

СТАТИНЛАР: ДИСЛИПИДЕМИЯНИ ДАВОЛАШДА ЯНГИ ИМКОНИЯТЛАР ВА КЛИНИК АҲАМИЯТИ

Шоймардон Тураев

“Турон санаторияси” кардионеврология бўлим мудири

Ташкент, Ўзбекистан

Аннотация. Дислипидемия атероген липопротеинлар алмашинувининг бузилиши билан тавсифланувчи энг кенг тарқалган метаболик ҳолатлардан бири бўлиб, клиник амалиётда муҳим аҳамиятга эга. Айниқса, паст зичликдаги липопротеин холестерин (ПЗЛП-Х, LDL-С) даражасининг ошиши атеросклероз ривожланиши билан чамбарчас боғлиқ бўлиб, унинг самарали назорати замонавий профилактик ва терапевтик стратегияларнинг асосий мақсадларидан бири ҳисобланади. Шу билан бирга, липопротеин(а) ва бошқа атероген заррачаларнинг юқори даражалари қолдиқ хавфнинг муҳим омиллари сифатида қаралмоқда. Сўнгги йилларда дислипидемияни даволаш соҳасида сезиларли тараққиёт кузатилди. Гиполипидемик терапиянинг ривожланиши дислипидемияни бошқаришда индивидуаллаштирилган ёндашувга ўтишни акс эттиради. Бунда беморнинг липид профили, генетик хусусиятлари, ҳамроҳ касалликлари ва даволашга бўлган жавоби инобатга олинади. Янги авлод препаратлари дислипидемияни самарали назорат қилиш ва қолдиқ атероген хавфни камайтириш учун кенг имкониятлар яратмоқда.

Калит сўзлар: статинлар, ГМГ-КоА редуктаза ингибиторлари, юрак-қон томир хавфи, атеросклероз, дислипидемия, бирламчи профилактика, статинга тоқатсизлик, липидни пасайтирувчи терапия

Кириш. Сўнгги ўттиз йил давомида юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) дунё бўйича касалликлар юкининг асосий сабабига айланди ва умумий тарқалишининг 93%ини, ўлим ҳолатларининг 54%ини ҳамда ногиронликка мослаштирилган ҳаёт йиллари (DALY) йўқотилишининг 60%ини ташкил этди. [1,2]. Юрак-қон томир касалликлари бутун дунё бўйича ўлимнинг етакчи сабаби ҳисобланади [3,4]. Гиперхолестеринемия липид бляшкаларининг шаклланишида муҳим омил бўлиб, айниқса паст зичликдаги липопротеинлар (ПЗЛП, LDL) миқдорининг юқори бўлиши билан боғлиқ. ПЗЛП даражасининг ошиши юрак-қон томир касалликлари, периферик артериялар касаллиги (ПАК) ва цереброваскуляр касалликлар ривожланиши хавфини сезиларли даражада оширади [5–7].

Кашф этилиши ва дастлабки ривожланиш

Статинлар тарихи 1970-йилларнинг бошида Токиода, япон биокимёгари Акира Эндонинг лабораториясида бошланади. Александр Флемингнинг

пенициллинни қолиплардан кашф этишидан илҳомланиб, Эндо холестерин синтезининг табиий ингибиторларини излаш мақсадида 6000 дан зиёд замбуруғ маданиятларини тизимли равишда скрининг қилди. 1973 йили у ва Санкьо компаниясидаги ҳамкасблари *Penicillium citrinum*дан компактинни (мевастатин) ажратиб олди ва унинг ГМГ-КоА редуктазининг кучли рақобатчи ингибитори эканлигини аниқлади. Компактин ҳайвонларда хавфсизлик белгилари сабабли ҳеч қачон бозорга чиқарилмаган бўлса ҳам, унинг кашф этилиши кейинчалик статинлар учун концептуал ва фармакологик асос яратди [3].

Merck & Co. тадқиқотчилари 1979 йили *Aspergillus terreus*дан мустақил ҳолда лавостатинни ажратиб олди. 1987 йили FDA рухсатини олган лавостатин биринчи тижорий статин сифатида клиник амалиётга кирди. Правастатин ва симвастатин 1991 йилда чиқди. Бу биринчи авлод бирикмалари ПЗЛ-Х ни 20–35% га пасайтирди [3, 4]. Аторвастатин ва розувастатин максимал дозаларда ПЗЛ-Х ни мос равишда 40–55% ва 60%гача пасайтиришга эришди. 2003 йили Японияда ва 2009 йили АҚШда тасдиқланган питавастатин СҮРЗА4 метаболизмининг минималлиги ва глюкоза нейтрал таъсири билан учинчи авлод ичида алоҳида ўрин эгаллайди [4].

Липидлар алмашинуви механизми

Липидлар алмашинуви инсон физиологиясининг муҳим таркибий қисми бўлиб, ҳужайра мембраналарининг яхлитлигини сақлаш, энергияни захиралаш, гормонлар синтези ва ҳужайравий сигналларни бошқаришда муҳим роль ўйнайди. Холестерин, триглицеридлар (ТГ), фосфолипидлар ва ёғ кислоталари ушбу жараёнларнинг асосий иштирокчилари ҳисобланади. Бироқ, ушбу липидларнинг ортиқча тўпланиши ёки алмашинувининг бузилиши уларни патоген омилларга айлантириб, яллиғланиш жараёнлари, эндотелий дисфункцияси ва оқибатда атеросклероз ривожланишига олиб келиши мумкин [6]. Шу сабабли, липидлар гомеостази ва унинг бузилишларини чуқур ўрганиш юрак-қон томир касалликларининг патогенетик механизмларини тушуниш ҳамда замонавий гиполипидемик терапияларнинг қўлланилишини илмий жиҳатдан асослашда муҳим аҳамиятга эга.

Липидлар асосан жигарда синтезланади, қўшимча равишда эса ёғ тўқимаси ва ичакларда ҳосил бўлади. De novo липогенез жараёни цитозолдаги ацетил-КоАдан бошланади, у асосан митохондрияларда ҳосил бўлган цитратдан келиб чиқади. Ацетил-КоА ацетил-КоА карбоксилаза ферменти таъсирида малонил-КоАга айланади, сўнгра ёғ кислоталари синтазаси иштирокида пальмитат синтезланади. Холестерин биосинтези эса бошқа метаболик йўл орқали кечиб, унинг асосий ва тезликни чекловчи босқичи HMG-CoA-редуктаза ферменти билан боғлиқ. Ушбу фермент HMG-CoАни мевалонатга айлантиришни катализлайди, бу эса холестерин синтезининг қатъий назорат қилинадиган

муҳим босқичи ҳисобланади [7].

Организмда синтезланишидан ташқари, липидлар озиқ-овқат маҳсулотлари орқали ҳам қабул қилинади. Озиқ-овқат липидларининг асосий синфларига энергиянинг муҳим манбаи бўлган триглицеридлар (ТГ), ҳужайра мембраналарининг таркибий қисми ҳисобланган фосфолипидлар ҳамда асосан ҳайвон маҳсулотларидан олинадиган холестерин киради. Айниқса, қайта ишланган маҳсулотлар ва юқори ёғли ҳайвон маҳсулотларида мавжуд бўлган тўйинган ёғлар ҳамда транс-ёғ кислоталарини ортиқча истеъмол қилиш қон плазмасидаги липидлар даражасини ошириб, дислипидемия ва у билан боғлиқ атероген жараёнлар ривожланишига ҳисса қўшиши мумкин [7,8]

Гидрофоб хусусиятга эга бўлганлиги сабабли липидлар қон плазмасида эркин ҳолда айлана олмайди ва липопротеинлар таркибида ташилади. Липопротеинлар триглицеридлар ва холестерил эфирларидан ташкил топган гидрофоб ядро ҳамда фосфолипидлар, эркин холестерин ва аполипипропротеинлардан иборат ташқи моноқават билан ўралган сферик макромолекуляр тузилмалар ҳисобланади [7]. Улар зичлиги ва электрофоретик ҳаракатчанлигига кўра хиломикронлар, жуда паст зичликдаги липопротеинлар (VLDL), оралиқ зичликдаги липопротеинлар (IDL), паст зичликдаги липопротеинлар (LDL) ва юқори зичликдаги липопротеинлар (HDL)га бўлинади. Ҳар бир синф ўзининг таркибидаги аполипипропротеинларга боғлиқ ҳолда ўзига хос тузилмавий ва метаболик вазифаларни бажаради [9]. Паст зичликдаги липопротеинлар (ПЗЛП, LDL) холестериннинг асосий ташувчилари бўлиб, уни жигардан периферик тўқималарга етказиб беради. Ҳар бир ПЗЛП заррачаси битта аполипипропротеин В-100 молекуласини сақлайди, у ПЗЛП рецепторлари учун лиганд вазифасини бажаради. Ушбу рецепторлар асосан гепатоцитлар юзасида экспрессияланади. ПЗЛП ва унинг рецептори ўртасидаги комплекс рецептор орқали воситачилик қилинувчи эндоцитоз жараёни орқали ҳужайрага киритилиб, холестериннинг ҳужайра ичига етказилишини таъминлайди. Физиологик шароитда бу механизм ҳужайра мембраналари синтези ва стероид гормонлар ҳосил бўлиши учун зарур бўлган холестерин миқдорини таъминлайди.

Бироқ ПЗЛП заррачаларининг ортиқча миқдори ёки уларнинг оксидланиши ҳолатида (оксидланган ПЗЛП) уларнинг рецепторларга боғланиш қобилияти пасаяди. Натижада бундай заррачалар макрофаглардаги «scavenger» рецепторлари орқали ютилади. Бу жараён макрофагларнинг кўп миқдорда липид тўплашига, кўпиксимон ҳужайралар (foam cells) ҳосил бўлишига ва атеросклеротик жараённинг бошланишига олиб келади.

Липидлар алмашинувининг бузилиши кўпинча дислипидемия деб аталувчи клиник ҳолатнинг ривожланишига олиб келади. Дислипидемия қонда айланиб

юрувчи липопротеинлар таркиби ёки концентрациясининг барқарор ўзгариши билан тавсифланади. Одатда бу ҳолат паст зичликдаги липопротеин холестерин (ПЗЛП-Х, LDL-C) ва триглицеридлар (ТГ) даражасининг ошиши ҳамда юқори зичликдаги липопротеин холестерин (ЮЗЛП-Х, HDL-C) даражасининг пасайиши билан намоён бўлади. Дислипидемия гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, аралаш дислипидемия ва ЮЗЛП-Хнинг изоляцияланган паст даражаси каби турли фенотипларга ажратилади бўлиб, уларнинг ҳар бири кардиометаболик саломатлик учун муҳим аҳамиятга эга [6].

Муҳими, дислипидемия фақат биокимёвий ўзгариш эмас, балки атеросклеротик юрак-қон томир касалликлари ривожланишининг муҳим ва бартараф этиш мумкин бўлган хавф омилларидан бири ҳисобланади. Атероген липопротеинлар, айниқса майда ва зич ПЗЛП заррачаларининг узок муддат давомида юқори даражада бўлиши эндотелий фаоллашувини келтириб чиқаради. Бу эса оксидловчи стресс, сурункали паст даражали яллиғланиш ва прогрессив эндотелиал дисфункция билан кечувчи қатор патологик жараёнларни бошлаб беради. Мазкур ўзгаришлар атеросклероз ривожланишининг асосий патогенетик механизмларини ташкил этади.

Статинлар эрувчанлик хусусиятларига кўра бир-биридан фарқ қилади. Симвастатин, аторвастатин, флувастатин ва ловастатин нисбатан липофил препаратлар ҳисобланса, правастатин ва розувастатин кўпроқ гидрофил хусусиятга эга [9]. Ушбу фармакокинетик хусусиятлар препаратларнинг сўрилиши, биокераолишлиги, плазма оқсиллари билан боғланиши ва организмдан чиқарилишига сезиларли таъсир кўрсатади. Гидрофил статинлар асосан жигар тўқимасига йўналтирилган таъсирга эга бўлиб, бу уларнинг жигардан ташқари тўқималарга таъсир қилиш эҳтимолини камайтиради. Аксинча, липофил статинлар пассив диффузия орқали турли тўқималарга осонроқ кириб бориши мумкин. Правастатиндан ташқари деярли барча статинлар жигарда цитохром Р450 (СYP450) тизими изоферментлари иштирокида метаболизмга учрайди. Бироқ питавастатин ва розувастатин ушбу метаболик йўлга нисбатан кам даражада боғлиқ бўлиб, бу уларнинг бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсир эҳтимолини пасайтиради. СYP450 орқали метаболизмланиш эса бир вақтнинг ўзида қабул қилинадиган бошқа препаратлар билан фармакокинетик ўзаро таъсирлар юзага келишига сабаб бўлиши мумкин.

Симвастатин ва ловастатин пролекарство шаклида қўлланилади, яъни организмда фаол шаклга айлангандан кейин таъсир кўрсатади. Қолган статинлар эса фаол шаклда қабул қилинади. Шунингдек, статинларнинг липофиллик даражаси уларнинг ножўя таъсирлари профилига ҳам таъсир қилиб, турли препаратлар ўртасида хавфсизлик ва толерантлик бўйича муайян фарқларни юзага келтиради [9,10,11].

Статинларни авлодларга бўлиш маълум даражада шартли характерга эга бўлса-да, улар ўртасидаги муҳим фармакологик тафовутларни акс эттиради. Биринчи авлод статинлари (ловастатин, правастатин ва симвастатин) замбуруғлардан олинган бирикмалар бўлиб, ўртача липофиллик хусусиятига эга ва паст зичликдаги липопротеин холестерин (ПЗЛП-Х, LDL-С) даражасини тахминан 20–35% га пасайтиради. Иккинчи авлод статинлари (флувастатин ва церивастатин) синтетик бирикмалар бўлган бўлса-да, уларнинг клиник қўлланилиши чекланган. Учинчи авлод статинлари – аторвастатин, розувастатин ва питаваастатин – юқори самарадорликка ва узок таъсир давомийлигига эга бўлиб, ҳозирги кунда дислипидемияни даволаш амалиётида етакчи ўринни эгаллайди.

«Тўртинчи авлод» гиполипидемик терапияси тушунчаси аниқ таърифни талаб қилади. Тор маънода у яхшиланган фармакокинетик хусусиятлар ва кўшимча метаболик афзалликларга эга бўлган препаратларни англатади, бунда питаваастатин кўпинча мазкур гуруҳнинг вакили сифатида қаралади. Кенгрок клиник нуқтаи назардан эса ушбу атама статинлар билан биргаликда ёки статинларни қабул қила олмайдиган беморларда муқобил даволаш усули сифатида қўлланиладиган янги гиполипидемик препаратлар синфларини қамраб олади. Буларга PCSK9 ингибиторлари, бемпедой кислотаси, инкисиран ва PCSK9 деградациясини нишонга олувчи янги перорал препаратлар киради.

Замонавий липидни бошқариш стратегиялари аниқ ПЗЛП-Х кўрсаткичларига эришишдан кўра, бемор ҳаёти давомида атероген липопротеинлар таъсирини максимал даражада камайтиришга қаратилган. Ушбу ривожланаётган терапевтик муҳитда питаваастатин самарадорлик ва хавфсизликнинг қулай мувозанати билан ажралиб туради. Препарат Японияда 2003 йилда, АҚШда 2009 йилда ва Европада 2010 йилда тасдиқланган. Клиник тадқиқотларда кунига 4 мг дозада қўлланилганда ПЗЛП-Х даражасини тахминан 38–44% га пасайтириши кўрсатилган бўлиб, шу билан бирга аторвастатин ва розувастатиндан фарқ қилувчи қулай метаболик профиль намоён этган [4].

Статинларга тоқатсизликни бошқариш бўйича 2023 йилда таклиф этилган сўнгги алгоритм - SLAP (Switch, Lower dose, Alternate dosing, Polypharmacy) - статин терапиясини қайта жорий этишнинг тўрт босқичли тизимли ёндашувини тақдим этади. «Switch» (алмаштириш) босқичи липофил статинлардан (симвастатин, аторвастатин, флувастатин, ловастатин) гидрофил статинларга (правастатин ёки розувастатин) ёки аксинча ўтишни назарда тутди. «Lower dose» (дозани камайтириш) ёндашуви статинлар билан боғлиқ мушак симптомларининг (SAMS) дозага боғлиқлигини ҳисобга олиб, препарат дозасини пасайтириш орқали симптомларни енгиллаштиришга қаратилган.

«Alternate dosing» (муқобил дозалаш) усули ярим чиқарилиш даври узун

бўлган статинларни кун ора қабул қилиш орқали уларнинг ўзлаштирилишини яхшилаш ва ножўя таъсирларни камайтиришни кўзда тутди. «Polypharmacy» (комбинацияланган терапия) эса жигар ёки буйрак функцияси бузилиши, шунингдек бир вақтнинг ўзида кўплаб дори воситаларини қабул қилиш сабабли статинларга қисман ёки тўлиқ тоқатсизлик кузатиладиган беморларга нисбатан қўлланилади. Бундай ҳолларда мақсадли ПЗЛП-Х (LDL-C) даражасига эришиш учун паст дозали статинлар эзетимиб, PCSK9 ингибиторлари, бемпедой кислотаси ёки нутрицевтиклар каби ностатин гиполипидемик воситалар билан биргаликда қўлланилиши тавсия этилади.

SLAP стратегияси статинлар қабул қилишни 4–6 ҳафтага тўхтатиш («dechallenge») босқичидан кейин амалга ошириладиган «қайта чақириш» (rechallenge) жараёнининг муҳим қисми ҳисобланади. Ушбу ёндашув мушак симптомлари (креатинкиназа даражаси ошган ёки ошмаган ҳолда) ёки мушак шикастланишини кўрсатувчи биомаркерлар ($CK > 4 \times ULN$) ошган беморларда қўлланилади. Клиник маълумотларга кўра, мазкур алгоритм ёрдамида аввал статинларга тоқатсиз деб ҳисобланган беморларнинг тахминан 70%ида терапияни муваффақиятли равишда қайта тиклаш мумкин.

Ҳозирги клиник тавсияларга кўра, Европа Кардиологлар Жамияти / Европа Атеросклероз Жамияти (ESC/EAS, 2019) ҳамда Америка Кардиология Коллежи / Америка Юрак Ассоциацияси (ACC/AHA, 2019) юқори ва жуда юқори юрак-қон томир хавфига эга беморларда биринчи қатор терапия сифатида юқори интенсивликдаги статинларни тавсия этади. Жуда юқори хавф гуруҳи учун паст зичликдаги липопротеин холестерин (ПЗЛП-Х, LDL-C)ни $\geq 50\%$ га камайтириш ва унинг мутлақ мақсад кўрсаткичини 1.4 ммоль/л (55 мг/дл) дан паст даражага тушириш белгиланган. Мақсадли кўрсаткичларга эришилмаган ҳолларда эса максимал кўтарилган дозадаги статин терапиясига эзетимиб қўшиш, сўнгра PCSK9 ингибиторларини босқичма-босқич киритиш тавсия этилади, шунингдек статинларга тоқатсиз беморларда бемпедой кислотаси далилларга асосланган альтернатив вариант сифатида қўлланилади [11].

Кенг қамровли тизимли таҳлил ва мета-таҳлил (Cureus, 2025), 506 813 беморни қамраб олган етти тадқиқот асосида, статин терапияси умумий ўлим хавфини (RR 0.60; 95% CI 0.43–0.83) ҳамда асосий нохуш юрак-қон томир ҳодисаларини (RR 0.75; 95% CI 0.70–0.82) сезиларли даражада камайтиришини кўрсатди. Ушбу натижалар статинларнинг юрак-қон томир касалликларининг олдини олишда фундаментал аҳамиятини янада мустаҳкамлайди. Шу билан бирга, энг катта абсолют фойда юрак-қон томир касаллиги мавжуд ёки кўплаб хавф омилларига эга бўлган беморларда кузатилиши таъкидланган бўлиб, бу хавфни тизимли стратификация қилишнинг муҳимлигини кўрсатади [12].

Хулоса қилиб айтганда, статинлар даврининг асосий сабоғи шуки, ПЗЛП-Х

даражасини пасайтириш юрак-қон томир ҳодисаларини сабабий ва пропорционал равишда камайтиради ҳамда даволаш қанчалик эрта, узоқ муддатли ва интенсив бўлса, умумий клиник фойда шунчалик юқори бўлади. PCSK9 ингибиторлари, инклизан, бемпедой кислотаси ва липопротеин(а)га йўналтирилган РНК-терапиялар каби янги препаратлар терапевтик имкониятларни кенгайтирса-да, ўнлаб йиллар давомида тўпланган статин тадқиқотлари натижалари ҳали ҳам замонавий профилактик стратегияларнинг асосий илмий таянчи бўлиб қолмоқда. Янги авлод гиполипидемик воситалари стандарт терапияга қарамай сақланиб қоладиган қолдиқ липид хавфини камайтириш имконини беради, айниқса юқори Lp(a) даражаси ёки статинларга тоқатсизлик мавжуд беморларда. Умуман олганда, ушбу ривожланишлар шахсга йўналтирилган (precision-based) липид терапиясига ўтишни тезлаштирмоқда, бунда даволаш тактикаси индивидуал хавф профили, генетик омиллар ва терапевтик жавобга асосланади. Давом этаётган клиник тадқиқотлар узоқ муддатли натижаларни баҳолар экан, янги авлод препаратлари профилактик кардиология стандартларини янада такомиллаштириши ва турли юқори хавф гуруҳларида клиник натижаларни яхшилаши кутилмоқда.

Адабиётлар рўйхати:

1. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–188.
2. Nissen S.E., Lincoff A.M., Brennan D., et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(14):1353–1364.
3. Chester A., El Guindy A. From Fleming to Endo: The discovery of statins. *Global Cardiology Science and Practice*. 2021;2021(32).
4. Sethi, Y.; Patel, N.; Kaka, N.; Kaiwan, O.; Kar, J.; Moinuddin, A.; Goel, A.; Chopra, H.; Cavalu, S. Precision Medicine and the Future of Cardiovascular Diseases: A Clinically Oriented Comprehensive Review. *J. Clin. Med.* **2023**, 12, 1799.
5. Karnati, S.A.; Wee, A.; Shirke, M.M.; Harky, A. Racial Disparities and Cardiovascular Disease: One Size Fits All Approach? *J. Card. Surg.* **2020**, 35, 3530–3538.
6. Gaggini, M.; Gorini, F.; Vassalle, C. Lipids in Atherosclerosis: Pathophysiology and the Role of Calculated Lipid Indices in Assessing Cardiovascular Risk in Patients with Hyperlipidemia. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 75
7. Садовска, А.; Осиньский, П.; Розтокка, А.; Качмарж-Хойнацка, К.; Запора, Э.; Савицка, Д.; Кар, Х. Статины — от грибов к фармации. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, 25, 466.

8. Моррис, Р.; Бу, К.; Хан, В.; Вуд, С.; Эрнандес Велес, Р.М.; Уорд, Дж.; Кресчителли, А.; Мартин, М.; Ченг, Ф. Связь между статинами и рабдомиолизом: анализ данных и транскриптомических профилей FDA Tax Theater Impact Reporting System (FAERS). *Гены* **2025**, 16, 248
9. Свец, А.; Адамеова, А. Факты и идеи о статинах в отношении их липофильности: акцент на клетках скелетных мышц и кости, помимо известной кардиопротекции. *Мол. Клеточная биохимия*. **2023**, 478, 1661–1667.
10. Росси, Р.; Таларико, М.; Коппи, Ф.; Бориани, Г. Защитная роль статинов у пациентов с COVID-19: важность фармакокинетических характеристик, а не интенсивность их действия. *Интерн. Скорая помощь. Мед.* **2020**, 15, 1573–1576.
11. Сонг, С.Л.; Хейс, С.Б.; Пантон, К.Э.; Майлона, Э.К.; Каллигерос, М.; Шехаде, Ф.; Использование Милонакис, Э. статинов связано с снижением риска инвазивной искусственной вентиляции лёгких у пациентов с COVID-19: предварительное исследование. *Патогены* **2020**, 9, 759.
12. Ray K. K., Wright R. S., Kallend D., et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382. – No. 16. – P. 1507–1519.
13. Nissen S. E., Lincoff A. M., Brennan D., et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients // *The New England Journal of Medicine*. – 2023. – Vol. 388. – No. 14. – P. 1353–1364.
14. Kathiresan S., et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: insights from genetic studies // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 68. – No. 25. – P. 2764–2772.