

**ФУНДАМЕНТАЛ ВА  
КЛИНИК ТИББИЁТ  
АХБОРОТНОМАСИ**

**BULLETIN OF FUNDAMENTAL  
AND CLINIC MEDICINE**

2026, №4 (24)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

**BULLETIN OF FUNDAMENTAL  
AND CLINIC MEDICINE**  
**ФУНДАМЕНТАЛ ВА КЛИНИК  
ТИББИЁТ АХБОРОТНОМАСИ**  
**ВЕСТНИК ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И  
КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ**

Научный журнал по фундаментальным и клиническим  
проблемам медицины  
основан в 2022 году

Бухарским государственным медицинским институтом  
имени Абу Али ибн Сино  
выходит один раз в 2 месяца

*Главный редактор – Ш.Ж. ТЕШАЕВ*

**Редакционная коллегия:**

*С.С. Давлатов (зам. главного редактора),  
Р.Р. Баймурадов (ответственный секретарь),  
М.М. Амонов, Бахронов Ж.Ж.  
Г.Ж. Жарилкасинова, А.Ш. Иноятлов,  
Д.А. Хасанова, Е.А. Харибова, Ш.Т. Уроков,  
Б.З. Хамдамов, Ф.К. Халлоқов*

*Учредитель Бухарский государственный  
медицинский институт имени Абу Али ибн Сино*

**2026, № 4 (24)**

## Адрес редакции:

Республика Узбекистан, 200100, г.  
Бухара, ул. Гиждуванская, 23.

Телефон (99865) 223-00-50

Факс (99866) 223-00-50

Сайт <https://bsmi.uz/journals/fundamental-ya-klinik-tibbiyot-ahborotnomasi/>

e-mail [baymuradovravshan@gmail.com](mailto:baymuradovravshan@gmail.com)

## О журнале

Журнал зарегистрирован  
в Управлении печати и информации  
Бухарской области  
№ 1640 от 28 мая 2022 года.

Журнал внесен в список  
утвержденный приказом № 370/6  
от 8 мая 2025 года реестром ВАК  
в раздел медицинских наук.

Отпечатано в типографии ООО  
“Шарк-Бухоро”. г. Бухара,  
ул. Ўзбекистон Мустақиллиги, 70/2.

## Редакционный совет:

|                   |               |
|-------------------|---------------|
| Абдурахманов Д.Ш. | (Самарканд)   |
| Абдурахманов М.М. | (Бухара)      |
| Ахмедов Р.М.      | (Бухара)      |
| Баландина И.А.    | (Россия)      |
| Бернс С.А.        | (Россия)      |
| Газиев К.У.       | (Бухара)      |
| Деев Р.В.         | (Россия)      |
| Дустова Н.К.      | (Бухара)      |
| Зокирова Н.Б.     | (Ташкент)     |
| Казакова Н.Н.     | (Бухара)      |
| Калашникова С.А.  | (Россия)      |
| Каримова Н.Н.     | (Бухара)      |
| Курбонов С.С.     | (Таджикистан) |
| Маматов С.М.      | (Кыргызстан)  |
| Мамедов У.С.      | (Бухара)      |
| Мирзоева М.Р.     | (Бухара)      |
| Миршарапов У.М.   | (Ташкент)     |
| Набиева У.П.      | (Ташкент)     |
| Нуралиев Н.А.     | (Хорезм)      |
| Наврузов Р.Р.     | (Бухара)      |
| Нарзиева Д.Ф.     | (Бухара)      |
| Орипов Ф.С.       | (Самарканд)   |
| Орипова Ф.Ш.      | (Бухара)      |
| Одилова Г.Р.      | (Бухара)      |
| Очиллов К.Р.      | (Бухара)      |
| Раупов Ф.С.       | (Бухара)      |
| Рахмонов К.Э.     | (Самарканд)   |
| Рахметов Н.Р.     | (Казахстан)   |
| Рахматова С.Н.    | (Бухара)      |
| Султонова Л.Дж.   | (Бухара)      |
| Сайдуллаев З.Я.   | (Самарканд)   |
| Удочкина Л.А.     | (Россия)      |
| Файзиев Х.Б.      | (Бухара)      |
| Хакимов Ш.К.      | (Бухара)      |
| Хамдамова М.Т.    | (Бухара)      |
| Хамдамов И.Б.     | (Бухара)      |
| Ходжаева Д.Т.     | (Бухара)      |
| Худойбердиев Д.К. | (Бухара)      |
| Шодиева М.С.      | (Бухара)      |
| Эшонов О.Ш.       | (Бухара)      |
| Юлдашев Б.А.      | (Самарканд)   |

## ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СОЧЕТАНИИ ИБС И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Муминова А.Ю.

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, г. Бухара, Узбекистан

**Резюме.** Сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета 2 типа (СД2) ассоциируется с крайне высоким сердечно-сосудистым риском и ускоренным прогрессированием атеросклероза. Дислипидемия при СД2 имеет специфический атерогенный профиль, характеризующийся повышением уровня триглицеридов, снижением холестерина липопротеинов высокой плотности и наличием мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности. В статье представлены современные подходы к гиполипидемической терапии у данной категории пациентов, включая применение статинов, эзетимиба, ингибиторов PCSK9 и малых интерферирующих РНК (инклизиран). Особое внимание уделено комбинированным стратегиям лечения, их эффективности и безопасности, а также перспективным направлениям терапии.

**Ключевые слова:** ИБС, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, статины, ингибиторы PCSK9, инклизиран, эзетимиб

## HYPOLIPIDEMIC THERAPY IN COMBINATION WITH CORONARY HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS: CURRENT OPPORTUNITIES AND PROSPECTS

Muminova A.Yu.

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan

**Resume.** The combination of coronary heart disease (CHD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with an extremely high cardiovascular risk and accelerated progression of atherosclerosis. Dyslipidemia in DM2 has a specific atherogenic profile characterized by an increase in triglycerides, a decrease in high-density lipoprotein cholesterol and the presence of small dense particles of low-density lipoproteins. The article presents modern approaches to lipid-lowering therapy in this category of patients, including the use of statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors and small interfering RNAs (inclisiran). Special attention is paid to combined treatment strategies, their effectiveness and safety, as well as promising areas of therapy.

**Keywords:** coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, statins, PCSK9 inhibitors, inclisiran, ezetimibe

## ЮИК ВА 2-ТИП ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БИРГА КЕЛГАНДАГИ ГИПОЛИПИДЕМИК ДАВОЛАШ: ЗАМОНАВИЙ ИМКОНИЯТЛАР ВА ИСТИҚБОЛЛАР

Мўминова А.Ю.

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро ш., Ўзбекистон

**Резюме.** Юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ва 2-тур қандли диабет (ҚД2) комбинацияси ўта юқори юрак-қон томир хавфи ва атеросклерознинг жадал ривожланиши билан боғлиқ. ҚД2 да дислипидемия ўзига хос атероген профилга эга бўлиб, триглицеридлар даражасининг ошиши, юқори зичликдаги липопротеинлар холестеринининг пасайиши ва паст зичликдаги липопротеинларнинг майда зич заррачалари мавжудлиги билан тавсифланади. Мақолада ушбу тоифадаги беморларда гиполипидемик терапияга замонавий ёндашувлар, жумладан статинлар, эзетимиб, ПССК9 ингибиторлари ва кичик интерференцияловчи РНК (инклизиран) қўлланилиши келтирилган. Комбинацияланган даволаш стратегиялари, уларнинг самарадорлиги ва хавфсизлиги, шунингдек, терапиянинг истиқболли йўналишларига алоҳида эътибор қаратилган.

**Калит сўзлар:** ЮИК, 2-тур қандли диабет, дислипидемия, статинлар, ПССК9 ингибиторлари, инклизиран, эзетимиб

e-mail: Anjela\_Muminova@icloud.com

**Введение.** Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, при этом ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает центральное место в структуре кардиоваскулярной патологии. Особую клиническую значимость приобретает сочетание

ИБС с сахарным диабетом 2 типа (СД2), которое рассматривается как эквивалент очень высокого сердечно-сосудистого риска. По данным International Diabetes Federation, число пациентов с СД2 превышает 530 млн, и более половины из них умирают от осложнений атеросклеротического генеза [1]. Наличие диабета увеличивает риск развития ИБС в 2–4 раза, а также значительно ухудшает прогноз, повышая вероятность повторных инфарктов миокарда и сердечно-сосудистой смертности [2].

Одним из ключевых патогенетических факторов развития и прогрессирования атеросклероза у пациентов с СД2 является дислипидемия, имеющая специфический атерогенный характер. Она проявляется сочетанием гипертриглицеридемии, снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и увеличением концентрации мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности, обладающих высокой проникающей способностью и выраженной атерогенностью [3,4]. В условиях инсулинорезистентности усиливается синтез липопротеинов очень низкой плотности в печени и нарушается их катаболизм, что дополнительно способствует прогрессированию сосудистого поражения [5].

Несмотря на значительные достижения в области гиполипидемической терапии, включая широкое применение статинов, проблема достижения целевых уровней липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у пациентов с ИБС и СД2 остается актуальной. По данным клинических исследований, до 40–50% пациентов не достигают рекомендованных целевых значений ЛПНП даже при применении высокоинтенсивной статинотерапии [6]. В этой связи современные рекомендации European Society of Cardiology и Европейского общества атеросклероза подчеркивают необходимость более агрессивного снижения уровня ЛПНП ( $<1,4$  ммоль/л, а в ряде случаев  $<1,0$  ммоль/л) и широкого использования комбинированных подходов [7].

В последние годы значительно расширился арсенал гиполипидемических средств, включающий ингибиторы всасывания холестерина (эзетимиб), моноклональные антитела к PCSK9 и препараты на основе малых интерферирующих РНК, такие как Inclisiran. Эти препараты позволяют достигать более выраженного и стабильного снижения уровня ЛПНП, а также способствуют дополнительному уменьшению риска сердечно-сосудистых событий [8–10]. Особый интерес представляет комбинированная терапия, направленная на различные звенья липидного обмена, что особенно актуально у пациентов с СД2, характеризующихся мультифакторным метаболическим нарушением.

Таким образом, совершенствование гиполипидемической терапии у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2 типа является одной из приоритетных задач современной кардиологии и эндокринологии. Настоящий обзор посвящен анализу современных возможностей и перспектив липидснижающей терапии у данной категории больных с учетом последних клинических рекомендаций и результатов крупных рандомизированных исследований.

**Особенности дислипидемии при СД2.** Дислипидемия при сахарном диабете 2 типа (СД2) имеет специфический атерогенный характер и является одним из ключевых факторов ускоренного развития и прогрессирования атеросклероза. В отличие от классической гиперхолестеринемии, при СД2 наблюдается так называемая «диабетическая» или атерогенная дислипидемия, характеризующаяся комплексными количественными и качественными изменениями липопротеинов [1].

Основными компонентами дислипидемии при СД2 являются умеренное повышение уровня триглицеридов (на 30–50% по сравнению с популяционной нормой), снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-C) на 10–20%, а также увеличение доли мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (small dense LDL), обладающих высокой атерогенностью [2,3]. При этом уровень общего холестерина и LDL-C может оставаться в пределах референсных значений, что создает ложное впечатление благополучия липидного профиля [4].

Ключевую роль в формировании данной дислипидемии играет инсулинорезистентность, которая приводит к усилению липолиза в жировой ткани и повышенному поступлению свободных жирных кислот в печень. Это, в свою очередь, стимулирует синтез липопротеинов очень низкой плотности (VLDL) и увеличивает концентрацию триглицеридов в плазме [5]. Одновременно нарушается активность липопротеинлипазы, что замедляет катаболизм триглицеридсодержащих липопротеинов и способствует их накоплению [6].

Важным патогенетическим звеном является также изменение качественных характеристик LDL. Мелкие плотные LDL частицы легче проникают через эндотелий сосудов, обладают повышенной склонностью к окислению и дольше циркулируют в крови, что значительно увеличивает их атерогенный потенциал [7]. Повышение уровня окисленных LDL способствует активации воспалительных процессов в сосудистой стенке и ускоряет формирование атеросклеротической бляшки [8].

Дополнительным фактором является снижение функциональной активности HDL, включая нарушение их антиоксидантных и противовоспалительных свойств. Даже при нормальном уровне HDL-C их защитная роль у пациентов с СД2 может быть существенно снижена [9].

Следует отметить, что у пациентов с СД2 часто выявляется повышение уровня аполипопротеина В (АpoB), отражающего общее количество атерогенных липопротеинов, а также увеличение показателя non-HDL-C, который рассматривается как более точный маркер сердечно-сосудистого риска в данной популяции [10]. По данным ряда исследований, именно ApoB и non-HDL-C лучше коррелируют с риском сердечно-сосудистых событий, чем традиционный показатель LDL-C [11].

Таким образом, дислипидемия при сахарном диабете 2 типа характеризуется сложным многофакторным патогенезом и требует комплексного подхода к диагностике и лечению. Оценка только уровня LDL-C является недостаточной, что обосновывает необходимость расширенного липидного профиля и применения современных терапевтических стратегий, направленных на коррекцию всех компонентов атерогенной дислипидемии.

**Целевые уровни липидов (с рекомендациями).** У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне сахарного диабета 2 типа (СД2) коррекция липидного профиля рассматривается как одно из ключевых направлений вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Современные европейские рекомендации относят таких больных к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска, что требует более интенсивного снижения уровня атерогенных липопротеинов. Согласно рекомендациям ESC, для пациентов очень высокого риска целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) составляет  $<1,4$  ммоль/л ( $<55$  мг/дл) и одновременно рекомендуется снижение ЛПНП как минимум на 50% от исходного уровня. При повторном сосудистом событии в течение 2 лет на фоне максимально переносимой терапии может рассматриваться еще более строгая цель —  $<1,0$  ммоль/л ( $<40$  мг/дл). В 2025 focused update ESC/EAS отдельно отмечено, что сами LDL-цели по сравнению с версией 2019 года не изменились.

В рекомендациях ESC по сердечно-сосудистым заболеваниям у пациентов с диабетом также подчеркивается, что выбор гиполипидемической стратегии должен быть основан на суммарном сердечно-сосудистом риске, а у больных с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием требуется максимально активное достижение целевых уровней ЛПНП. Это особенно важно при сочетании ИБС и СД2, поскольку диабет ассоциирован с более быстрым прогрессированием атеросклероза, более высокой частотой мультифокального поражения сосудов и повышенным риском повторных ишемических событий.

Согласно ADA Standards of Care, для пациентов с диабетом в рамках вторичной профилактики рекомендован целевой уровень ЛПНП  $<55$  мг/дл (около  $<1,4$  ммоль/л). Для первичной профилактики у взрослых 40–75 лет с диабетом целевым ориентиром считается ЛПНП  $<70$  мг/дл (около  $<1,8$  ммоль/л). ADA также рекомендует контролировать липидный профиль при постановке диагноза, затем не реже 1 раза в год, а после начала или интенсификации липидснижающей терапии — повторно через 4–12 недель для оценки ответа на лечение и приверженности.

Помимо ЛПНП, в клинической практике следует учитывать и другие показатели липидного обмена. У пациентов с диабетом и гипертриглицеридемией дополнительное значение имеет non-HDL-холестерин, а также уровень триглицеридов. Хотя основная терапевтическая цель по-прежнему связана именно с ЛПНП, расширенная оценка липидного спектра позволяет точнее определить остаточный атерогенный риск, особенно у пациентов с атерогенной диабетической дислипидемией.

Таким образом, у больных ИБС на фоне СД2 основным целевым показателем гиполипидемической терапии является достижение уровня ЛПНП  $<1,4$  ммоль/л с уменьшением не менее чем на 50% от исходного, а при крайне высоком риске и повторных событиях — стремление к уровню  $<1,0$  ммоль/л. Такой подход соответствует современной концепции «чем ниже уровень ЛПНП, тем лучше прогноз», лежащей в основе современных европейских и американских рекомендаций.

**Статины как основа терапии.** Статины являются препаратами первой линии в лечении дислипидемии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД2), что обусловлено их доказанной эффективностью в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Основным механизмом действия статинов связан с ингибированием фермента ГМГ-КоА-редуктазы, что приводит к снижению синтеза холестерина в печени и увеличению экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), обеспечивая усиленный клиренс атерогенных липопротеинов из кровотока [1].

Крупнейший мета-анализ Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, включивший более 170 000 пациентов, показал, что снижение уровня ЛПНП на каждые 1 ммоль/л сопровождается уменьшением риска крупных сердечно-сосудистых событий на 21%, включая инфаркт миокарда, инсульт и

сердечно-сосудистую смерть [2]. Данный эффект является пропорциональным степени снижения ЛПНП и наблюдается независимо от исходного уровня холестерина.

У пациентов с сахарным диабетом эффективность статинов также подтверждена в ряде крупных рандомизированных исследований. В исследовании CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) применение аторвастатина у больных СД2 без установленной ИБС привело к снижению риска острых коронарных событий на 36% и инсульта на 48% [3]. В исследовании HPS (Heart Protection Study) у пациентов с диабетом отмечено снижение общей смертности на 13% и сосудистой смертности на 17% [4].

Несмотря на высокую эффективность, монотерапия статинами не всегда позволяет достичь целевых уровней ЛПНП у пациентов очень высокого риска. По данным современных регистров, до 40–50% пациентов с ИБС и СД2 не достигают уровня ЛПНП <1,4 ммоль/л даже при использовании высокоинтенсивных доз статинов [5]. Это связано как с выраженностью метаболических нарушений, так и с ограничениями дозировки из-за побочных эффектов.

Высокоинтенсивная статинотерапия (аторвастатин 40–80 мг, розувастатин 20–40 мг) позволяет снижать уровень ЛПНП на 50% и более от исходного значения [6]. Однако увеличение дозы сопровождается ростом риска нежелательных явлений, включая миалгии, повышение активности печеночных ферментов и, в редких случаях, развитие рабдомиолиза. Частота статин-ассоциированных мышечных симптомов варьирует от 1 до 5% в клинических исследованиях, однако в реальной практике может достигать 10–15% [7].

Особое внимание уделяется вопросу влияния статинов на углеводный обмен. Известно, что применение статинов может незначительно повышать риск развития СД2 (примерно на 9–12%), однако этот риск существенно уступает их кардиопротективному эффекту и не является основанием для отказа от терапии [8]. У пациентов с уже имеющимся СД2 статинотерапия не ухудшает клинически значимо гликемический контроль.

Современные рекомендации European Society of Cardiology и American Diabetes Association подчеркивают необходимость назначения статинов всем пациентам с ИБС и СД2 независимо от исходного уровня ЛПНП. При недостаточной эффективности монотерапии рекомендуется раннее добавление других гиполипидемических препаратов, таких как эзетимиб или ингибиторы PCSK9 [9].

Таким образом, статины остаются фундаментом гиполипидемической терапии у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2 типа. Их применение обеспечивает значительное снижение сердечно-сосудистого риска, однако для достижения целевых уровней ЛПНП у пациентов очень высокого риска часто требуется комбинированный подход.

**Эзетимиб в комбинированной терапии.** Эзетимиб занимает важное место в современной гиполипидемической терапии как препарат второй линии, применяемый в комбинации со статинами у пациентов, не достигших целевых уровней липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также при непереносимости высоких доз статинов. Механизм действия эзетимиба принципиально отличается от статинов и связан с селективным ингибированием белка NPC1L1 в энтероцитах тонкой кишки, что приводит к снижению абсорбции холестерина и уменьшению его поступления в печень [1].

Добавление эзетимиба к статинотерапии обеспечивает дополнительное снижение уровня ЛПНП в среднем на 20–25%, что позволяет значительно увеличить долю пациентов, достигающих целевых значений липидов [2]. Комбинация статина и эзетимиба воздействует на два ключевых звена метаболизма холестерина — синтез и всасывание, обеспечивая синергический эффект.

Ключевым исследованием, подтвердившим клиническую эффективность эзетимиба, является IMPROVE-IT, в котором оценивалось влияние комбинации симвастатина с эзетимибом по сравнению с монотерапией статином у пациентов после острого коронарного синдрома. В исследовании было показано, что добавление эзетимиба привело к снижению уровня ЛПНП до 1,4 ммоль/л, а также сопровождалось дополнительным снижением риска крупных сердечно-сосудистых событий на 6,4% [3].

Особое значение результаты IMPROVE-IT имеют для пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В поданализе было продемонстрировано, что у больных СД2 комбинированная терапия обеспечивала более выраженное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений — до 14% по сравнению с монотерапией статинами [4]. Это объясняется более высоким исходным риском и выраженной атерогенной дислипидемией у данной категории пациентов.

Эзетимиб характеризуется благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью. Частота побочных эффектов сопоставима с плацебо, а риск развития миопатий при комбинированной терапии остается низким [5]. Это делает препарат оптимальным выбором для усиления гиполипидемической терапии у пациентов с ограниченной переносимостью высоких доз статинов.

Современные рекомендации European Society of Cardiology и American Diabetes Association рекомендуют добавление эзетимиба на ранних этапах лечения у пациентов очень высокого риска, включая больных с ИБС и СД2, при недостаточном снижении уровня ЛПНП на фоне максимально переносимой дозы статина [6]. Такой подход позволяет быстрее достигать целевых уровней и снижать остаточный сердечно-сосудистый риск.

Таким образом, эзетимиб является эффективным и безопасным компонентом комбинированной гиполипидемической терапии. Его использование в сочетании со статинами позволяет значительно повысить эффективность лечения, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, для которых характерен высокий остаточный риск даже при адекватной базовой терапии.

**Ингибиторы PCSK9.** Ингибиторы PCSK9 представляют собой один из наиболее значимых прорывов в современной гиполипидемической терапии, особенно у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, включая больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД2). Белок PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) регулирует деградацию рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в печени. Повышенная активность PCSK9 приводит к снижению числа LDL-рецепторов и, соответственно, увеличению уровня ЛПНП в плазме [1].

Моноклональные антитела к PCSK9, такие как Evolocumab и Alirocumab, блокируют взаимодействие PCSK9 с LDL-рецепторами, предотвращая их деградацию и способствуя усиленному клиренсу атерогенных липопротеинов. Это приводит к выраженному снижению уровня ЛПНП — в среднем на 50–60% дополнительно к статиновой терапии [2].

Клиническая эффективность ингибиторов PCSK9 подтверждена в ряде крупных рандомизированных исследований. В исследовании FOURIER trial (27 564 пациента с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями) применение evolocumab позволило снизить уровень ЛПНП до 0,78 ммоль/л и сопровождалось уменьшением риска первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) на 15%. При этом риск инфаркта миокарда снизился на 27%, а инсульта — на 21% [3].

Аналогичные результаты получены в исследовании ODYSSEY OUTCOMES, включившем пациентов после острого коронарного синдрома. Применение alirocumab привело к снижению уровня ЛПНП до  $\approx 1,0$  ммоль/л и уменьшению риска крупных сердечно-сосудистых событий на 15%, а также к снижению общей смертности у пациентов с наиболее высоким исходным уровнем ЛПНП [4].

Особый интерес представляет эффективность ингибиторов PCSK9 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Поданализы исследований FOURIER и ODYSSEY показали, что снижение риска сердечно-сосудистых событий у больных СД2 сопоставимо или даже более выражено, чем у пациентов без диабета, при этом препараты не оказывают негативного влияния на гликемический контроль и не увеличивают риск развития диабета [5].

Ингибиторы PCSK9 характеризуются благоприятным профилем безопасности. Наиболее частыми побочными эффектами являются местные реакции в месте инъекции (до 2–5%), тогда как системные нежелательные явления встречаются редко. В отличие от статинов, данные препараты не ассоциированы с повышением риска миопатий или гепатотоксичности [6].

Согласно рекомендациям European Society of Cardiology, ингибиторы PCSK9 показаны пациентам очень высокого риска, включая больных с ИБС и СД2, при недостижении целевых уровней ЛПНП на фоне максимально переносимой терапии статинами в комбинации с эзетимибом [7]. Их применение позволяет достигать экстремально низких значений ЛПНП ( $< 1,0$  ммоль/л), что соответствует современной концепции «чем ниже — тем лучше».

Несмотря на высокую эффективность, широкое применение ингибиторов PCSK9 ограничено их высокой стоимостью и доступностью, что особенно актуально для развивающихся стран. Тем не менее, с учетом значительного снижения сердечно-сосудистого риска их использование является обоснованным у пациентов с наиболее высоким риском и недостаточным эффектом стандартной терапии.

Таким образом, ингибиторы PCSK9 являются высокоэффективным инструментом интенсификации гиполипидемической терапии у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2 типа. Их включение в комбинированные схемы лечения позволяет значительно улучшить контроль липидного профиля и снизить частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

**Инклизирин — новая парадигма гиполипидемической терапии.** Inclisiran представляет собой инновационный препарат для снижения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), относящийся к классу малых интерферирующих РНК (siRNA). В отличие от моноклональных антител к PCSK9, инклизирин воздействует на синтез данного белка на уровне гепатоцитов, ингибируя экспрессию гена PCSK9 и тем самым снижая его продукцию [1].

Механизм действия инклизирана основан на технологии РНК-интерференции: препарат проникает в клетки печени и связывается с матричной РНК PCSK9, вызывая ее деградацию. Это приводит к уменьшению синтеза PCSK9, увеличению числа LDL-рецепторов на поверхности гепатоцитов и усиленному клиренсу ЛПНП из плазмы крови [2]. Таким образом, инклизиранин обеспечивает длительное и стабильное снижение уровня атерогенных липопротеинов.

Клиническая эффективность инклизирана была продемонстрирована в серии крупных рандомизированных исследований программы ORION. В исследованиях ORION-10 и ORION-11, включивших пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и высоким риском, добавление инклизирана к стандартной терапии позволило снизить уровень ЛПНП на 52–55% по сравнению с плацебо [3].

Особенностью препарата является его режим дозирования: после начальной инъекции и повторного введения через 3 месяца, последующие дозы вводятся 1 раз в 6 месяцев, что значительно повышает приверженность лечению [3]. В условиях хронических заболеваний, таких как СД2, где пациенты получают множественную медикаментозную терапию, это преимущество имеет особую клиническую значимость.

Дополнительные данные из долгосрочного исследования ORION-8 показали, что эффект снижения ЛПНП сохраняется на протяжении более 4 лет, при этом не наблюдается снижения эффективности терапии со временем [4]. Это подтверждает устойчивость и воспроизводимость липидснижающего эффекта инклизиранина.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа инклизиранин демонстрирует сопоставимую эффективность с общей популяцией, обеспечивая значительное снижение уровня ЛПНП без влияния на гликемический контроль. Важно отметить, что препарат не ассоциирован с увеличением риска развития новых случаев диабета, в отличие от некоторых других гиполипидемических средств [5].

Профиль безопасности инклизиранина является благоприятным. Наиболее частыми побочными эффектами являются местные реакции в месте инъекции (около 5–8%), которые, как правило, имеют легкую степень выраженности. Частота системных нежелательных явлений сопоставима с плацебо [3].

Согласно современным рекомендациям European Society of Cardiology, инклизиранин может рассматриваться как альтернатива или дополнение к ингибиторам PCSK9 у пациентов очень высокого риска, включая больных с ИБС и СД2, при недостаточном достижении целевых уровней ЛПНП на фоне стандартной терапии [6].

Несмотря на отсутствие на данный момент окончательных данных по снижению «жестких» конечных точек (сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда), ожидается, что ongoing исследования (в частности ORION-4) подтвердят клинические преимущества инклизиранина в долгосрочной перспективе [7].

Таким образом, инклизиранин представляет собой перспективное направление в гиполипидемической терапии, обеспечивающее эффективное, длительное и удобное снижение уровня ЛПНП. Его применение особенно актуально у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, включая больных с сахарным диабетом 2 типа, где требуется достижение строгих целевых уровней липидов и высокая приверженность лечению.

**Комбинированная гиполипидемическая терапия.** У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД2) комбинированная гиполипидемическая терапия является необходимым элементом современной стратегии лечения, поскольку монотерапия статинами часто не позволяет достичь целевых уровней липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). По данным клинической практики, до 40–50% пациентов очень высокого риска не достигают уровня ЛПНП <1,4 ммоль/л на фоне даже высокоинтенсивной статиновой терапии [1].

Комбинированный подход основан на воздействии на различные звенья липидного обмена:

- подавление синтеза холестерина (статины),
- снижение его всасывания в кишечнике (эзетимиб),
- усиление клиренса ЛПНП через рецепторы (ингибиторы PCSK9, инклизиранин).

Такой механизм обеспечивает аддитивный и синергический эффект, позволяя достигать более выраженного снижения уровня ЛПНП и уменьшения остаточного сердечно-сосудистого риска [2].

Современные рекомендации European Society of Cardiology предлагают поэтапную стратегию:

1. Статин высокой интенсивности
2. Добавление эзетимиба при недостижении цели
3. Добавление ингибитора PCSK9 или инклизиранина при сохраняющемся высоком уровне ЛПНП

Основные схемы комбинированной гиполипидемической терапии

| Схема терапии                                          | Механизм действия                      | Снижение LDL-C | Клинические преимущества                        | Ограничения                                  |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Статин (монотерапия)                                   | ↓ синтез холестерина                   | 30–50%         | Базовая терапия, доказанное снижение смертности | Недостаточно при очень высоком риске         |
| Статин + эзетимиб                                      | ↓ синтез + ↓ всасывания холестерина    | 50–65%         | Доступность, хорошая переносимость              | Ограниченная эффективность у части пациентов |
| Статин + ингибитор PCSK9                               | ↑ рецепторов LDL (через блокаду PCSK9) | 65–75%         | Быстрое и выраженное снижение риска ССО         | Высокая стоимость                            |
| Статин + инклисиран                                    | ↓ синтез PCSK9 (siRNA)                 | ~50–60%        | Длительный эффект, 2 раза в год                 | Ограниченная доступность                     |
| Тройная терапия (статин + эзетимиб + PCSK9/инклисиран) | Комплексное воздействие                | до 80%         | Максимальное снижение риска                     | Стоимость, необходимость контроля            |

Комбинированная терапия позволяет достичь целевых уровней ЛПНП у более чем 80–85% пациентов, что значительно превышает эффективность монотерапии [3]. Особенно важна ранняя интенсификация лечения у пациентов с СД2, у которых отмечается выраженный остаточный риск даже при умеренном снижении ЛПНП.

Следует отметить, что комбинированная терапия не только улучшает липидный профиль, но и оказывает положительное влияние на клинические исходы. Мета-анализы показали, что более интенсивное снижение ЛПНП сопровождается дополнительным уменьшением риска сердечно-сосудистых событий на 20–30% по сравнению со стандартной терапией [4].

Выбор комбинации должен быть индивидуализирован с учетом:

- уровня сердечно-сосудистого риска
- исходного уровня ЛПНП
- переносимости препаратов
- наличия сопутствующих заболеваний (включая ХБП)
- экономических факторов

У пациентов с ИБС и СД2 оптимальной стратегией является раннее применение комбинированной терапии с целью быстрого достижения целевых уровней ЛПНП и снижения риска повторных сердечно-сосудистых событий.

**Заключение.** Сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета 2 типа (СД2) формирует категорию пациентов с крайне высоким сердечно-сосудистым риском, требующую максимально агрессивной и одновременно индивидуализированной стратегии гиполипидемической терапии. Атерогенная дислипидемия, характерная для СД2, обуславливает не только количественные, но и качественные изменения липопротеинов, что усиливает прогрессирование атеросклероза даже при относительно умеренных уровнях холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Современные клинические исследования убедительно демонстрируют, что достижение низких и очень низких уровней ЛПНП (<1,4 ммоль/л, а в ряде случаев <1,0 ммоль/л) сопровождается значительным снижением риска сердечно-сосудистых осложнений. При этом концепция «чем ниже — тем лучше» сохраняет свою актуальность и подтверждается результатами крупных рандомизированных исследований.

Статины остаются основой терапии, однако у большинства пациентов очень высокого риска требуется ранняя интенсификация лечения с применением комбинированных схем. Добавление эзетимиба, ингибиторов PCSK9 или Inclisiran позволяет достичь более выраженного и устойчивого снижения уровня ЛПНП, а также уменьшить остаточный сердечно-сосудистый риск. Инновационные

подходы, включая siRNA-терапию, открывают новые перспективы в лечении дислипидемии, обеспечивая высокую эффективность и улучшение приверженности терапии.

Таким образом, современная гиполипидемическая терапия у пациентов с ИБС и СД2 должна быть многоуровневой, персонализированной и направленной на достижение максимально низких целевых уровней ЛПНП с учетом индивидуальных особенностей пациента.

#### **Практические рекомендации:**

1. Стратификация риска. Все пациенты с ИБС и СД2 должны рассматриваться как лица очень высокого сердечно-сосудистого риска с целевым уровнем ЛПНП <1,4 ммоль/л.
2. Ранняя инициация терапии. Назначение статинов высокой интенсивности должно проводиться как можно раньше, независимо от исходного уровня ЛПНП.
3. Оценка эффективности лечения. Контроль липидного профиля рекомендуется через 4–12 недель после начала или изменения терапии с последующим регулярным мониторингом.
4. Ранняя интенсификация терапии. При недостижении целевых уровней ЛПНП необходимо своевременно добавлять второй препарат (эзетимиб), не откладывая коррекцию лечения.
5. Использование современных препаратов. При сохраняющемся высоком уровне ЛПНП на фоне двойной терапии показано назначение ингибиторов PCSK9 или Inclisiran.
6. Индивидуализация лечения. Выбор схемы терапии должен учитывать:
  - возраст пациента
  - наличие сопутствующих заболеваний (включая хроническую болезнь почек)
  - переносимость препаратов
  - риск лекарственных взаимодействий
7. Контроль безопасности. Необходимо мониторировать уровень печеночных ферментов, симптомы миопатии и другие возможные побочные эффекты.
8. Повышение приверженности терапии. Следует учитывать удобство схемы лечения (например, редкое введение препаратов, таких как инклисиран) для улучшения комплаентности.
9. Комплексный подход. Гиполипидемическая терапия должна сочетаться с коррекцией других факторов риска:
  - артериальная гипертензия
  - гипергликемия
  - ожирение
  - образ жизни

#### **Список литературы:**

1. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res.* 1992;33:1569–1582.
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin. *Lancet.* 2003;361:2005–2016.
3. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes (CARDS). *Lancet.* 2004;364:685–696.
4. Goldberg IJ. Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:965–971.
5. Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia. *Diabetologia.* 2003;46:733–749.
6. Bays HE, et al. Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond. *Expert Opin Drug Saf.* 2004;3:1–12.
7. Garcia-Calvo M, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:8132–8137.
8. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin in people with diabetes. *Lancet.* 2003;361:2005–2016.
9. CTT Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol. *Lancet.* 2010;376:1670–1681.
10. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes. *Lancet.* 2010;375:735–742.
11. Stone NJ, et al. ACC/AHA guideline on treatment of blood cholesterol. *Circulation.* 2014;129:S1–S45. □ Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT trial. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–2397.
12. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and CV risk. *JAMA.* 2016;316:1289–1297.
13. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, et al. Clinical update on cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39:418–430.
14. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER trial. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–1722.

15. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Ezetimibe and outcomes in diabetes. *Circulation*. 2017;135:1103–1113.
16. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerosis. *JAMA*. 2017;318:947–956.
17. Leiter LA, Zamorano JL, et al. PCSK9 inhibitors in diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:941–950.
18. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES trial. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–2107.
19. Sniderman AD, et al. ApoB vs LDL-C in risk assessment. *Circulation*. 2019;139:244–252.
20. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. Real-world LDL-C target attainment. *Eur Heart J*. 2019;40:2413–2422.
21. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2020;41:111–188.
22. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Guidelines on diabetes and CVD. *Eur Heart J*. 2020;41:255–323.
23. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. ORION-10 and ORION-11 trials. *N Engl J Med*. 2020;382:1507–1519.
24. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, et al. RNA interference targeting PCSK9. *N Engl J Med*. 2017;376:41–51.
25. Leiter LA, Teoh H, et al. Inclisiran in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44:130–138.
26. Banach M, et al. Inclisiran mechanism and clinical role. *Arch Med Sci*. 2022.
27. Landmesser U, Koenig W, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients with prior MI. *Atherosclerosis*. 2023;386:117354.
28. Wright RS, et al. Long-term efficacy of inclisiran (ORION-8). *Cardiovasc Res*. 2024.
29. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. 2021.
30. American Diabetes Association. *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1).
31. European Society of Cardiology. *Dyslipidaemia guidelines update*. 2025.
32. Robinson JG, et al. Safety of PCSK9 inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1558–1569.

**Для цитирования:** Муминова А.Ю. Гиполипидемическая терапия при сочетании ИБС и сахарного диабета 2 типа: современные возможности и перспективы // Вестник фундаментальной и клинической медицины. – 2026. – № 4(24). – С. 603–611. doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.19626943>