

# Актуальные вопросы современной гипوليцидемической терапии

А.В. Сусеков✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Гиперхолестеринемия (повышение уровня атерогенных классов липопротеинов) – главный модифицируемый фактор сердечно-сосудистого риска в большинстве популяций, включая Россию. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), статины, применяются в клинической практике уже более 40 лет и обладают убедительной доказательной базой по эффективности и безопасности. К сожалению, большинство пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, включая таковых в РФ, по-прежнему получают начальные дозы статинов и лишь в 10% случаев достигают рекомендуемых целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности. В этой статье обсуждаются современные принципы статинотерапии в соответствии с последними рекомендациями, представлена обновленная информация по оптимизации статинотерапии у пожилых, лиц с хронической болезнью почек, а также по безопасности применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (влияние на мышцы, печень, когнитивные расстройства). Кроме того, в обзоре представлены алгоритмы комбинированной терапии статинов с эзетимибом.

**Ключевые слова:** статины, холестерин липопротеидов низкой плотности, пожилые, хроническая болезнь почек, статинотерапия, миопатия, печень, риск когнитивных нарушений, эзетимиб, алгоритмы, рекомендации

**Для цитирования:** Сусеков А.В. Актуальные вопросы современной гипوليцидемической терапии. Consilium Medicum. 2022;24(1):20–27. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201484

REVIEW

## Topical issues concerning modern lipid-lowering therapy

Andrey V. Susekov✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

Hypercholesterolemia (high levels of atherogenic lipoproteins) is the main modifiable cardiovascular risk factor in most of the populations, including the Russian population. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors (statins) have been used in clinical practice for more than 40 years and have a substantial evidence-based proof of efficacy and safety. Unfortunately, the most of the patients with high cardiovascular risk, including the Russian Federation, still receive initial statin doses and only in 10% of the cases we can reach the recommended target level of low-density lipoprotein cholesterol. This article deals with the current principles of statin therapy according to the latest guidelines and shows updated information concerning the optimization of statin therapy in the elderly and in patients with chronic kidney disease. This article, as well, shows the safety of applying HMG-CoA reductase inhibitors (impact on muscles, liver and cognitive impairments). In addition, the review presents the algorithms for the combination therapy of statins and ezetimibe.

**Keywords:** statins, LDL cholesterol, the elderly, chronic kidney disease, statin-associated myopathy, liver, a risk for cognitive impairment, ezetimibe, algorithms, guidelines

**For citation:** Susekov AV. Topical issues concerning modern lipid-lowering therapy. Consilium Medicum. 2022;24(1):20–27.

DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201484

## Введение

Дислипидемия (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия) положительно коррелирует с повышением риска развития атеросклероза и его осложнений [1–4]. Клинические исследования с использованием эзетимиба, ингибиторов PCSK9 (эволокумаба и алирокумаба) позволили добиться дополнительного снижения сердечно-сосудистого (СС) риска на 6–15% [5–7]. Подгрупповой анализ исследования ODYSSEY OUTCOMES показал одинаковое абсолютное снижение СС-риска в группах пациентов, достигших уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) <25 мг/дл (<0,64 ммоль/л) и 25–50 мг/дл (0,64–1,28 ммоль/л), при этом исследователи не нашли никаких признаков риска побочных эффектов снижения уровня ХС-ЛПНП <15 мг/дл (<0,4 ммоль/л) [8]. Монотерапия статинами остается основой основ эффективной первичной/вторичной профилактики атеросклероза (степень доказательности IA) [2, 3]. Вместе с тем ре-

зультаты наблюдательных исследований свидетельствуют, что российские врачи по-прежнему назначают низкие дозы статинов, и достижение целевых уровней ХС-ЛПНП у больных высокого СС-риска в РФ оставляет желать лучшего [9]. В предыдущей публикации в этом журнале автор представил обзорные данные по современным международным рекомендациям, алгоритмам терапии статинами у пациентов в первичной профилактике с дислипидемией и артериальной гипертензией (АГ), у больных очень высокого СС-риска, у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и т.д. [10]. В этой статье представлены обзор современных принципов статинотерапии, безопасности терапии (влияние на мышцы, почки, когнитивные нарушения), алгоритмы лечения статинами у лиц пожилого возраста и пациентов с хроническими болезнями почек (ХБП). Также представлены алгоритмы комбинированной терапии статинами с ингибитором абсорбции холестерина эзетимибом.

## Информация об авторе / Information about the author

✉ Сусеков Андрей Владимирович – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: asus99@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3158-286X

✉ Andrey V. Susekov – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: asus99@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3158-286X

**Таблица 1. Сравнительная эффективность статинов по данным исследования STELLAR (адаптировано с изменениями [17])**

Доза статина, мг	Розувастатин, %	Аторвастатин, %	Симвастатин, %
<i>ХС-ЛНП</i>			
10	-46	-37	-28
20	-52	-43	-35
40	-55	-48	-39
80	Нет данных	-51	-46
<i>Триглицериды</i>			
10	-20	-20	-12
20	-24	-23	-18
40	-26	-27	-15
80	Нет данных	-28	-18
<i>ХС-ЛПВП</i>			
10	+8	+6	+5
20	+10	+5	+6
40	+10	+4	+5
80	Нет данных	+2	+7

### Статины – классификация, механизм действия, липидные эффекты

Несмотря на внедрение в практику новых гиполипидемических средств – ингибиторы PCSK9, эйкозапент эфир, бемпедоевая кислота [11–14], статины являются основой основ в первичной и вторичной профилактике атеросклероза [1–4]. Статины появились в клинической практике в начале 1970-х годов [9] и условно подразделяются на 4 генерации в зависимости от времени появления их в клинической практике [15]. I генерация – ловастатин (10–80 мг/сут), симвастатин (10–40 мг/сут) и правастатин (10–40 мг/сут), II – флувастатин и флувастатин XL (20–80 мг/сут). К III генерации относят аторвастатин (10–80 мг/сут), к IV – розувастатин (10–40 мг/сут) и питавастатин (1–4 мг/сут) [15]. В мировой клинической практике в основном используются статины-генерики, так как у всех препаратов (кроме питавастатина) закончился срок патентной защиты. В РФ не назначают ловастатин, правастатин и флувастатин, доля рынка (по данным IMS) симвастатина не превышает 6% и постепенно снижается. Основные препараты из класса ингибиторов 3-гидроксис-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) в РФ в последние 10 лет – это аторвастатин и розувастатин, к сожалению, в основном в начальных дозах 10–20 мг/сут.

**Механизм действия статинов** реализуется через усиление катаболизма атерогенных классов липопротеидов (липопротеидов очень низкой, промежуточной и низкой плотности – ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП) через ЛПНП-рецепторы [16]. Одна из частей молекулы статинов (лактоновое кольцо) по своей структуре схожа с частью ГМГ-КоА. По принципу конкурентного антагонизма молекула статина связывается с той частью рецептора коэнзима А, где прикрепляется этот фермент. Другая часть молекулы статина ингибирует процесс превращения гидрометилглутарата в мевалонат. Ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы приводит к серии последовательных реакций, в результате которых снижается внутриклеточное содержание холестерина и происходят компенсаторное повышение активности ЛПНП-рецепторов и, соответственно, ускорение катаболизма ХС-ЛПНП. Монотерапия статинами позволяет снизить уровень ХС-ЛПНП на 27–55% исходных значений (табл. 1) [2, 3, 17]. Удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС-ЛПНП на 6% – так называемое «правило шести» (табл. 1) [18]. Влияние статинов на уровень триглицеридов менее выражено и зависит от их исходных значений (макс – 18% на фоне приема аторвастатина

80 мг/сут). В Рекомендациях EAS 2019 г. монотерапия статинами – первый шаг в коррекции гипертриглицеридемии; дериваты фиброевой кислоты и эйкозапент эфир (не зарегистрирован в РФ) назначают в комбинации со статинами, если уровень триглицеридов остается повышенным [3].

В рекомендациях EAS/EAS 2019 указано, что сильные (high potency) статины назначаются в «**максимально переносимых дозах для достижения целевых уровней ХС-ЛПНП в зависимости от степени СС-риска, степень доказательности I A**» [3]. Современные принципы статинотерапии предполагают титрацию «сверху вниз», например, сразу назначаются максимально переносимые дозы, и только при плохой переносимости следующим шагом идет титрация вниз со снижением дозы или отмена препарата. По мнению автора, стартовые дозы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и питавастатина для вторичной профилактики должны быть 40, 20, 10 и 4 мг/сут соответственно. В первичной профилактике, когда лечение начинается в ≈40 лет и длительность терапии составит десятилетия, статины можно назначать и в начальных дозах и при условии, что исходные значения общего ХС и ХС-ЛПНП не очень высоки.

### Статины у пациентов пожилого и старческого возраста

Возраст является важным немодифицируемым фактором СС-риска [2–4, 19, 20]. Согласно результатам исследования Copenhagen General Population Study (CGPS), проведенного в Дании, у лиц в возрастном диапазоне 70–79 лет очень высок риск СС-осложнений (отношение риска – ОР 1,82; 95% доверительный интервал – ДИ 1,20–2,77); а в группе лиц в возрасте 80–100 лет – еще выше (ОР 2,99; 95% ДИ 1,71–5,23) [20]. В новых Рекомендациях по СС-профилактике указано, что «лечение статинами рекомендовано для пожилых пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями так же, как и для молодых лиц» [4]. В Рекомендациях ACC/АНА 2018 и 2019 г. «для больных старше 75 лет и в возрасте 76–80 лет показана монотерапия статинами в умеренных дозах, с учетом полиморбидности, хрупкости и ожидаемой продолжительности жизни» [2, 21]. В алгоритме SCORE-OP (OP – Old People, пожилые пациенты) к категории очень высокого СС-риска относят практически всех больных старше 70 лет, что является основанием для старта статинотерапии [4]. Наконец, если есть значимые факторы риска плохой переносимости статинов или нежелательных лекарственных взаимодействий (например, хроническая почечная недостаточность – ХПН), то у пожилых статины назначаются в низких стартовых дозах [2–4]. В Рекомендациях ACC/АНА указан возрастной диапазон для интенсивной терапии статинами – 40–75 лет и утверждается, что «возможно назначение статинов у пациентов старше 75 лет» [2]. В последние годы появилось много научных работ/консенсусов об опыте лечения статинами в других популяциях – в Канаде, Юго-Восточной Азии, на Ближнем Востоке, в Египте, Южной Корее и др., в которых также рекомендовано назначение статинов у пожилых пациентов [22–25]. В канадских рекомендациях (2021 г.) указана нижняя возрастная граница для начала терапии статинами – 35 лет, однако нет верхней границы по возрасту для назначения этих препаратов [22]. В египетских рекомендациях по липидам (2020 г.) статины рекомендованы для лиц старше 75 лет в соответствии со степенью риска, начиная с начальных доз [24]. В южнокорейском консенсусе по липидам (2018 г.) рекомендовано лечение статинами в начальных дозах лицам старше 70 лет, в то время как у лиц старше 80 лет назначение статинов необоснованно [25]. В консенсусе российских экспертов (2020 г.) были представлены алгоритмы по применению статинов у пациентов старшего возраста [26], в которых одним из ключевых факторов назначения/неназначения статинов являются ожидаемая продолжительность жизни и возможность де-прескрайбинга этих препаратов, если она низкая.

Таблица 2. Статинотерапия у больных с ХПН. Адаптировано с изменениями [31]

Статины	Коррекция дозы (умеренная ХПН)	Использование при ТПН	При трансплантации почек
Симвастатин	Не определено	Старт с 5 мг/сут	Противопоказан
Аторвастатин	Нет необходимости	Можно назначать	Нельзя с циклоспорином
Питавастатин	Максимальная доза 2 мг/сут	Максимальная доза 2 мг/сут	Нельзя с циклоспорином
Розувастатин	Не определено	Максимальная доза 10 мг/сут	Максимальная доза 5 мг с циклоспорином

Примечание. ТПН – терминальная почечная недостаточность.

В целом российские эксперты считают обоснованным осторожное назначение статинов у пожилых, учитывая когнитивные нарушения, переносимость статинов и предпочтения пациента. В метаанализе по изучению эффективности терапии статинами у пожилых лиц (возраст более 75 лет,  $n=21\,499$ , длительность приема статинов от 2,2 до 6 лет) применение данной группы препаратов было связано со снижением риска СС-осложнений ( $p=0,019$ ) на 26%, различия между этими группами (моложе 75 лет vs старше 75 лет) были статистически не значимыми [27]. Результаты исследования STAREE (Statin Therapy for reducing events in the Elderly), NCT 02099123, окончательно расставят акценты на целесообразности назначения статинов у этой важной категории больных.

### Статины у больных с ХПН

ХПН – один из основных независимых факторов риска атеросклероза [2–4, 28, 29]. Пациенты с ХПН III стадии относятся к категории высокого СС-риска, IV–V стадии – очень высокого СС-риска (класс/уровень доказательности IA) [3, 4]. В патогенезе дислипидемии при ХПН играют роль снижение активности ферментов, участвующих в метаболизме триглицеридов, – липопротеиновой и гепатической липаз, активности апо-С-II и апо-С-III, снижение активности рецепторов к ЛПНП, а также повышение активности ферментов ацилкоэнзим-А-ацилтрансферазы (АХАТ) и лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) [30]. Атерогенная дислипидемия при ХБП характеризуется увеличением в плазме крови концентрации ремнантов (остатков) ЛПОНП и хиломикрон, повышением уровня ЛПНП и ЛПОНП, снижением уровня ХС-ЛПВП [30]. Статины являются основным классом препаратов, которые рекомендованы для коррекции липидных нарушений у больных с ХПН II–V степени (IA) [2–4]. В рекомендациях ACC/AHA 2018 г. для больных с ХПН помимо стадии заболевания, указан возрастной диапазон для назначения статинов (40–75 лет), уровни ХС-ЛПНП (1,7–4,8 ммоль/л) для начала статинотерапии и степень СС-риска [2]. Таким больным следует назначать умеренные дозы статинов (степень/уровень доказательности IIa). Если пациент с ХПН находится на программном гемодиализе и ранее получал статины или комбинацию статины+эзетимиб, то в рекомендациях ESC/EAS и ACC/AHA рекомендовано продолжить такое лечение в тех же дозах. В табл. 2 представлены основные положения статинотерапии у больных с ХПН [31]. В новых рекомендациях KDIGO (2021 г.) представлена отдельная глава, касающаяся управления дислипидемией у больных с нефротическим синдромом [29], но та часть, которая касается гиплипидемической терапии у больных с нефротическим синдромом, написана недостаточно конкретно, без указания доз препаратов. Практикующему врачу лучше ориентироваться на уже известные рекомендации EAS и ACC/AHA [2–4]. На взгляд автора, для практикующего врача будет полезно использование таблицы, опубликованной в Консенсусе по безопасности статинов ACC/AHA 2019 г. [31]. В одном из последних (2021 г.) метаанализов установлено, что терапия статинами у больных с ХБП снижает общую смертность на 23% [32]. У пациентов, перенесших пересадку почек, применение статинов свя-

зано с достоверным снижением СС-смертности на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,50–0,90). Вместе с тем у больных на диализе, получавших статины, не найдено снижения ни общей (ОР 0,98), ни СС-смертности (ОР 0,93). В другом метаанализе (33 исследования,  $n=37\,391$ ) статинотерапия у больных с ХБП приводила к достоверному снижению уровней альбумина и белка в моче, повышала клиренс креатинина, но не влияла на скорость клубочковой фильтрации и уровень креатинина [33].

### Безопасность терапии статинами

Вопросы безопасности терапии статинами по-прежнему являются камнем преткновения для большинства практикующих врачей и зачастую не позволяют назначать адекватные дозы статинов. Врачебные опасения, страхи и предубеждения связаны с мнениями о якобы токсичном влиянии статинов на печень, ухудшении когнитивных функций, риске деменции, геморрагического инсульта, статиновых миопатий и т.д. Основные положения по безопасности статинотерапии отражены в международных рекомендациях [2–4, 21–26], причем отдельные публикации специально посвящены вопросам безопасности статинотерапии [31, 33].

#### Статиновая миопатия

Статиновая миопатия – самое частое осложнение в клинической практике, встречается с частотой 10–30% [31, 33–38]. Выделяют несколько терминов, связанных с непереносимостью терапии статинами и статиновой миопатией. **Статин-ассоциированные побочные эффекты** – это «общий термин, не ограниченный какими-то органами или процессом, подтвержден, может быть с симптомами или без них» [35]. **Непереносимость статинов** – синдром, «который был верифицирован, документирован и привел к субоптимальной дозировке статинов, снижению приверженности к терапии, качества жизни и функций организма, отмене статинов и/или субоптимальному снижению ЛНП» [35]. **Статин-ассоциированные мышечные симптомы** – это «непереносимость статинов, вызванная мышечными симптомами» [35]. К сожалению, термин «миопатия», который прочно вошел во все международные рекомендации, не совсем точно отражает суть проблемы, гораздо чаще (до 33%) на фоне приема статинов возникает миалгия, которую больные вполне могут переносить [38, 39]. Выраженная статиновая миопатия – очень редкий побочный эффект, встречающийся не чаще чем в 0,1% случаев и проявляющийся выраженными мышечными симптомами, повышением активности креатинфосфокиназы (КФК) от 10 до 50 верхних пределов нормы (ВПН) и полностью проходящий после отмены статинов [35–38]. В табл. 3 представлена фенотипическая классификация, согласно которой статин-ассоциированная миотоксичность (САМ) подразделяется на 7 категорий [38].

Чаще всего в клинической практике у больных при терапии статинами встречаются бессимптомное повышение активности КФК (САМ 0) или обратимые мышечные симптомы (миалгия, зуд, САМ II). Статиновая миопатия (САМ III), наряду с повышением КФК не более 10 ВПН (не более 1300 Ед/л), встречается в практике несколько реже, причем все феноотипы САМ 0–V носят обратимый характер. В рекомендациях EAS 2019 представлен подроб-

Таблица 3. Фенотипическая классификация САМ. Адаптировано с изменениями [38, 39]

Классификация САМ, категории. Частота	Фенотип	Определение
0 (1–25%)	Бессимптомное повышение КФК	Мышечные симптомы (-). КФК<4 ВПН
I (0,3–33%)	Пациент переносит миалгию	Мышечные симптомы (+). Без повышения КФК
II (<1%)	Пациент не переносит миалгию	Обратимые мышечные симптомы (+), КФК<4 ВПН
III в покое – 5–10%, физ. упражнения – 25%	Миопатия	Обратимые мышечные симптомы (+), КФК>4<10 ВПН
IV (0,11%)	Выраженная миопатия	Обратимые мышечные симптомы, КФК>10<50 ВПН
V 1:100 тыс. пациенто-лет	Рабдомиолиз	Мышечные симптомы (+), КФК>50 ВПН или КФК >10 ВПН+ОПН
VI 1:100 тыс.	СИНАМ	Миопатия + антитела против ГМГ-КоА-редуктазы, частично обратима после отмены

Примечание. ОПН – острая почечная недостаточность.

Таблица 4. Алгоритм лечения статинами при повышении АСТ/АЛТ. Адаптировано с изменениями [3]

До назначения статинов контроль АСТ/АЛТ (1–12 нед), не менее 2 определений
Мониторинг АСТ/АЛТ на лечении/изменении дозы препаратов через 8±4 нед
<b>АЛТ/АСТ&lt;3 ВПН:</b> Необходимо продолжить лечение статинами; повторный тест через 4–6 нед
<b>АЛТ/АСТ≥3 ВПН:</b> Прекратить лечение статинами или снизить дозу, анализ АСТ/АЛТ через 4–6 нед
Осторожно возобновить лечение, если АСТ/АЛТ пришли в норму. АСТ/АЛТ повышены? Исключить другие причины

ный алгоритм для диагностики и управления статиновой миопатией [3]. Уровень КФК определяется исходно, и далее рутинный мониторинг этого показателя необязателен, лишь при появлении миалгии или миопатии. Алгоритм продолжения/отмены статиноотерапии зависит от наличия симптомов миалгии или миопатии и уровня КФК. В частности, при уровне КФК>10 ВПН статины отменяют, оценивают функцию почек и контролируют КФК каждые 2 нед. Если КФК<10 ВПН и симптомов нет – лечение статинами продолжают, контролируя уровень КФК [3]. В качестве альтернативного лечения у лиц с высоким риском миопатий или с мышечными симптомами при терапии статинами в анамнезе рекомендуют принимать статины через день или 2–3 раза в неделю – розувастатин 5–10 мг, аторвастатин 10–20 мг, монотерапию эзетимибом 10 мг, кумабы [2–3]. Эксперты Национальной липидной ассоциации США описывают более 100 причин возможного повышения активности КФК (острый психоз, дистония, приступ эпилепсии или астмы, ожоги и др.), и статины в этом списке далеко не на первом месте [37].

**Рабдомиолиз** – это опасное осложнение терапии статинами, возникает крайне редко (менее 0,01% случаев) и сопровождается сильной мышечной слабостью, повышением уровня КФК более 10 000 Ед, повышением уровня миоглобина в моче и уровня креатинина [35, 37, 40]. Это опасное, жизнеугрожающее осложнение требует интенсивной терапии в стационаре. В прошлом году мы опубликовали первый документированный случай рабдомиолиза у женщины с сахарным диабетом 2-го типа, после госпитализации и интенсивной терапии пациентка была выписана с улучшением [40]. Крайне редко в клинической практике бывает статин-индуцированная некротизирующая аутоиммунная миопатия (СИНАМ, САМ VI), в патогенезе которой – образование антител против ГМГ-КоА-редуктазы [38].

#### Статины и печень

Печень играет важную роль в регуляции уровня ХС у человека. У человека в печени синтезируется около 800 мг ХС в день, для того чтобы компенсировать его потери в экстрагепатическом пуле (секреция желчных кислот и выделение

ХС с фекалиями) [41]. В конце 1980-х – начале 1990-х годов в первых клинических исследованиях статинов у животных был получен «сигнал» о гепатотоксичности очень высоких доз ловастатина (до 200 мг/кг/день) у кроликов [42]. Это послужило довольно мощным, хотя и ложным аргументом (перенос данных с животных на пациентов), что «статины вредны для печени». Это также послужило «кирпичиком» в стену построения плохой репутации этого класса препаратов в средствах массовой информации (публикации в Daily Mail, New York Times и др.) [43]. Бессимптомное повышение трансаминаз печени (аспартатаминотрансферазы – АСТ и аланинаминотрансферазы – АЛТ) довольно часто встречается в клинической практике и далеко не всегда связано с терапией статинами – насчитывают более 120 причин бессимптомного повышения АСТ/АЛТ [44]. Монотерапия статинами связана с риском бессимптомного повышения активности трансаминаз печени лишь у 1% пациентов, при назначении высоких доз статинов гиперферментемия встречается у 2–10% больных [2–4, 7, 17, 31, 33]. Примерно у 70% больных, получающих статины, повышение активности ферментов печени носит преходящий характер и исчезает при продолжении лечения (примерно через 3–6 мес) [19]. В крупном метаанализе **постоянное** повышение АСТ/АЛТ более 3 ВПН отмечалось у 0,1, 0,6 и 0,2% в группах терапии аторвастатином 10, 80 мг и плацебо соответственно [45]. При ретроспективном анализе большой когорты больных, принимающих статины, отмечена крайне редкая частота умеренного/серьезного токсичного повреждения печени (билирубин >60 мкмоль/л, АСТ/АЛТ>200 Ед/л и щелочная фосфатаза 1200 Ед/л) на терапии аторвастатином и симвастатином – 0,09 и 0,06% соответственно [46]. В Консенсусе АСС/АНА по безопасности терапии статинами (2019 г.) указано, что **«лечение статинами у пациентов с АСТ/АЛТ≤3 ВПН безопасно и не приводит к серьезным заболеваниям печени. Статины также безопасны для пациентов с НАЖБП»** [31].

В табл. 4 представлен алгоритм ведения пациентов перед и после назначения статинов (Рекомендации ESC/EAS 2019) [3].

#### Статины и когнитивная функция

Метаболизм статинов в головном мозге очень сложен и зависит главным образом от их влияния на уровень изопреноидов (фарнезил пирофосфат, геранил-геранил пирофосфат и долихол) и пренилирование протенинов [41, 47–49]. Изопреноиды образуются на промежуточных этапах синтеза холестерина, и их концентрация снижается при ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы статинами [41]. Концентрация ХС в головном мозге наибольшая по сравнению с другими клетками организма (15–20 мг/г vs 2 мг/г соответственно) [49], и до 70–80% ХС в центральной нервной системе находится в составе миелина, который окружает аксоны и способствует передаче электрических сигналов [49]. Максимальный синтез ХС отмечен в олигодендроцитах в период

активной миелинизации (у детей и подростков), у взрослых он значительно снижен (-90%) в период, когда миелинизация нервной ткани уже завершена. Во взрослом головном мозге синтез ХС продолжается, но очень медленно, и уже не в нейронах, а в астроцитах [49]. В головном мозге транспорт липидов происходит обособленно (через апо-Е-содержащие липопротеины) и никак не связан с обменом ХС на периферии (в печени и в плазме крови) [49].

В ряде исследований представлены противоречивые данные о связи гиперхолестеринемии с риском развития деменции и болезни Альцгеймера (БА) [50, 51]. Установлено, что статины по крайней мере не увеличивают, а в некоторых исследованиях – даже снижают риск БА [52, 53]. В Кокрановском обзоре 2014 г. не было найдено изменений в шкале оценки БА ( $p=0,51$ ) и изменений когнитивной функции ( $p=0,10$ ) [52]. В другом систематическом обзоре отмечено, что статинотерапия не повышает частоту развития БА и не ухудшает когнитивную функцию [53]. В метаанализе 2021 г. (36 исследований,  $n=5\,738\,737$ ) установлено, что лечение статинами связано с 20% снижением риска деменции, а также со снижением риска БА на 32% [54]. Лечение более сильными статинами приводило к большему снижению риска, чем прием слабых препаратов [54]. При анализе базы данных у 119 013 корейцев старше 60 лет, период наблюдения 7,2 года, оказалось, что лечение статинами более 540 дней было связано с достоверным снижением риска БА на 13% [55]. У больных очень высокого СС-риска на терапии статинами с эволокумабом (FOURIER) при достижении уровня ХС-ЛПНП < 20 мг/дл (< 0,5 ммоль/л) не было отмечено увеличения риска нейрокогнитивных расстройств [5]. В исследовании ODYSSEY OUTCOMES на фоне лечения алирокумабом со статинами 730 пациентов достигли уровня ХС-ЛПНП < 15 мг/дл (< 0,4 ммоль/л) [8]. В этой группе было меньше случаев нейрокогнитивных расстройств, чем во всей группе плацебо (1,4% vs 1,8% соответственно) [8]. В Рекомендациях ACC/AHA 2018 указана нижняя безопасная граница для ЛПНП – 0,65 ммоль/л [2], что для повседневной практики практически недостижимо даже при тройной комбинации (статины+эзетимиб+кумабы).

### Комбинированная терапия гиперхолестеринемии с эзетимибом

Ранее автором обсуждались принципы комбинированной терапии с применением ингибиторов PCSK9 [56], фибратов [57] и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот [58]. В этой статье представлены алгоритмы комбинированной терапии статинами с эзетимибом, которая чаще всего используется в российской клинической практике (данные IMS 2018–2021 гг.).

ХС поступает в просвет тонкого кишечника из пищи и двух больших эндогенных источников – желчи и эпителия тонкого кишечника [41, 59]. Примерно третья часть ХС плазмы крови имеет «диетическое» происхождение. Млекопитающие, к которым относится и человек, вполне могут обойтись без экзогенного ХС пищи [59]. Даже самые строгие ограничения в диете способны лишь весьма умеренно влиять на уровень ХС-ЛПНП плазмы крови. Степень абсорбции ХС у человека очень сильно варьирует (от 20 до 80%), поэтому одни пациенты хорошо отвечают на диетотерапию («хорошие абсорберы») и статинотерапию, другие – нет («плохие абсорберы») [59]. «Хорошие абсорберы» плохо отвечают на терапию статинами (ХС плазмы поддерживается за счет высокой абсорбции через кишечник), в то время как «плохие абсорберы», у которых синтез ХС в печени превалирует перед кишечной абсорбцией, – хорошо [41]. Первые обычно хорошо отвечают на монотерапию статинами, вторые – лучше на комбинированную терапию статины + эзетимиб [60, 61].

Эзетимиб (единственная дозировка 10 мг/сут в монотерапии или чаще со статинами) ингибирует всасывание ХС и фитостеролов в кишечнике, избирательно блокирует

**Таблица 5. Алгоритмы моно- и комбинированной терапии статины + эзетимиб (адаптировано с изменениями EAS/ESC Guidelines 2019 [3], appendix)**

А. Выраженная дислипидемия (ХС-ЛПНП 3,5–4,5 ммоль/л)				
ХС-ЛПНП, ммоль/л	Ожидаемое снижение ХС-ЛПНП			
	статины умеренной интенсивности		статины высокой интенсивности	
	статины моно	статины + эзетимиб	статины моно	статины + эзетимиб
4,5	3,2	2,5	2,3	1,6
4,3	3,0	2,4	2,2	1,5
4,0	2,8	2,2	2,0	1,4
3,7	2,6	2,0	1,91	1,3

**Пример 1. Пациент с выраженной ГЛП+ИБС (очень высокий СС-риск): целевой ХС-ЛПНП < 1,4 или 1,8 ммоль/л**  
 1. Исх. ХС-ЛПНП 4,5 ммоль/л.  
 А. Розувастатин 20 мг/сут: ожидаемый ХС-ЛПНП 3,2 ммоль/л: терапия неэффективна.  
 Б. Розувастатин 40 мг/сут: ожидаемый ХС-ЛПНП 2,2 ммоль/л: терапия неэффективна.  
 В. Розувастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг/сут: ожидаемый ХС-ЛПНП 2,5: терапия неэффективна.  
 Д. Розувастатин 40 мг + эзетимиб 10 мг/сут: ожидаемый ХС-ЛПНП 1,6: терапия эффективна.

Б. Умеренная гиперхолестеринемия (ХС-ЛПНП исходно 1,9–3,5 ммоль/л)				
ХС-ЛПНП, ммоль/л	Ожидаемое снижение ХС-ЛПНП			
	статины умеренной интенсивности		статины высокой интенсивности	
	статины моно	статины + эзетимиб	статины моно	статины + эзетимиб
3,5	2,5	1,9	1,8	1,2
3,2	2,2	1,8	1,6	1,1
3,0	2,1	1,7	1,5	1,1
2,7	1,915	1,4	0,9	0,5

**Пример 2. Пациент с ИБС, аортокоронарным шунтированием в анамнезе (очень высокий СС-риск) + ИБС (очень высокий СС-риск): целевой ХС-ЛПНП < 1,4 или 1,8 ммоль/л.**  
 1. Исходно ХС-ЛПНП 2,5 ммоль/л (целевой уровень < 1,4 ммоль/л).  
 А. Аторвастатин 40 мг/сут: ожидаемый ХС-ЛПНП 1,5 ммоль/л: терапия субоптимальна.  
 Б. Аторвастатин 40 мг/сут + эзетимиб 10 мг: ожидаемый ХС-ЛПНП 1,2 ммоль/л: терапия эффективна.  
 В. Аторвастатин 80 мг + эзетимиб 10 мг/сут: ожидаемый ХС-ЛПНП 0,8 ммоль/л: терапия высокоэффективна

Примечание. ИБС - ишемическая болезнь сердца.

транспортный белок ХС – NPC1L1 (Nieman-Pick C1-Like 1), и снижает абсорбцию пищевого и ХС желчных кислот примерно на 50% [62, 63]. Доказательная база эзетимиба достаточна обширна и по исследованиям с «твердыми» конечными точками включает два крупных исследования у больных с ХПН (SHARP) [64] и острым коронарным синдромом (ОКС) (IMPROVE-IT) [5], положительные результаты которых позволили обосновать коррекцию уровня липидов назначением комбинированной терапии для больных с почечной недостаточностью и острым коронарным синдромом со степенью доказательности IA [2, 3].

В международных рекомендациях [2, 3] комбинированная терапия статинами с эзетимибом, включая фиксированные формы в одной таблетке, применяется в следующих случаях – (в скобках – степень доказательности):

- 1) у больных, получающих максимально переносимую терапию статинами, которые не достигли целевых уровней ХС-ЛПНП на монотерапии (IB);
- 2) в первичной профилактике у больных очень высокого СС-риска, не достигших целевых уровней ХС-ЛПНП (IIb C);
- 3) в комбинированной терапии со статинами во вторичной профилактике у больных очень высокого СС-риска, не достигших целевых уровней ЛПНП, когда возникает необходимость добавить ингибитор PCSK9 (IA);

- 4) в комбинированной терапии со статинами во вторичной профилактике у больных с семейной гиперлипопротеинемией (ГЛП), не достигших целевых уровней ЛПНП, когда возникает необходимость добавить ингибитор PCSK9 (IC);
- 5) у больных с непереносимостью терапии статинами (IIa C);
- 6) у больных с непереносимостью терапии статинами в комбинации с ингибитором PCSK9 (IIb C) [4].

В табл. 5 представлен алгоритм использования монотерапии статинами или комбинированной терапии статины + эзетимиб в зависимости от исходных значений липидов:

- а) при выраженной форме гиперхолестеринемии;
- б) умеренной гиперхолестеринемии.

Очевидно, что если у пациента высокого и очень высокого СС-риска есть выраженная (например, наследственная) гиперхолестеринемия и исходный уровень ХС-ЛПНП высокий (4,5 ммоль/л), то монотерапия статином (даже умеренными дозами) вряд ли будет успешна в достижении целевого уровня ХС-ЛПНП. Имеет смысл сразу назначать адекватные дозы (аторвастатин 80 мг/сут или розувастатин 40 мг/сут). Если на следующем визите целевые уровни ЛПНП не достигнуты, то можно попробовать фиксированную комбинацию статинов + эзетимиб, например розувастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг. Даже в случаях с умеренной дислипидемией довольно часто приходится сразу использовать комбинацию с эзетимибом с учетом довольно жестких целевых значений ХС-ЛПНП для больных высокого СС-риска (см. табл. 5).

В ретроспективном анализе данных исследования EUROASPIRE V оценивали индивидуальный холестерин-снижающий ответ у 915 пациентов с ОКС, которые получали фиксированные дозы статинов (аторвастатин 40 мг/сут и розувастатин 20 мг/сут) [65]. Лишь 1/4 пациентов проде-

монстрировали эффективное снижение ХС-ЛПНП от 50 до 75%, у части пациентов ответ на терапию статинами был даже парадоксальным – повышение ХС-ЛПНП плазмы крови. Исследователи нашли сильную статистическую зависимость ответа на статины относительно исходных значений ЛПНП – чем выше уровень ХС до лечения, тем больше доля снижения. Наоборот, у пациентов с уровнем ЛПНП менее 3 ммоль/л была отмечена сильная межиндивидуальная вариабельность на фиксированные дозы аторвастатина и розувастатина [46]. В клинической практике в соответствии с международными рекомендациями [2, 3] сначала нужно в течение 3–6 мес «выработать ресурс» максимально переносимой терапии статинами (аторвастатин 40–80 мг/сут, розувастатин 20–40 мг/сут), и только затем, если не достигнуты целевые уровни ХС-ЛПНП и не удалось добиться 50% снижения уровня «плохого» ХС от исходных значений, переходить на комбинированную терапию с эзетимибом и/или другими нестатиновыми препаратами [2, 3].

### Заключение

Гиперхолестеринемия наряду с повышением артериального давления является одним из наиболее распространенных модифицируемых факторов риска СС-заболеваний и их осложнений в мире и РФ. К сожалению, качество монотерапии статинами и препаратами для контроля артериального давления в нашей стране оставляет желать лучшего. За последние 10 лет практически не изменилось количество пациентов с документированными СС-заболеваниями, достигающих целевого уровня ХС-ЛПНП (DYSIS Russia, 2011). Несмотря на то что общий объем рынка продаж статинов в РФ с каждым годом растет (данные IQVIA), врачи по-прежнему в основном назначают начальные дозы статинов, продолжительность лечения которыми в среднем не превышает

б мес (данные Регистра «РЕКОРД»), и доля комбинированной терапии статинами с эзетимибом и фибратами крайне мала. Регистрация и внедрение в российскую клиническую практику ингибиторов PCSK9 эволокумаба и алирокумаба позволяет значительно улучшить контроль ХС-ЛПНП у отдельных категорий пациентов (больные с семейной ГЛП, пациенты с непереносимостью статинов), однако такая комбинация не получила широкого распространения в нашей стране и, в отличие от статинотерапии, не может быть масштабирована на всю российскую популяцию очень высокого СС-риска. Появление в российской практике качественных брендированных генериков статинов несколько лет назад, например Аторис® (аторвастатин) и Роксера® (розувастатин) от компании КРКА, позволило существенно снизить стоимость терапии и сделать ее доступной большинству пациентов высокого и очень высокого СС-риска. В феврале 2022 г. в РФ зарегистрирован новый комбинированный препарат компании КРКА, лидера на рынке статинов, – Роксера® Плюс (розувастатин + эзетимиб) в дозировках 10 мг + 10 мг и 20 мг + 10 мг, который может активно назначаться лицам, не достигающим целевых уровней ХС-ЛПНП на монотерапии статинами, и пациентам, которые принимают розувастатин и эзетимиб отдельно, для улучшения приверженности.

Внедрение в повседневную практику современных рекомендаций, активное использование научно обоснованных алгоритмов терапии, повышение средних доз статинов у тяжелых категорий пациентов позволяют кардинально изменить ситуацию с высокой СС-смертностью в нашей стране. Другого пути у нас просто нет.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declares that he has no competing interests.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Материал подготовлен при финансовой поддержке компании КРКА. При подготовке рукописи автор сохранил независимость мнений.

**Funding source.** This study was supported by KRKA. During the preparation of the manuscript, the author maintained his independence of opinion.

## Литература/References

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low density lipoprotein cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic and clinical studies. A Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72. DOI:10.1093/eurheartj/ehx144
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285-e350. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.003
3. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC National Cardiac Societies 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
4. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97. DOI:10.1056/NEJMoa1410489
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22. DOI:10.1056/NEJMoa1615664
7. Schwartz GG, Steg GP, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-107.
8. Schwartz GG, Steg GP, Bittner VA, et al. Clinical Efficacy and Safety of Alirocumab After Acute Coronary Syndrome According to Achieved Level of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Propensity Score–Matched Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Circulation*. 2021;143:1109-22. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049447
9. Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(4):1-10 [Oganov RG, Kukharчук VV, Arutyunov GP, et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):70-8 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2012-4-70-78
10. Сусеков А.В. Статины в отдельных популяциях пациентов: научные данные и алгоритмы для практикующего врача. *Consilium Medicum*. 2021;23(1):28-34 [Susekov AV. Statins in certain patient populations: scientific evidence and algorithms for practicing physicians. *Consilium Medicum*. 2021;23(1):52-60 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.1.200626
11. Tomlinson B, Chan P, Zhang Y, et al. Pharmacokinetics of current and emerging treatment for hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(5):371-85. DOI:10.1080/17425255.2020.1749261
12. Karalis DG, Mallya UG, Ghannam AF, et al. Prescribing Patterns of Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9 Inhibitors in Eligible Patients With Clinical Atherosclerotic Cardiovascular Disease or Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2018;121:1155-61. DOI:10.1016/j.amjcard.2018.02.002
13. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for hypertriglyceridemia. REDUCE-IT Investigators. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22. DOI:10.1056/NEJMoa1812792
14. Susekov AV, Korol LA, Watts GF. Bempedoic Acid in the Treatment of Patients with Dyslipidemias and Statin Intolerance. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(4):841-52. DOI:10.1007/s10557-020-07139-x
15. Сусеков А.В. Обоснование увеличения доз статинов в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2001;4:76-80 [Susekov AV. Obosnovanie uvelicheniya doz statinov v klinicheskoi praktike. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2001;4:76-80 (in Russian)].
16. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *Journal of Lipid Research*. 1992;33:1569-82. DOI:10.1016/s0022-2275(20)41379-3
17. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol*. 2003;92(2):152-60. DOI:10.1016/s0002-9149(03)00530-7
18. Roberts W. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol*. 1997;80:106-7.
19. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743-53. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
20. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet*. 2020;396:1644-52. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32233-9
21. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-646. DOI:10.1161/CIR.0000000000000678
22. Pearson GJ, Thanassoulis J, Anderson TJ, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol*. 2021;37:1129-50. DOI:10.1016/j.cjca.2021.03.016
23. Alsayed N, Almahmeed W, Alnouri F, et al. Consensus clinical recommendations for the management of plasma lipid disorders in the Middle East: 2021 update. *Atherosclerosis*. 2022;343:28-50. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.022
24. Taha HSED, Badran HM, Kandil HM, et al. Egyptian practical guidance in lipid management 2020. *Egypt Heart J*. 2021;73:17. DOI:10.1186/s43044-021-00140-1
25. Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, et al. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia. *Korean J Intern Med*. 2019;34:723-71. DOI:10.3904/kjim.2019.188
26. Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Сергиенко И.В. Липиднижающая терапия для первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше. Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского кардиологического общества, Ассоциации клинических фармакологов. *Кардиология*. 2020;60(6):119-32 [Kotovskaya YV, Tkacheva ON, Sergienko IV. Lipid-Lowering Therapy for Primary Cardiovascular Prevention in Older Adults. Consensus Statement of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, National Society on Atherosclerosis, Russian Society of Cardiology, Association of Clinical Pharmacologists. *Kardiologiya*. 2020;60(6):119-32 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.6.n1037
27. Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396:1637-43. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32332-1

28. Tonelli M, Wanner C. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2014;160:182.
29. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1–S276. DOI:10.1016/j.kint.2021.05.021
30. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290(2):F262–72. DOI:10.1152/ajprenal.00099.2005
31. Ghayda RA, Lee JY, Yang JW, et al. The effect of statins on all-cause and cardiovascular mortality in patients with non-dialysis chronic kidney disease, patients on dialysis, and kidney transplanted recipients: an umbrella review of meta-analyses. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25:2696–710. DOI:10.26355/eurrev\_202103\_25433
32. Zhao L, Shu L, Gao Y. Efficacy of statins on renal function in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2021;43(1):718–28. DOI:10.1080/0886022X.2021.1915799
33. Mach F, Ray K, Wiklund O, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J.* 2018;39(27):2526–39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy182
34. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19:403–14. DOI:10.1007/s10557-005-5686-z
35. Rosenson R, Baker S, Banach M, et al. Optimizing Cholesterol Treatment in Patients With Muscle Complaints. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(10):1290–301. DOI:10.1016/j.jacc.2017.07.752
36. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;36(17):1012–22. DOI:10.1093/eurheartj/ehv043
37. McKenney, Davidson MN, Jacobson TA, et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):89C–94C. DOI:10.1016/j.amjcard.2006.02.030
38. Alfirevic A, Armitage J, Chonoy H, et al. Phenotype Standardization for Statin-Induced Myotoxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(4):470–6. DOI:10.1038/clpt.2014.121
39. Bouitbir J, Sanvee JM, Panajatovic MV, et al. Mechanisms of statin-associated skeletal muscle-associated symptoms. *Pharmacol Res.* 2020;154:104201. DOI:10.1016/j.phrs.2019.03.010
40. Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Байрамова С.С., и др. Статин-ассоциированный рабдомиолиз у женщины 60 лет с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(11):4471 [Tsygankova OV, Evdokimova NE, Bayramova SS, et al. Statin-induced rhabdomyolysis in a 60-year-old woman with decompensated type 2 diabetes: a case report. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(11):4471 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4471
41. Dietschy JM, Turley SD, Spady DK. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. *Journal of Lipid Research.* 1993;34:1637–59.
42. McDonald JS, Gerson RG, Kornbrust DJ, et al. Preclinical evaluation of lovastatin. *Am J Cardiol.* 1988;62(15):16J–27J. DOI:10.1016/0002-9149(88)90003-3
43. Nelson AJ, Puri R, Nissen S. Statins in a Distorted Mirror of Media. *Current Atherosclerosis Reports.* 2020;22(8):37. DOI:10.1007/s11883-020-00853-9
44. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, et al. An assessment by Statin Liver Safety Task Force:2014 update. *J Clin Lipidology.* 2014;8:S47–S57. DOI:10.1016/j.jacl.2014.02.011
45. Newman C, Tsai J, Szarek M, et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol.* 2006;97(1):61–7. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.07.108
46. Clarke AT, Johnson PC, Hall GC, et al. High dose atorvastatin associated with increased risk of significant hepatotoxicity in comparison to simvastatin in UK GPRD Cohort. *PLoS One.* 2016;11:e0151587. DOI:10.1371/journal.pone.0151587
47. Hoeff GP, Wood WG, Muller WE, et al. Isoprenoids, Small GTPases and Alzheimer's Disease. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1801(8):896–905. DOI:10.1016/j.bbali.2010.03.014
48. Dai L, Zou L, Meng L, et al. Cholesterol Metabolism in Neurodegenerative Diseases: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets. *Mol Neurobiol.* 2021;58(5):2183–201. DOI:10.1007/s12035-020-02232-6
49. Vance JE. Dysregulation of cholesterol balance in the brain: contribution to neurodegenerative diseases. *Disease Models & Mechanisms.* 2012;5:746–55. DOI:10.1242/dmm.01012
50. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA.* 1997;278:1349–56.
51. Nilsson NIV, Picard S, Labonthe N, et al. Association of a Total Cholesterol Polygenic Score with Cholesterol Levels and Pathological Biomarkers across the Alzheimer's Disease Spectrum. *Genes.* 2021;12:1805. DOI:10.3390/genes12111805
52. McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:CD007514. DOI:10.1002/14651858.CD007514.pub2
53. Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013;159(10):688–97. DOI:10.7326/0003-4819-159-10-201311190-00007
54. Olmastroni E, Molari G, DeBeni N, et al. Statin use and risk of dementia or Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;zwab208. DOI:10.1093/eurjpc/zwab208
55. Jeong S-M, Shin DW, Yoo TG, et al. Association between statin use and Alzheimer's disease with dose response relationship. *Sci Rep.* 2021;11:15280. DOI:10.1038/s41598-021-94803-3
56. Сусеков А.В. Гиполипидемическая терапия: взгляд в прошлое и перспективы на ближайшее будущее. *Кардиология.* 2016;56(6):81–8 [Susekov AV. Lipid-lowering therapy: a look into the past and prospects for the near future. *Kardiologiya.* 2016;56(6):81–8 (in Russian)]. DOI:10.18565/cardio.2016.6.81–88
57. Сусеков А.В. Фенофибрат при лечении больных с гипертриглицеридемиями и атеросклерозом: новые данные. *Лечебное дело.* 2020;1:24–37 [Susekov AV. Fenofibrate for the treatment of patients with hypertriglyceridemia and atherosclerosis: new data. *Lechebnoe delo.* 2020;1:24–37 (in Russian)]. DOI:10.24411/2071-5315-2020-12189
58. Сусеков А.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты у больных с гипертриглицеридемиями и атеросклерозом. *Кардиология.* 2021;61(6):88–96 [Susekov AV. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Patients With Hypertriglyceridemias and Atherosclerosis. *Kardiologiya.* 2021;61(6):88–96 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.6.n157
59. Turley SD. Dietary cholesterol and mechanisms of cholesterol absorption. *Eur Heart J Supplements.* 1999;1:S29–35.
60. Thompson GR, O'Neil F, Seed M, et al. Why some patients respond poorly to statins and how this might be remedied. *Eur Heart J.* 2002;23(3):200–6. DOI:10.1053/ehj.2001.3071
61. Hoenig MR, Walker PJ, Gurnsey C, et al. Markers of cholesterol absorption and synthesis predict the low-density lipoprotein cholesterol response to atorvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010;56(4):396–401. DOI:10.1097/FJC.0b013e3181f09bcb
62. Rosenblum SB, Huynh T, Afonso A, et al. Discovery of 1-(4-Fluorophenyl)-(3 R)-[3-(4-fluorophenyl)-(3 S)-hydroxypropyl]-(4 S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidione (SCH 58235): A Designed, Potent, Orally Active Inhibitor of Cholesterol Absorption. *J Med Chem.* 1998;41(6):973–80. DOI:10.1021/jm970701f
63. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther.* 2001;23(8):1209–30. DOI:10.1016/s0149-2918(01)80102-8
64. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9784):2181–92. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60739-3
65. Bacquer D, Smedt D, Reiner Z, et al. Percentage low-density lipoprotein-cholesterol response to a given statin dose is not fixed across the pre-treatment range: Real world evidence from clinical practice: Data from the ESC-EORP EUROASPIRE V Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(15):1630–6. DOI:10.1177/2047487319874898

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2022



OMNIDOCTOR.RU