и, при необходимости, ингибитора PCSK9 не сопровождалось клинически значимым ухудшением показателей функции печени, мышечной безопасности или функции почек.

Медиана АЛТ исходно составляла 27,2 [22,6; 32,2] Ед/л, через 24 недели — 26,6 [22,5; 31,6] Ед/л. Статистически значимых различий не выявлено ($p=0,651$).

Медиана АСТ изменилась с 25,5 [20,3; 29,9] до 25,1 [20,9; 29,3] Ед/л ($p=0,755$).

Активность КФК исходно составляла 118 [95; 142] Ед/л, а через 24 недели — 120 [97; 143] Ед/л ($p=0,535$).

Концентрация креатинина практически не изменилась: 83,4 [73,0; 96,7] мкмоль/л исходно и 83,5 [73,4; 95,9] мкмоль/л через 24 недели ($p=0,480$).

Расчетная скорость клубочковой фильтрации составила соответственно 83,4 [65,5; 92,6] и 83,4 [72,7; 91,5] мл/мин/1,73 м² ($p=0,212$).

Основные лабораторные показатели представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Динамика лабораторных показателей безопасности при последовательной интенсификации гиполипидемической терапии

DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2026.10.2.1>

Показатель	Исходно	Через 24 недели	p
АЛТ, Ед/л	27,2 [22,6; 32,2]	26,6 [22,5; 31,6]	0,651
АСТ, Ед/л	25,5 [20,3; 29,9]	25,1 [20,9; 29,3]	0,755
КФК, Ед/л	118 [95; 142]	120 [97; 143]	0,535
Креатинин, мкмоль/л	83,4 [73,0; 96,7]	83,5 [73,4; 95,9]	0,480
рСКФ СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	83,4 [65,5; 92,6]	83,4 [72,7; 91,5]	0,212
АЛТ или АСТ >3 ВГН, число случаев	0	0	-
КФК >5 ВГН, число случаев	0	0	-

Примечание: данные представлены как Ме [Q1; Q3]. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; КФК – креатинфосфокиназа; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ВГН – верхняя граница нормы

Случаев повышения АЛТ или АСТ более трех верхних границ нормы не зарегистрировано. Повышения КФК более пяти верхних границ нормы также не наблюдалось.

Указанные нарушения отсутствовали как у пациентов, продолжавших двойную терапию аторвастатином и эзетимибом, так и у больных, которым был назначен ингибитор PCSK9.

В течение периода наблюдения серьезных нежелательных явлений, расцененных как связанных с гиполипидемической терапией и потребовавших окончательного прекращения лечения, не зарегистрировано.

Транзиторные изменения отдельных лабораторных показателей не достигали клинически значимых порогов и не требовали отмены аторвастатина, эзетимиба или ингибитора PCSK9.

Клинически значимого ухудшения функции почек не выявлено. У пациентов с ХБП 2-3 стадии последовательная интенсификация терапии не сопровождалась прогрессирующим снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации в течение 24 недель.

Таким образом, применение третьей ступени гиполипидемической терапии не привело к появлению дополнительного лабораторного сигнала гепатотоксичности, мышечной токсичности или нефротоксичности.

Через 24 недели наблюдения отмечена положительная динамика всех восьми шкал опросника SF-36.

Физическое функционирование увеличилось с $72,3 \pm 17,8$ до $79,6 \pm 15,9$ балла ($p<0,001$). Показатель ролевого физического функционирования возрос с $65,6 \pm 22,4$ до $71,9 \pm 20,7$ балла ($p<0,001$).

Оценка интенсивности боли улучшилась с $62,3 \pm 18,9$ до $69,3 \pm 17,6$ балла ($p<0,001$), общего состояния здоровья — с $58,1 \pm 16,2$ до $65,0 \pm 15,4$ балла ($p<0,001$).

Жизненная активность увеличилась с $57,1 \pm 17,1$ до $63,5 \pm 16,0$ балла ($p<0,001$). Социальное функционирование возросло с $69,8 \pm 19,3$ до $77,1 \pm 17,5$ балла ($p<0,001$).

Показатель ролевого эмоционального функционирования изменился с $66,4 \pm 23,1$ до $73,5 \pm 21,2$ балла ($p<0,001$), психического здоровья – с $68,1 \pm 15,8$ до $74,6 \pm 14,9$ балла ($p<0,001$).

Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Динамика показателей качества жизни по опроснику SF-36

DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2026.10.2.2>

Шкала SF-36	n	Исходно, M ± SD	Через 24 недели, M ± SD	Δ	p
Физическое функционирование	200	72,3 ± 17,8	79,6 ± 15,9	+7,3	<0,001
Роль физическое функционирование	200	65,6 ± 22,4	71,9 ± 20,7	+6,3	<0,001
Интенсивность боли	200	62,3 ± 18,9	69,3 ± 17,6	+7,0	<0,001
Общее состояние здоровья	200	58,1 ± 16,2	65,0 ± 15,4	+6,9	<0,001
Жизненная активность	200	57,1 ± 17,1	63,5 ± 16,0	+6,4	<0,001
Социальное функционирование	200	69,8 ± 19,3	77,1 ± 17,5	+7,3	<0,001
Роль эмоциональное функционирование	200	66,4 ± 23,1	73,5 ± 21,2	+7,1	<0,001
Психическое здоровье	200	68,1 ± 15,8	74,6 ± 14,9	+6,5	<0,001

Примечание: данные представлены как $M \pm SD$; n – число наблюдений; Δ – разность средних значений; p – парный t-критерий Стьюдента для связанных выборок

Ни по одной из шкал SF-36 ухудшения показателей не выявлено. Следовательно, увеличение лекарственной нагрузки и применение инъекционного ингибитора PCSK9 не сопровождалось ухудшением субъективного физического, социального или психоэмоционального состояния пациентов.

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о приемлемом клиничко-лабораторном профиле безопасности последовательной интенсификации гиполипидемической терапии у больных ИБС, включая пациентов с ХБП 2–3 стадии, СД2 и ожирением II степени.

На протяжении 24 недель не выявлено статистически или клинически значимого повышения активности АЛТ, АСТ или КФК. Отсутствовали случаи повышения трансаминаз более трех верхних границ нормы и КФК более пяти верхних границ нормы. Эти результаты имеют практическое значение, поскольку опасения относительно печеночной и мышечной безопасности являются одной из причин недостаточной интенсивности липидснижающей терапии.

Современные данные показывают, что клинически значимые мышечные осложнения при использовании статинов встречаются значительно реже, чем неспецифические мышечные жалобы, регистрируемые в открытой клинической практике [11]. Наличие мышечных симптомов требует оценки их временной связи с терапией, определения КФК и анализа альтернативных причин, но не должно автоматически приводить к отказу от достижения липидной цели.

В настоящем исследовании аторвастатин применяли как обязательную базовую ступень терапии. Последующее добавление эзетимиба позволяло усилить гиполипидемический эффект без увеличения дозы статина. Результаты исследования RACING подтверждают, что сочетание статина с эзетимибом может обеспечивать эффективный контроль ХС ЛПНП и благоприятную переносимость по сравнению с монотерапией статином высокой интенсивности [12].

Ингибиторы PCSK9 были назначены более чем половине пациентов исследуемой выборки. Моноклональные антитела к PCSK9 не метаболизируются системой цитохрома P450 и обладают низким потенциалом клинически значимых межлекарственных взаимодействий. Это особенно важно у пациентов с ИБС и коморбидностью, получающих многокомпонентную терапию.

В исследованиях FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES применение эволокумаба и алирокумаба не сопровождалось значимым увеличением частоты тяжелых системных нежелательных явлений [6], [7]. Продленное наблюдение FOURIER-OLE также не выявило новых сигналов безопасности при длительном достижении очень низких значений ХС ЛПНП [13].

Полученные нами данные согласуются с результатами указанных исследований. Добавление ингибитора PCSK9 не сопровождалось ухудшением показателей функции печени, мышечной безопасности или функции почек.

Особое значение имеет стабильность концентрации креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации. У пациентов с ХБП сердечно-сосудистый риск существенно повышен, однако необходимость интенсивной терапии нередко сочетается с опасениями относительно нефрологической безопасности. В настоящем исследовании медиана креатинина и расчетная скорость клубочковой фильтрации через 24 недели практически не изменились.

Данные рандомизированных исследований и их поданализов подтверждают возможность применения статинов, эзетимиба и ингибиторов PCSK9 у пациентов с умеренным снижением функции почек [14], [15]. При этом больные с расчетной скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² в настоящее исследование не включались, поэтому полученные результаты не должны автоматически распространяться на пациентов с ХБП 4–5 стадии.

Дополнительным результатом исследования стала положительная динамика всех шкал SF-36. На фоне увеличения количества препаратов, регулярных лабораторных обследований и необходимости выполнения подкожных инъекций можно было предполагать повышение субъективной тяжести лечения. Однако ухудшения физического, социального или эмоционального функционирования не наблюдалось.

Наибольший прирост зарегистрирован по шкалам физического и социального функционирования. Улучшились также показатели жизненной активности, общего состояния здоровья и психического здоровья.

Гиполипидемические препараты не обладают непосредственным симптоматическим эффектом, поэтому динамику SF-36 нельзя интерпретировать как прямое следствие снижения ХС ЛПНП. Положительные изменения могли быть связаны с совокупным воздействием регулярного медицинского наблюдения, контролем факторов риска, стабилизацией клинического состояния, повышением информированности и вовлеченности пациента, а также улучшением выполнения лечебного протокола. Таким образом, выявленное улучшение качества жизни следует рассматривать как характеристику комплексного клинического ведения, включающего как фармакологическую интенсификацию, так и усиление медицинского контроля, а не как изолированный эффект гиполипидемических препаратов.

Отсутствие отдельной группы без интенсификации терапии не позволяет количественно разграничить вклад собственно медикаментозного вмешательства и эффекта наблюдения. Для уточнения причинно-следственной связи между интенсификацией гиполипидемической терапии и улучшением показателей SF-36 необходимы контролируемые исследования с параллельной группой сравнения. Вместе с тем принципиально важно, что ступенчатое усиление лечения не сопровождалось ухудшением ни одной из восьми шкал SF-36.

Практическое значение исследования состоит в том, что опасения по поводу переносимости не должны служить основанием для длительного сохранения неэффективной гиполипидемической терапии. При недостижении целевого уровня ХС ЛПНП необходимо своевременно добавлять препарат с другим механизмом действия, одновременно контролируя лабораторные показатели, клинические симптомы и фактическое выполнение назначений.

Регулярный мониторинг АЛТ, АСТ, КФК, креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации позволяет своевременно выявлять потенциальные нарушения и повышает уверенность врача и пациента в безопасности длительного лечения.

4.1. Ограничения исследования

Исследование имело открытый нерандомизированный дизайн и не включало отдельную контрольную группу, в которой гиполипидемическая терапия не интенсифицировалась. Вследствие этого положительная динамика качества жизни может отражать не только фармакологический эффект препаратов, но и усиление медицинского наблюдения, повышение приверженности терапии и психологический эффект участия в исследовании.

Продолжительность наблюдения составляла 24 недели, что позволяет оценить краткосрочную и среднесрочную лабораторную безопасность, но недостаточно для выявления редких или отсроченных нежелательных явлений, в том числе потенциальных онкологических рисков и влияния на когнитивные функции, которые продолжают обсуждаться в отношении длительного применения ингибиторов PCSK9.

Выборка из 200 пациентов не была рассчитана для оценки частоты редких осложнений лекарственной терапии.

Фенотипические группы были сформированы как взаимоисключающие. Такой подход обеспечивал стандартизированное сравнение, однако не отражал распространенную в реальной практике сочетанную коморбидность, при которой ХБП, СД2 и ожирение присутствуют у одного пациента одновременно. Выбор изолированных фенотипов был продиктован стремлением минимизировать влияние пересекающихся патогенетических механизмов на оцениваемые показатели безопасности и качества жизни, однако это ограничивает внешнюю валидность исследования.

Можно предположить, что у мультиморбидных пациентов сочетание сниженной функции почек, метаболических нарушений, более выраженной лекарственной нагрузки и симптомов нескольких заболеваний способно повышать вариабельность лабораторных показателей и субъективной переносимости лечения. Исходные показатели качества жизни у таких больных также могут быть ниже, а их динамика на фоне комплексного ведения — отличаться от наблюдавшейся в группах с изолированными фенотипами. Поэтому переносить полученные результаты на пациентов с сочетанием двух и более коморбидных состояний следует с осторожностью; направление и клиническая значимость возможных различий требуют проверки в специально спланированных исследованиях мультиморбидных когорт.

Пациенты с расчетной скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м², активным заболеванием печени и исходно выраженным повышением трансаминаз или КФК не включались. Поэтому результаты не могут быть непосредственно экстраполированы на данные категории больных.

Опросник SF-36 является универсальным инструментом оценки качества жизни и не позволяет выделить влияние отдельных компонентов комплексного лечения.



Заключение

В обследованной когорте больных ИБС в течение 24 недель последовательной интенсификации гиполипидемической терапии по алгоритму «аторвастатин — эзетимиб — ингибитор PCSK9» клинически значимого ухудшения показателей функции печени, мышечной безопасности и функции почек не выявлено.

Медианы АЛТ, АСТ, КФК, креатинина и расчётной скорости клубочковой фильтрации статистически значимо не изменились. Случаев повышения трансаминаз более трёх верхних границ нормы, КФК более пяти верхних границ нормы и серьёзных нежелательных явлений, потребовавших окончательного прекращения лечения, не зарегистрировано.

Через 24 недели значения всех восьми шкал SF-36 были выше исходных. Увеличение интенсивности лечения и применение инъекционного препарата не сопровождалось ухудшением оцениваемых показателей физического, социального и психоэмоционального состояния пациентов. Однако отсутствие рандомизированной контрольной группы не позволяет установить причинно-следственную связь между фармакологической интенсификацией терапии и изменением качества жизни. Наблюдаемую динамику следует трактовать как интегральный результат комплексного клинического ведения, включавшего лекарственную терапию, регулярный медицинский контроль и поддержку приверженности лечению.

В пределах изученной выборки полученные данные указывают на приемлемый среднесрочный профиль клинко-лабораторной безопасности последовательной комбинированной гиполипидемической терапии при условии регулярного лабораторного мониторинга, контроля фактического выполнения назначений и документирования нежелательных явлений. Для оценки долгосрочной безопасности и применимости этих результатов к мультиморбидным пациентам необходимы более продолжительные контролируемые исследования.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Vrints C. ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes / C. Vrints, F. Andreotti, K.C. Koskinas [et al.]. // *European Heart Journal*. — 2024. — Vol. 45. — № 36. — P. 3415–3537. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehae177.
2. Visseren F.L.J. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F.L.J. Visseren, F. Mach, Y.M. Smulders [et al.]. // *European Heart Journal*. — 2021. — Vol. 42. — № 34. — P. 3227–3337. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
3. Mach F. Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias / F. Mach, K.C. Koskinas, J.E. Roeters van Lennep [et al.]. // *European Heart Journal*. — 2025. — Vol. 46. — № 42. — P. 4359–4378. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf190.
4. Lloyd-Jones D.M. ACC Expert Consensus Decision Pathway on the role of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk / D.M. Lloyd-Jones, P.B. Morris, C.M. Ballantyne [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2022. — Vol. 80. — № 14. — P. 1366–1418. — DOI: 10.1016/j.jacc.2022.07.006.
5. Cannon C.P. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes / C.P. Cannon, M.A. Blazing, R.-P. Giugliano [et al.]. // *New England Journal of Medicine*. — 2015. — Vol. 372. — № 25. — P. 2387–2397. — DOI: 10.1056/NEJMoa1410489.
6. Sabatine M.S. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease / M.S. Sabatine, R.P. Giugliano, A.C. Keech [et al.]. // *New England Journal of Medicine*. — 2017. — Vol. 376. — № 18. — P. 1713–1722. — DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
7. Schwartz G.G. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome / G.G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek [et al.]. // *New England Journal of Medicine*. — 2018. — Vol. 379. — № 22. — P. 2097–2107. — DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.
8. Chatzinikolaou A. Assessment of quality of life in patients with cardiovascular disease using the SF-36, MacNew and EQ-5D-5L questionnaires / A. Chatzinikolaou, S. Tzikas, M. Lavdaniti [et al.]. // *Cureus*. — 2021. — Vol. 13. — № 9. — Art. e17982. — DOI: 10.7759/cureus.17982.
9. Dąbek J. Quality of life in patients with coronary artery disease: a multicenter observational study / J. Dąbek, M. Bańkowski, M. Rajzer [et al.]. // *Journal of Clinical Medicine*. — 2024. — Vol. 13. — № 13. — Art. 3630. — DOI: 10.3390/jcm13133630.
10. Germanova O.A. Application of SF-36 health status survey in patients with cardiovascular diseases / O.A. Germanova, I.V. Titarenko, L.V. Shpak // *Psychiatria Danubina*. — 2023. — Vol. 35. — Suppl. 2. — P. 318–322.
11. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials / Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration // *The Lancet*. — 2022. — Vol. 400. — № 10355. — P. 832–845. — DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01545-8.



12. Kim B.K. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: the RACING trial / B.K. Kim, S.J. Hong, Y.J. Lee [et al.]. // *The Lancet*. — 2022. — Vol. 400. — № 10349. — P. 380–390. — DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00916-3.
13. Gaba P. Association between achieved low-density lipoprotein cholesterol levels and long-term cardiovascular and safety outcomes: an analysis of FOURIER-OLE / P. Gaba, M.L. O'Donoghue, J.G. Park [et al.]. // *Circulation*. — 2023. — Vol. 147. — № 16. — P. 1192–1203. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063399.
14. Palmer S.C. HMG CoA reductase inhibitors for people with chronic kidney disease not requiring dialysis / S.C. Palmer, S.D. Navaneethan, J.C. Craig [et al.]. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2023. — № 5. — Art. CD007784. — DOI: 10.1002/14651858.CD007784.pub3.
15. Charytan D.M. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER trial / D.M. Charytan, M.S. Sabatine, T.R. Pedersen [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2019. — Vol. 73. — № 23. — P. 2961–2970. — DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.513.