

УДК 616.13.002.2-004.6

В. Й. ЦЕЛУЙКО

/Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна/

Сучасні уявлення про лікування атеросклерозу

Резюме

Атеросклероз характеризується накопиченням ліпідів в інтимі артерій, запальними та проліферативними процесами, які призводять до погіршення кровотоку і/або атеротромбозу. На сьогодні його розглядають як системне захворювання, яке потребує комплексного лікування, що залежить від групи ризику, до якої належить пацієнт. У статті висвітлена важливість контролю рівня ЛП (а), який є маловивченим фактором, і застосування препарату інклісіран для гіполіпідемічної терапії.

Ключові слова: атеросклероз, судини, контроль, статини, інклісіран

Атеросклероз – ураження судин, що характеризується накопиченням ліпідів в інтимі артерій, запальними та проліферативними процесами, які призводять до погіршення кровотоку унаслідок зменшення просвіту судин і/або атеротромбозу.

Атеросклеротичне ураження судин є доволі поширеним явищем, від якого, згідно зі звітом ВООЗ, унаслідок ускладнень щорічно помирає близько 16,6 млн осіб. На сьогодні атеросклероз розглядають як системне захворювання, яке може уражати будь-які судини, незалежно від локалізації, а процеси, які там відбуваються, йдуть за спільним планом.

Пусковим моментом розвитку атеросклерозу є пошкодження цілісності ендотелію під впливом факторів ризику (так звана теорія «відповідь на пошкодження»).

Відповідно до цієї теорії, розвиток атеросклеротичного ушкодження має кілька етапів:

- дисфункція та пошкодження ендотелію;
- захисна відповідь ендотелію з продукцією молекул адгезії клітин;
- адгезія та діapedез моноцитів і Т-лімфоцитів;
- поглинання моноцитами окиснених ліпопротеїдів низької щільності з формуванням «пінистих клітин»;
- міграція в інтиму гладком'язових клітин, їх проліферація в подальшому з формуванням покришки.

При цьому, окрім раніше відомих факторів ризику, таких як гіперхолестеринемія, обтяжена спадковість, артеріальна гіпертензія, ожиріння, куріння та цукровий діабет, останнім часом деякі запальні стани також розглядають як фактори ризику (ревматоїдний артрит, подагра, ВІЛ).

Як відомо, холестерин (ХС) у плазмі крові складається з екзогенного холестерину, що надходить із їжею, і ендогенного, який синтезується в організмі. За таких умов питома вага екзогенного ХС значно менша та становить близько 30 %. Саме тому можливості дієтичної корекції гіперхолестеринемії обмежені та за допомогою дієти можна домогтися зниження рівня холестерину тільки на 10 %.

В організмі холестерин перебуває не у вільному стані, а зв'язаний із білками та входить до складу ліпопротеїнів (ЛП), які здійснюють

транспорт холестерину з печінки до периферичних клітин (ліпопротеїни дуже низької щільності та ЛП низької щільності (ЛПНЩ) і назад (ЛПВЩ). Холестерин і тригліцериди (ТГ), що містяться в їжі, надходять до кишечника, де всмоктуються та інкорпуються у великі ліпопротеїнові частки – хіломікрони. У середньому на добу засвоюється близько 100 г ТГ і 1 г ХС.

Серед усіх класів ЛП ЛПНЩ містять найбільшу кількість ХС (70 %), і саме вони мають провідне значення у транспорті ХС з печінки до периферичних клітин. Тому нині цей клас ЛП розглядають як найбільш атерогенний і за рівнем цього показника оцінюють ризик розвитку атеросклерозу й ефективність гіполіпідемічної терапії.

Надходження ХС до клітини забезпечується завдяки наявності на її мембрані специфічних рецепторів, які становлять трансмембранний глікопротеїд. Ці рецептори розпізнають білки, які входять до складу ЛПНЩ (апо-В і апо-Е). Після зв'язування з рецепторами ЛПНЩ шляхом ендцитозу надходять усередину клітини, де відбувається деградація захоплених ліпопротеїдних частинок у лізосомальному апараті клітини. У нормі основна частина ЛПНЩ видаляється з організму саме за допомогою ЛПН-рецепторів, причому 50–70 % частинок видаляється печінкою. У лізосомах із ЛПНЩ виділяється вільний ХС, який за механізмом зворотного зв'язку є інгібітором ендогенного синтезу ХС. Як тільки рівень ХС у клітині підвищується, пригнічується не тільки синтез ХС, а й синтез рецепторів до ЛПНЩ, що дає змогу підтримувати нормальний рівень ХС.

Однак при гіперхолестеринемії ці механізми порушуються і відбувається посилений синтез ендогенного ХС, у тому числі й за рахунок порушення рециркуляції рецепторів на тлі високого рівня специфічного білка PCSK9, який здатен затримувати клітини всередині гепатоцита.

Регуляція ендогенного синтезу ХС здійснюється шляхом впливу на активність ключового ферменту утворення ХС бетагідрокси-бета-метилглутарил-коензим А-редуктази (ГМГ-КоА редуктази). Цей фермент каталізує перетворення ГМГ-КоА в мевалонуву кислоту – проміжний продукт утворення ХС. Якщо ж регуляція синтезу ХС порушена та відбувається надмірне накопичення ХС у клітинах ендотелію, то запускаються механізми атерогенезу.

Зворотний транспорт ХС із периферичних клітин у печінку здійснюють ЛПВЩ. ЛПВЩ складаються переважно з білка (Апо-А-1, Апо-А-11), меншу частку складають фосфоліпіди (30 %) та ХС (18 %). Основний білок ЛПВЩ – Апо-А-1 – зв'язується з відповідними рецепторами на мембрані. Активність зворотного транспорту ХС залежить від кількості ЛПВЩ, рецепторів до Апо-А-1 та їх пізнаваності. «Навантажені» холестерином ЛПВЩ частково транспортуються в печінку, де вони катаболізуються з утворенням жовчних кислот, частково передають його на ЛПДНЩ білком, що переносить ефіри ХС (БПЕХС), унаслідок чого ЛПДНЩ перетворюються на ЛППЩ.

Зниження рівня ХС ЛПВЩ розглядається як незалежний чинник ризику атеросклерозу, і саме співвідношення ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ визначає ризик розвитку захворювання. Тому повніше уявлення про стан ліпідного обміну можна отримати лише при визначенні холестерину окремих класів ліпопротеїдів. У клінічній практиці, зокрема й за кордоном, використовують розрахунковий метод визначення рівня холестерину різних класів. За таких умов обов'язковим є визначення трьох показників: загального холестерину, тригліцеридів і ХС ЛПВЩ. Концентрацію ХС ЛПДНЩ і ХС ЛПНГ визначають за формулою Friedwald:

$$\text{ХС ЛПДНЩ (мг/дл)} = \text{ТГ/5 або ХС ЛПДНЩ (ммоль/л)} = \text{ТГ/2,2};$$

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ХС ЛПДНЩ},$$

де ЗХС – загальний холестерин; ТГ – тригліцериди.

Коректність використання зазначеної формули доведена при рівні тригліцеридів, що не перевищує 500 мг/дл.

Зважаючи на встановлений факт, що основним чинником розвитку атеросклерозу є підвищення рівня ХС ЛПНЩ, саме цей показник розглядають як ціль гіполіпідемічної терапії, агресивність якої залежить від вихідного та цільового рівнів показника.

У клінічній практиці при оцінці лабораторного аналізу показників ліпідного обміну в пацієнта необхідно обов'язково врахувати, хто перед нами: здорова людина без факторів ризику, пацієнт із незначним ризиком або з наявністю множинних факторів ризику, асоційованих з атеросклерозом, або хворий із клінічними проявами атеросклеротичного ураження. Відповідно до сучасних уявлень, вимоги до нормального рівня ліпідів у цих категорій пацієнтів відрізняються.

Так, у здорових із середнім ризиком цільові рівні ХСНЩ складають 2,2 ммоль/л, у пацієнтів високого ризику – 1,8 ммоль/л, у пацієнтів дуже високого ризику – 1,4 ммоль/л, у пацієнтів екстремального ризику – 1,0 ммоль/л.

Згідно з рекомендаціями, до групи хворих дуже високого ризику відносять пацієнтів, які мають:

- документовані атеросклеротичні ураження судин будь якої локалізації;
- цукровий діабет 2-го типу з ураженням органів, або з 3 великими факторами ризику, або цукровий діабет 1-го типу з анамнезом понад 20 років;
- хронічна хвороба нирок (ШКФ нижче 30);
- ризик за шкалою SCORE понад 10 %;
- СГХС з високим ризиком або з іншими факторами ризику.

Група високого ризику об'єднує хворих без ознак дуже високого ризику, які мають:

- загальний ХС понад 8 ммоль/л (310 мг/дл);
- ХС ЛПНЩ понад 4,9 ммоль/л (190 мг/дл);
- АТ понад 180/110 мм рт. ст.;
- цукровий діабет без ураження органів, з анамнезом понад 10 років;
- хронічну хворобу нирок 3 ст.;
- ризик 5–10 %.

Середній ризик:

- молоді хворі з ЦД (1-го типу до 35 років, 2-го типу до 50 років);
- ризик за шкалою SCORE 1–5 %.

Низький ризик – ризик шкалою SCORE нижче 1 %.

Проте в останні роки в рекомендаціях поряд з ХС ЛПНЩ було запропоновано ще один фактор ризику – ліпопротеїд (а).

З огляду на те, що в рекомендаціях є ЛП (а), а інформація про цей показник не є широкою, у статті ми детально зупинимось на цій темі, тим більше, що наведений клінічний приклад підтверджує важливість його визначення.

На сьогодні доведено що ЛП (а) бере участь у всіх етапах розвитку атеросклеротичної бляшки, починаючи від пошкодження ендотелію до розриву та кальцифікації бляшки. При цьому ЛП (а) безпосередньо знаходиться в бляшці, підтримує запалення, сприяє розриву бляшки та тромбоутворенню шляхом пригнічення фібринолітичної активності. Атерогенний потенціал цього ліпопротеїну доповнюється його структурною схожістю з молекулою плазміногену, що означає можливість його взаємодії з фібринолітичним каскадом. Має значення кумуляція ЛП (а) у судинній стінці, бо порівняно з ЛПНЩ він більшою мірою схильний до оксидативних змін. Упродовж останніх десятиліть у клінічних дослідженнях і мета-аналізах отримані дані про те, що ЛП (а) є значущим чинником ризику розвитку атеросклерозу і його клінічних проявів. Рівень ЛП (а) демонструє значну кореляцію з ризиком розвитку коронарного атеросклерозу, яка не залежить від інших факторів ризику, в тому числі рівня ЛПНЩ, наявності та вираження інших кардіоваскулярних факторів ризику. Виявлено суттєві та етнічні відмінності рівня ЛП (а).

Проведені перехресні дослідження підтвердили зв'язок між рівнем ЛП (а) і атеросклерозом коронарних артерій, незалежний від інших факторів ризику. Kostner і співавт. відзначили підвищення ризику в 2,3 раза у хворих із концентрацією ЛП (а) понад 50 мг/дл, а Riches і Porter показали подвоєння ризику при ЛП (а) вище 20 мг/дл.

Поряд з ураженням коронарних артерій ЛП (а) може бути чинником ризику розвитку атеросклерозу і в інших судинних басейнах, зокрема в церебральному, починаючи з рівня ЛП (а) понад 30 мг/дл.

Нещодавно було показано, що рівень ЛП (а) сироватки корелює з атеросклеротичним ураженням аорти, особливо її черевного відділу, а також із атеросклерозом коронарних артерій і ураженням аортального клапана.

На думку експертів ЄТК (2016), одноразове визначення ЛП (а) показане всім особам проміжного та високого ризику при таких умовах:

1. Ранній розвиток ССЗ.
2. Сімейна гіперхолестеринемія.
3. Ранній розвиток ССЗ і/або підвищення ЛП (а) в сімейному анамнезі.

4. Рецидив ССЗ усупереч лікуванню статинами.
5. Оцінка ефективності терапії.

Зараз з'явилася пропозиція щодо необхідності визначення ЛП (а) всім пацієнтам хоча б один раз у житті, бо його рівень генетично зумовлений та мало залежить від факторів зовнішнього середовища і терапії. Якщо показник нормальний, цього аналізу можна не повторювати, якщо ж підвищений – то доцільне використання нових препаратів, які здатні його знизити. Слід зазначити, що статини не мають суттєвого впливу на ЛП (а).

Сучасний погляд на гіполідемічну терапію

Спільними положеннями всіх сучасних рекомендацій з первинної та вторинної профілактики є:

1. Необхідність призначення статинів як першого класу препаратів;
2. Призначення статинів важливе, але ще важливіше досягнення індивідуального цільового рівня ХС ЛПНЩ;
3. Використання дво- та трикомпонентної гіполідемічної терапії за необхідності;
4. Можливість призначення комбінованої гіполідемічної терапії на початку лікування;
5. За умови підвищення ЛП (а), додатково до статинів призначення препаратів, які здатні позитивно впливати на рівень цього показника.

Нині статини – це найбільш використовувана група препаратів, механізм дії яких пов'язаний з блокуванням ендогенного синтезу холестерину в печінці шляхом блокування ключового ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензиму-редуктази. Інгібування ендогенного синтезу сприяє зниженню концентрації холестерину в гепатоцитах, підвищенню активності рецепторного захоплення ЛПНЩ і зниженню вмісту холестерину в крові. Крім ефектів, які є прямим наслідком пригнічення синтезу холестерину, статинам притаманний цілий спектр інших властивостей, які не пов'язані з прямим механізмом дії – плейотропні ефекти.

Плейотропні ефекти статинів спрямовані на різні ключові ланки атерогенезу:

- поліпшення вазодилатаційної функції ендотелію;
- зниження акумуляції ефірів холестерину в макрофагах;
- підвищення стійкості ЛПНЩ до окиснення;
- активація антиоксидантного захисту в тканинах;
- зниження проліферації гладком'язових клітин;
- пригнічення експресії тканинного фактора росту;
- протизапальний ефект;
- зниження активності інгібітора тканинного активатора плазміногену;

- зниження агрегаційних властивостей тромбоцитів;
- зниження рівня фібриногену та в'язкості крові;
- підвищення фібринолітичної активності.

Таке різноманіття впливу статинів на ключові моменти атерогенезу дозволило віднести цю групу препаратів не лише до гіполідемічних, а й до протиатеросклеротичних.

Статини показані всім хворим дуже високого і високого ризику та хворим середнього ризику за показаннями.

Мета-аналіз понад 170 000 пацієнтів із 26 рандомізованих досліджень статинів свідчить, що зменшення ХС ЛПНЩ на 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) забезпечує зниження загальної смертності на 10%, СС смертності – на 20%, коронарної смертності – на 20%, смертності від ускладнень в інших судинних басейнах – на 14%. Зниження рівня ХС ЛПНЩ на 2,0 і 3 ммоль/л, відповідно, знижує ризик серцево-судинної смертності на 40 і 50%. Тому мета лікування – чим нижчий ХС ЛПНЩ, тим краще.

Статини – це обов'язкова перша лінія терапії, проте, враховуючи можливість гіполідемічного ефекту препаратів та більш низькі цільові рівні ХС ЛПНЩ, часто використання монотерапії недостатньо і доцільне призначення комбінованої терапії. І передусім це комбінація статину та езитимібу (рис. 1).

Езитиміб належить до класу селективних інгібіторів всмоктування холестерину.

Езитиміб відрізняється від інших засобів, що знижують рівень холестерину, оскільки він не збільшує виведення жовчних кислот та не пригнічує синтез холестерину в печінці. Препарат рекомендований для зниження рівня загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), аполіпопротеїну В (апо В) і ліпопротеїнів невисокої щільності (ЛПВЩ) у пацієнтів із первинною гіперліпемією, змішаною гіперліпемією, сімейною гіперхолестеринемією як доповнення до статинів.

Додатковим показанням до комбінованої терапії може бути ниркова недостатність, при цьому, згідно з інструкцією, корекція дози для пацієнтів із нирковою недостатністю не потрібна. На сьо-



Рис. 1. Алгоритм вибору гіполідемічної терапії

годні є багато досліджень, результати яких довели переваги комбінованої терапії у хворих із ХХН, порівняно зі статинами, не тільки за впливом на рівень ліпідів крові, але й на розвиток судинних подій. За результатами багатьох клінічних досліджень, призначення комбінованої терапії, що включає середньодозовий статин та езитиміб, не тільки забезпечує більш виразний гіполіпідемічний ефект, а й достовірно впливає на клінічний перебіг та зменшує ризик ускладнень. Така закономірність прослідковується у пацієнтів різного ризику, починаючи з первинної профілактики (корейський реєстр) і закінчуючи хворими з гострим коронарним синдромом та перкутанним втручанням (клінічні та оригінальні дослідження, польський та корейський реєстри). На підставі аналізу публікацій останніх років можна зробити висновок, що на сьогодні монотерапія статинами показана обмеженій групі хворих, у яких забезпечує досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ. У переважній більшості підхід до гіполіпідемічної терапії нагадує лікування артеріальної гіпертензії з призначенням з самого початку комбінованої терапії.

Призначення комбінації статину з езитимібом хворим із гострим коронарним синдромом та після перенесеного інфаркту міокарда довело переваги в польському реєстрі, причому було встановлено, що аби зберегти одне життя треба пролікувати 21 хворого протягом 3 років, в порівнянні з пацієнтами, що приймають лише статини.

Проте існують хворі, які потребують трикомпонентної гіполіпідемічної терапії. Передусім це хворі дуже високого ризику, які не досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ на тлі прийому статину та езитимібу, а також, хворі екстремально високого ризику. В такому випадку доцільне додаткове призначення блокаторів PCSK9: моноклональних антитіл або препаратів таргетної терапії, які забезпечують деградацію інформаційної РНК, наприклад, інклісіран. Зниження синтезу PCSK9 сприяє відновленню рециркуляції рецепторів та, як наслідок, зниженню синтезу холестерину і рівня ХС ЛПНЩ. На сьогодні препаратами цього класу притаманний найбільш виразний гіполіпідемічний ефект – додаткове зниження рівня ХС ЛПНЩ понад 50 %.

У численних багатоцентрових дослідженнях доведено, що інклісіран здатен не тільки забезпечувати додатковий гіполіпідемічний ефект, а й достовірно впливати на частоту ускладнень, як то серцево-судинна смерть, інфаркт чи інсульт. Схема призначення препарату суттєво відрізняється від усіх інших традиційних, які ми використовували раніше. Рекомендована доза становить 284 мг інклісірану, що вводиться у вигляді одноразової

підшкірної ін'єкції: на початку лікування, потім через 3 місяці, після чого кожні 6 місяців.

На сьогодні у нас є власний успішний досвід використання інклісірану в трикомпонентній гіполіпідемічній терапії. Основними показаннями були причетність пацієнтів до групи екстремального ризику чи недосягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ та індивідуальні, як-то наявність тяжкого мультифокусного атеросклерозу з 10 стентами в різних ділянках, чи то значне підвищення рівня ліпопротеїду (а), в одного хворого рівень складав 548 мг/дл.

Цікаво, що препарати, які впливають на PCSK9, є першими і єдиними на сьогодні медикаментозними засобами, які здатні знижувати рівень ліпопротеїду (а), рівень якого, як зазначалося вище, є спадково детермінованим, а його зростання розглядається як великий незалежний фактор ризику. Встановлено, що зниження рівня ліпопротеїду (а) на 50 мг/дл (105 нмоль/л) забезпечує зниження МЕСЕ на 20 % протягом 5 років. Тому, на наш погляд, додатковим показанням до призначення інклісірану є і підвищення рівня ЛП (а).

Про важливість контролю рівня ЛП (а) свідчить пошук нових препаратів, здатних нормалізувати цей показник. Проводиться подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази 2 ALPACAR-360, в якому вивчається ефективність Zerlasiran у 178 пацієнтів із високим ризиком серцево-судинних ускладнень, які мають підвищений рівень ЛП (а), тобто ≥ 125 нмоль/л (середній базовий рівень ЛП (а) становив приблизно 215 нмоль/л). Цей препарат впливає на інформаційну РНК ліпопротеїду (а).

Слід зазначити, що триває опрацювання нових препаратів таргетної терапії, які впливають на інформаційну РНК білків, підвищений рівень яких відіграє ключову роль у атерогенезі, як-то Апо В – Міпомерсен, антисмисловий олігонуклеотид (мРНК) Апо В 100 (затвержений FDA та EMA).

Також проводяться дослідження антисмислового олігонуклеотида Апо С-III, мутації в гені якого фенотипічно проявляються виразною гіпертригліцеридемією та ризиком панкреатиту.

Велика кількість нових препаратів таргетної терапії дисліпопротеїдемії та атеросклерозу, які сьогодні вивчаються, наводить на думку, що в майбутньому ширше впровадження генетичних досліджень та вивчення ефективності препаратів дозволить індивідуалізувати терапію і підвищити її ефективність.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Summary

Modern ideas about the treatment of atherosclerosis

V. Y. Tseluyko

Kharkiv National University named after V. N. Karazin, Kharkiv, Ukraine

Atherosclerosis is characterized by accumulation of lipids in the intima of arteries, inflammatory and proliferative processes that lead to deterioration of blood flow and/or atherothrombosis. Today, it is considered a systemic disease that requires complex treatment, which depends on the risk group to which the patient belongs. The article highlights the importance of controlling the level of LP (a), which is a poorly studied factor, and the use of the drug inclisiran for hypolipidemic therapy.

Key words: atherosclerosis, blood vessels, control; statins, inclisiran

Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 3/2024

Фах: кардіологія

Модератор: кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

Термін відправлення відповідей: протягом одного місяця з дати отримання журналу

Надсилати лише оригінали тестів

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗИНА

Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ _____
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) _____

3. Професійні дані

Спеціальність _____ Звання _____ Посада _____

Останнє удосконалення (вид) _____ Останнє удосконалення (років) _____

4. Місце роботи

Повна назва закладу _____

Повна адреса закладу _____

Відомча належність (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. _____

5. Домашня адреса

Індекс _____ Область _____ Район _____ Місто _____

Вулиця _____ Будинок _____ Корпус _____ Квартира _____

6. Контактні телефони

Домашній _____ Робочий _____ Мобільний _____

7. E-mail _____

Особистий підпис _____

Я, _____ (П.І.Б.), даю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

_____ Ваш підпис

Правила відповідей на тести:

Позначайте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).

2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».

3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.

Тестові питання для самоконтролю

1. З 2022 року Європейське товариство кардіологів виділяє два основних фактори ризику атеросклерозу:

- а) ХС ЛПНЩ та ліпопротеїд (а);
- б) ХС ЛПНЩ та ХС-не-ЛПВЩ;
- в) ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ.

2. На сьогодні цільовий рівень ХС ЛПНЩ для хворих дуже високого ризику складає:

- а) 1,8 ммоль/л;
- б) 1,4 ммоль/л;
- в) 1,2 ммоль/л;
- г) 1,0 ммоль/л.

3. На сьогодні цільовий рівень ХС ЛПНЩ для хворих екстремального ризику складає:

- а) 1,2 ммоль/л;
- б) 1,0 ммоль/л;
- в) 0,8 ммоль/л.

4. При недосягненні цільового рівня ХС ЛПНЩ на тлі лікування статинами доцільна комбінація з:

- а) фібратами;
- б) омега-3-ПНЖК;
- в) езетимібом.

5. Доповнення терапії статинами езетимібом не рекомендовано при:

- а) хронічній хворобі нирок;
- б) цукровому діабеті;
- в) печінковій недостатності середнього та тяжкого ступенів.

6. Потрійна гіполіпідемічна терапія включає:

- а) статин+езетиміб+ інгібітор PCSK9;
- б) статин + еземиміб+ фенофібрат;
- в) статин + езетиміб + омега-3-ПНЖК.

7. В Україні зареєстрований інгібітор PCSK9:

- а) ліракумаб;
- б) інклісіран;
- в) зерлазіран.

8. Механізм дії інклісірану пов'язаний

- а) зі впливом на інформаційну РНК PCSK9;
- б) з моноклональними антитілами;
- в) з блокадою білка-переносника ефірів холестерину.