

# Статины в практике терапевта

А.В. Сусеков✉

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

## Аннотация

Статины как основа лечения и профилактики атеросклероза и его осложнений применяются в клинической практике более 40 лет. Результаты наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что, несмотря на большую доказательную базу, статины в России по-прежнему назначают в низких дозах, максимум на 6 мес, что ведет к низкому проценту достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности и, соответственно, к высокому остаточному риску сердечно-сосудистых осложнений. В этой публикации представлен литературный обзор и аналитика основных принципов терапии статинами в первичной профилактике, интенсивной липидснижающей терапии у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска, а также ключевые обновления безопасности снижения холестерина по различным органам и системам (печени, почкам, мышцам, нервной системе), углеводному обмену. В статье также представлен краткий обзор новых международных рекомендаций по оптимизации диагностики и лечения дислипидемий, что может быть полезно в повседневной практике терапевта.

**Ключевые слова:** первичная профилактика, дислипидемия, статины, эзетимиб, холестерин липопротеинов низкой плотности, рекомендации, сердечно-сосудистый риск, безопасность, сахарный диабет, миопатии, гиперферментемия, деменция, хроническая почечная недостаточность

**Для цитирования:** Сусеков А.В. Статины в практике терапевта. Consilium Medicum. 2024;26(10):641–648. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202995  
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

## Statins in the practice of an internal medicine specialist: A review

Andrey V. Susekov✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

Statins have been used in clinical practice for more than 40 years to treat and prevent atherosclerosis and its complications. The results of observational studies indicate that, despite a large evidence base, statins in Russia are still prescribed in low doses, for a maximum of 6 months, leading to a low percentage of achieving the target levels of low-density lipoprotein cholesterol and, thus, to a high residual risk of cardiovascular complications. This paper presents a literature review and analysis of the basic principles of statin therapy in primary prevention, intensive lipid-lowering therapy in patients with very high cardiovascular risk, as well as key safety updates on cholesterol decrease for various organs and systems (liver, kidneys, muscles, nervous system), and carbohydrate metabolism. The article also provides a brief overview of new international guidelines to optimize the diagnosis and treatment of dyslipidemias, which can be useful in the day-to-day practice of an internal medicine specialist.

**Keywords:** primary prevention, dyslipidemia, statins, ezetimibe, low-density lipoprotein cholesterol, recommendations, cardiovascular risk, safety, diabetes mellitus, myopathies, hyperenzymemia, dementia, chronic renal failure

**For citation:** Susekov AV. Statins in the practice of an internal medicine specialist: A review. Consilium Medicum. 2024;26(10):641–648. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202995

## Введение

Ингибиторы редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А (ГМГ-КоА-редуктазы), или статины, активно используются в повседневной клинической практике уже несколько десятилетий и прочно вошли как практически применимые средства в международные и российские консенсусы и рекомендации [1–7]. Клинические исследования с «твердыми» конечными точками в комбинированной терапии ( $T_{\text{комб}}$ ) со статинами и эзетимибом [8], эволокумабом [9], алирокумабом [10] послужили основой для внедрения этих препаратов в международные рекомендации и концептуальные статьи [1–7, 11]. Статины были, есть и остаются основными препаратами как для снижения уровня холестерина, так и предотвращения сердечно-сосудистого риска (ССР), а пропорция больных, которым проводится  $T_{\text{комб}}$ , как в Европе, так в США пока остается на низком уровне [12–14]. По данным исследований, доля  $T_{\text{комб}}$  (статины + эзетимиб) за последние 10–15 лет не превышает 3–17%, статины + ингибиторы пропротеиновой конвер-

тазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) – 0,7–4%, включая США [12, 13], Западную Европу [14, 15], Арабские Эмираты [16] и Китай [17]. В Российской Федерации доля интенсивной терапии статинами (ИТС) еще меньше и не превышает 2–3%, а  $T_{\text{комб}}$  статины + эзетимиб – менее 1%, статины + ингибиторы PCSK9 – тоже менее 1% [18].

## Статины в первичной профилактике: новые данные для практики

По результатам исследования ЭССЕ, распространенность гиперлипидемии (ГЛП) в Российской Федерации для мужчин и женщин составляет 70–80%, средние значения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) у женщин 45–54 лет – 3,9 ммоль/л, у мужчин того же возраста – 3,8 ммоль/л [19]. По данным метаанализа, среднее снижение уровня общего ХС на диете может составить примерно 0,1 ммоль/л, а уровня ХС-ЛНП – только 0,2 ммоль/л [20], поэтому немедикаментозных мер у большинства больных старше 40 лет явно недостаточно [2, 4].

## Информация об авторе / Information about the author

✉ Сусеков Андрей Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и терапии им. В.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: asus99@mail.ru

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

По алгоритму SCORE2 к категории «низкий/умеренный ССР» могут быть причислены только некурящие женщины в возрасте 40–44 лет с уровнем ХС-неЛВП  $\leq 5,9$  ммоль/л (что довольно много). Остальные лица старше 40 лет попадают уже в группы высокого и очень высокого ССР с более низкими целевыми уровнями ХС-ЛНП ( $<1,8$  и  $<1,4$  ммоль/л соответственно) [2, 3, 19]. Эти положения современных рекомендаций однозначно требуют назначения статинов как минимум в средних дозах, поскольку таким больным нужно снижать уровень ХС-ЛНП на 2,0–2,5 ммоль/л [2, 3]. При назначении статинов пациентам до 40–50 лет в категории умеренного/высокого ССР важно учитывать реклассификаторы [2, 3, 21] или «усилители» ССР [1]. С учетом высокой доли артериальной гипертензии в структуре факторов ССР в РФ мужчины и женщины старше 45 лет с гипертензией также нуждаются в назначении статинов безотносительно исходного уровня ХС [4, 22].

**Реклассификаторы Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) / Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society – EAS) и усилители Американского колледжа кардиологии (American College of Cardiology – ACC) / Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association – AHA) ССР [1–4, 6, 7]:**

- отягощенный семейный анамнез по ГЛП и сердечно-сосудистым заболеваниям (мужчины младше 55 лет, женщины младше 60 лет);
- высокочувствительный С-реактивный белок  $\geq 2$  мг/л;
- выраженная ГЛП с ХС-ЛНП  $\geq 4,9$  ммоль/л;
- липопротеид (а) – ЛП(а)  $>50$  мг/дл;
- гипертриглицеридемия, триглицериды (ТГ)  $>2,3$  ммоль/л;
- гипертрофия левого желудочка;
- метаболический синдром;
- психосоциальный стресс;
- хроническая почечная недостаточность (ХПН);
- большие психиатрические расстройства;
- преждевременная менопауза;
- мерцательная аритмия;
- преэклампсия в анамнезе;
- хрупкое телосложение;
- псориаз;
- индекс Агатстона  $>100$ ;
- ВИЧ/СПИД;
- бляшки в сонных артериях  $>50\%$ ;
- лодыжечно-плечевой индекс  $<0,9$ ;
- социально-экономические детерминанты;
- ожирение ( $\uparrow$  индекс массы тела и окружности талии);
- мигрень;
- неалкогольная жировая болезнь печени;
- апноэ во сне;
- ревматоидный артрит;
- низкая физическая активность.

Назначения статинов пациентам молодого возраста вызывают наибольший интерес у российских врачей. По опыту автора при проведении в российских регионах обучающих мероприятий «Липидное кафе» за последние 3 года из образовательного «меню» врачи Тюмени, Казани, Барнаула, Екатеринбург и многих других городов практически всегда выбирали тему «Статины у молодых пациентов». Из «меню» программы «Липидное кафе» в разделе «Безопасность» чаще всего врачи выбирали тему «Статины и почки». В табл. 1 представлены 10 основных «заповедей», касающихся применения статинов в первичной профилактике. В плане масштабной первичной профилактики и лечения статинами для нашей страны одним из самых перспективных препаратов является брендированный генерик розувастатина Роксера® 5–40 мг/сут (КРКА, Словения). У этого статина, пожалуй, самая большая доказательная база среди генериков. В частности, в исследовании ROSUPATH [23] при титрации до 40 мг/сут достигнуто 50% снижение уровня ХС-ЛНП, что хорошо коррелирует

Таблица 1. Статины в первичной профилактике: 10 основных «заповедей»

№	Характеристика
1	Статины с 8–12 лет, если семейная ГЛП и ХС-ЛНП $>4,0$ ммоль/л. Цель: ХС-ЛНП $<3,5$ ммоль/л и снижение «плохого ХС» на 30–50% [26, 27]
2	Пациенты $<40$ лет с высокой ГЛП (ХС-ЛНП $>4,9$ ммоль/л)? Исключи СГЛП (ДНК-диагностика и/или алгоритм Голландских липидных клиник [2–4, 22]). Статины у взрослых $>40$ лет: использую SCORE2 + реклассификаторы (см. перечень)
3	Низкий/умеренный ССР? Лучше SCORE-1 [6]. Статины, если: а) пациент согласен; б) реклассификаторы ССР(+); в) начальные/умеренные дозы статинов – неопределенно долго [28]
4	Инструментальные реклассификаторы ССР – коронарный кальций (индекс Агатстона $>100$ ), бляшки в сонных артериях $\geq 50\%$ (см. перечень). Индекс Агатстона равен 0? Статины можно отложить на несколько лет [29]
5	Лабораторные реклассификаторы: гиперЛП(а) $>50$ мг/дл [2, 30] и ТГ $>2,3$ ммоль/л [31]
6	ГиперЛП(а)? Консенсус EAS [30]. Например, при уровне ЛП(а) в 320 ммоль/л ( $>130$ мг/дл) снижение ХС-ЛНП должно быть 1,2 ммоль/л начиная с 30 лет и на 1,7 ммоль/л с 50 лет [30]. Реальный уровень ХС-ЛНП у лиц с гиперЛП(а) считается по формуле: ХС-ЛНП, коррекция по ЛП(а) : ХС-ЛНП (ммоль/л) - (ЛП(а) ммоль/л $\times 0,0078$ ) [32]
7	ГиперТГ $>2,3$ ммоль/л? Алгоритм ACC [31]: $\downarrow$ добавленные сахара, общий жир $<30\text{--}35\%$ сут/ккал, если ТГ $<5,6$ , и $<10\%$ сут/ккал, если ТГ $\geq 11,2$ ммоль/л. Алкоголь (-), аэробная физическая активность $>150$ мин в неделю. Статины и статины + эзетимиб, если ТГ $<5,6$ ммоль/л, далее + фибраты и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты [31]. Гиперхиломикронемия (ГХ) с ТГ $>11$ ммоль/л $\rightarrow$ дифференцированный диагноз: А. Синдром ГХ [26, 33, 34]? Жиры $<20$ г/сут, голод (сут), плазмаферез. Препараты не помогут. Б. Мультифакториальная ГХ? Жиры $<20$ г/сут + препараты
8	ГЛП у женщин? Исключи вторичные причины (гиперандрогения, синдром поликистозных яичников, ожирение, постменопауза, дисфункция щитовидной железы, прием заместительной гормональной терапии). Беременность и кормление грудью? Статины противопоказаны. Хрупкое телосложение – $\uparrow$ риск МП [35]
9	Пациенты старше 60 лет – очень высокий ССР $\rightarrow$ статины в тех же дозах, что и у молодых [1–7]. Возраст старше 75 лет? Статины или Т <sub>комб</sub> – с учетом ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ), возможен депрескрайбинг [7]
10	ХПН III–V степени? KDIGO 2024 [36]. Аторвастатин – 10–80 мг/сут предпочтительней (при любой степени ХПН, включая ТПН), нельзя применять с циклоспорином. Розувастатин – ХПН III–V степени: дозы не определены, ТПН – максимум 10 мг/сут, с циклоспорином – 5 мг/сут. Питавастатин – максимальная доза 2 мг/сут, включая ТПН, нельзя применять с циклоспорином [32]

Примечание. СГЛП – гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, ТПН – терминальная почечная недостаточность.



Переход на видеоматериал с пояснениями автора по табл. 1.

с международными и российскими рекомендациями по липидам [1–7] и (при длительном применении) ведет к 50% снижению ССР. В исследованиях по препарату Роксера® принимали участие  $>40$  тыс. пациентов [24], и многие годы этот препарат является одним из самых назначаемых статинов в РФ. Раннее начало терапии статинами (с 30 лет) приводит к 50% снижению пожизненного ССР до 80 лет, если стартовать в 40 лет – то на 46% [25].

Из 4 статинов, зарегистрированных в нашей стране, для решения вопросов первичной и вторичной профилактики вполне достаточно двух: аторвастатина 10–80 мг/сут и розувастатина 10–40 мг/сут. Для интенсификации снижения

Таблица 2. Опросник NLA SMC1 для диагностики СМП\* [51]

Клинические симптомы (новые или усиление старых)	Балл
Симметричные боли в сгибателях/разгибателях бедра	3
Ломота в икроножных мышцах (симметрично)	2
Симметрично: боли/ломота в верхних конечностях	2
Асимметрично/временно: ломота/боли в мышцах	1
Начало симптомов	
менее 4 нед	3
менее 12 нед	3
4–12 нед	2
De-challenge (отмена препарата)	
улучшение менее 2 нед	2
улучшение 2–4 нед	1
нет улучшения после отмены >4 нед	0
Challenge (испытание, назначение препарата)	
те же симптомы возникают заново после отмены <4 нед	3
те же симптомы возникают заново после отмены 4–12 нед	1
*СМП по National Lipid Association (NLA) Statin Myalgia Clinical Index (SMCI, баллы): возможно – 9–11; вероятно – 7–8; маловероятно – <7.	

ХС-ЛНП более 50% можно использовать  $T_{комб}$  с эзетимибом и ингибиторами PCSK9. Симвастатин уже практически не применяется, а питавастатин 1–4 мг/сут из-за умеренного снижения ХС-ЛНП (максимум на 44%) может быть рекомендован либо для первичной профилактики, либо в качестве альтернативной терапии при непереносимости основных статинов.

### Безопасность терапии статинами

Безопасности терапии статинами посвящены сотни метаанализов и даже специальные рекомендации и позиционные статьи [37–44]. В меню «Липидного кафе» 2023 г. врачи чаще выбирали темы «Статины и почки», «Статины и печень», а также «Статины и риск развития деменции».

#### Статины и печень

У пациентов с ГЛП исходно, без терапии, часто бывают повышены ферменты печени (64%), чаще аланинаминотрансфераза (АЛТ) (47%) и  $\gamma$ -глутамилтрансфераза (45%), при этом на ультразвуковом исследовании у 22% находят легкие изменения, у 19% – умеренные и только у 9% – выраженные изменения [45]. Статинотерапия нечасто (2–3%) приводит к обратимому дозозависимому повышению активности ферментов печени, в основном АЛТ [1–3, 37–40]. Серьезное повреждение печени на статинотерапии в литературе обычно описывается крайне редко (отдельные клинические случаи) [46, 47]. В одной из статей представлено 40 случаев возможного повреждения печени вследствие назначения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, из которых только 2 были фатальными [46]. Шведский экспертный комитет по нежелательным реакциям 22 года мониторировал переносимость терапии статинами и зафиксировал только 73 отчета по возможным побочным реакциям [47]. Среди них только 7 случаев отнесены к категории «высокая вероятность», 14 – к вероятным и 52 случая – к возможному осложнению статинотерапии [47]. Наоборот, накоплено много данных, что статины играют гепатопротективную роль [40]. В когортном исследовании из Великобритании (n=1 785 491) подтверждена гепатопротективная дозозависимая роль статинотерапии после 1 года лечения по снижению риска новых заболеваний печени (-15%;  $p<0,001$ ), риска смерти от болезней печени (-28%;  $p=0,001$ ) и риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (-42%;  $p=0,001$ ) [40]. Ранее автор предложил использовать японский алгоритм диагностики статинас-

социированных побочных эффектов для печени, с учетом повышения аспартатаминотрансферазы (АСТ)/АЛТ $\geq 3$  верхних пределов нормы (ВПН) и удвоения уровня билирубина [26, 48]. Такой подход, по мнению автора, позволит исключить ложноположительные случаи нефармакологических причин гиперферментемии и снизит частоту необоснованных отмен статинов.

#### Статинассоциированные мышечные симптомы

Известно, что статинассоциированные мышечные симптомы – самое частое осложнение на терапии статинами. Миопатия (МП) – это мышечная слабость, причем не обязательно связанная с болью и не всегда сопровождающаяся повышением креатинфосфокиназы (КФК). Мионекроз (МН) в соответствии с определением NLA Task Force (2023 г.) бывает 3 типов – мягкий (КФК $\geq 3$  ВПН), умеренный ( $\geq 10$  ВПН) и выраженный ( $\geq 50$  ВПН) [41]. Показатели КФК при постановке диагноза МН должны быть скорректированы по возрасту, полу и расе. По определению Рекомендаций NLA, клинический рабдомиолиз – это МН с миоглобинурией или острой почечной недостаточностью и повышением креатинина ( $>0,5$  мг/дл) [41]. В клинической практике статинотерапия (СМП) встречается в 0,1% случаев [41]. Управление СМП (табл. 2) включает снижение дозы, переключение между липо-/гидрофильными статинами, альтернативное дозирование, например розувастатин 10 мг/сут 2–3 раза в неделю или 40 мг/сут 1–2 раза в неделю, а также перевод пациентов со статинассоциированными мышечными симптомами на нестатинотерапевтические препараты (эзетимиб, кумабы, бемпедоевую кислоту или инклизиран) [1–4, 37–41, 48–51].

#### Статины и риск развития деменции и болезни Альцгеймера

Метаболизм статинов в головном мозге (ГМ) довольно сложен и зависит главным образом от их влияния на уровень изопреноидов (фарнезил пирофосфат, геранилгеранил пирофосфат и долихол) и пренилирование протеинов [52–54]. Изопреноиды образуются на промежуточных этапах синтеза холестерина, и их концентрация снижается при ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы статинами [52]. До 70–80% ХС в центральной нервной системе находится в составе миелина, который окружает аксоны и способствует передаче электрических сигналов [42, 52]. В ГМ транспорт липидов происходит обособленно (через апо-Е-содержащие липопротеины) и никак не связан с обменом ХС на периферии (в печени и в плазме крови) [42]. Кроме того, наличие гематоэнцефалического барьера определяет радикальные отличия ГМ от других органов в плане обмена липидов (вернее, отсутствия такого обмена) между ЛП плазмы и тканью ГМ [55]. У капилляров в ГМ нет микроотверстий (*fenestrae*), что исключает обмен ЛП между периферией и центральной нервной системой с помощью диффузии [55].

Отмечено, что в исследованиях у больных, получающих высокие дозы статинов [56–59] и  $T_{комб}$  [8–10], а также во многих консенсусах и метаанализах [37–41, 55, 60, 61] не было ни одного информационного «сигнала» о том, что фармакологическое снижение ХС каким-то образом связано с когнитивными нарушениями – деменцией и болезнью Альцгеймера (БА). У больных очень высокого ССР на терапии статинами с эволокумабом (FOURIER) при достижении уровня ХС-ЛНП $<20$  мг/дл ( $<0,5$  ммоль/л) не зарегистрировано увеличения риска нейрокогнитивных расстройств [9]. В исследовании ODYSSEY OUTCOMES на фоне лечения алирокумабом со статинами 730 пациентов достигли уровня ХС-ЛНП $<0,4$  ммоль/л [10]. В этой группе было меньше случаев нейрокогнитивных расстройств, чем во всей группе плацебо (1,4% vs 1,8% соответственно) [10]. Аналогично, нет также повышения риска неврологических

нарушений при значительном снижении уровня ХС-ЛНП вплоть до 25 мг/дл (0,64 ммоль/л) [17, 37, 42, 43]. В Консенсусе АНА (2023 г.) обозначено, что в 17 исследованиях и метаанализах не найдено негативного влияния статинов и липидснижающей T<sub>комб</sub> на риск развития деменции, а в 12 статьях зафиксировано достоверное снижение риска деменции от 11 до 44% [42]. В табл. 3 представлены обобщенные данные по диагностике, управлению побочными эффектами терапии статинами с комментариями автора. Эти данные скомпилированы на основе анализа ключевых международных и российских рекомендаций, консенсусов и метаанализов последних 2 лет. В 1-й колонке перечислены побочные эффекты, например повышение АСТ/АЛТ, во 2-й – шансы на это повышение ферментов у больных, получающих разные дозы статинов (С-1,59 означает, что риск гиперферментемии при приеме симвастатина бывает чаще на 59%, аторвастатина – в 2 раза чаще). В 3-й колонке перечислены диагностические лабораторные маркеры, которые помогут при управлении конкретным побочным эффектом (например, статиновая миалгия может быть с симптомами и активностью КФК не более 4 верхних пределов). В колонке «Комментарии» вкратце указаны клинические/лабораторные параметры, которые важно учитывать при диагностике/управлении конкретным осложнением терапии статинами (например, ретест ферментов печени через 4–6 нед).

### Статины у больных с ХПН

ХПН – один из основных независимых факторов риска возникновения и прогрессирования атеросклероза [1–4]. Пациенты с ХПН III стадии относятся к категории высокого ССР, IV–V стадии – очень высокого ССР (класс/уровень доказательности IA) [3, 4]. В Рекомендациях АСС/АНА 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 ССР [1]. Таким больным следует назначать **умеренные** дозы статинов (класс/уровень доказательности IIA). Если пациент с ХПН находится на программном гемодиализе и ранее получал статины или комбинацию статины + эзетимиб (например, Роксера® Плюс), то в рекомендациях указано, что нужно продолжить это лечение в тех же дозах. На высоких дозах статинов, особенно розувастатина, наблюдается умеренная, часто переходящая протеинурия (9,6% на дозе аторвастатина 80 мг/сут и 1,2% при дозе розувастатина 40 мг/сут, AZ Advisory Board 2005). Это вид протеинурии не связан с хронической болезнью почек, а бывает из-за снижения тубулярной реабсорбции альбумина и потери небольшого количества низкомолекулярных белков (β1-микроглобулин и др.). Причина – ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы статинами в почечных канальцах [65, 66]. Для розувастатина не требуется коррекция дозы при умеренной ХПН, и максимальная доза с циклоспорином не должна превышать 5 мг/сут [32]. У лиц с выраженной ХПН имеет смысл определять скорость клубочковой фильтрации и снижать интенсивность статинотерапии [37]. В новых Рекомендациях по оценке и управлению хронической болезнью почек **KDIGO 2024** [36] сообщается о безопасности терапии статинами у лиц с нарушением функции почек и о достаточной доказательной базе, включая исследование **SHARP** [67, 68].

Таким образом, в соответствии с более чем 40-летней клинической практикой и современными рекомендациями статины являются одним из самых безопасных классов препаратов в мире.

### Новые возможности комбинированной гиполипидемической терапии

Эта часть посвящена краткому обзору новых международных рекомендаций и консенсусов по липидснижающей

Таблица 3. Основные побочные эффекты на терапии статинами

Побочные эффекты	Отношение риска [62]	Диагностика/ алгоритмы	Комментарий
<b>Повышение АСТ/АЛТ</b>	С – 1,59; А – 2,03; Р – 1,61; П – 1,33	Алгоритмы EAS [2, 4, 38], NLA [39, 41] ↑АСТ/АЛТ >3 ВПН Альтернатива: [26, 48]; ↑АСТ/АЛТ >3 ВПН + ↑билирубина > 2 ВПН	Исключи >100 других причин ↑АСТ/АЛТ [44]. Контроль 4–8 нед. Если АСТ/АЛТ <3 ВПН – продолжи. Если ≥3 ВПН – отмена статина, ретест через 4–6 нед [2]
<b>Мышечные симптомы [37–41, 48, 51; см. табл. 2]</b>	С – 0,83; А – 1,35; Р – 1,26; П – 0,85	<b>Миалгия:</b> симптомы (±) + ↑КФК <4 ВПН; <b>МП:</b> обратимые мышечные симптомы (С) + ↑КФК >4 <10 ВПН; <b>Выраженная МП:</b> С + ↑КФК >10 <50 ВПН; <b>Рабдомиолиз:</b> С + ↑КФК >50 ВПН или ↑КФК >10 ВПН + ОПН. Клинический случай в РФ [63]	Исключи вторичные причины: ↑КФК > 100 причин [39]. Лекарственная МП – только 2% [36]. Диагностика – шкала NLA SMCI (см. табл. 2)
<b>Вновь выявленный СД 2 [38, 43, 62]</b>	С – 0,94; А – 1,18; Р – 0,92; П – 0,94	Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с СД 2, 2023 г. [62] / Рекомендации ESC для больных с СД 2 2023 г. [64]	Основной фактор риска – предиабет. Риск новых случаев СД 2 ≈ 12%. На статинах возможен набор веса ≈ 240 г [43]
<b>Деменция и БА [37, 38, 42, 53]</b>	Метаанализ 20 исследований, риск деменции – 18%, БА – 30% [42]	Алгоритмы NLA [53]. Перед началом терапии статинами диагностика деменции не рекомендована	Дифференцированный диагноз: депрессия, препараты, опухоли, делирий и др. [53]
<b>ХПН [1–3, 36–38]</b>	С – 1,17; А – 1,35; Р – 1,39; П – 0,94. ИТС у лиц с КФК ≥ 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ↓МАСЕ на 22% [36]	Алгоритмы EAS 2019 [2], KDIGO 2024 [36]. Снижай дозу статина при выраженной ХПН или переходи на T <sub>комб</sub> с эзетимибом	KDIGO 2024: эффективность и безопасность высоких доз статинов/T <sub>комб</sub> у пациентов с ХПН [36]

Примечание. С – симвастатин, А – аторвастатин, Р – розувастатин, П – питавастатин, СД 2 – сахарный диабет 2-го типа, NLA – National Lipid Association, KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes, MACE – большие сердечно-сосудистые осложнения.



Переход на видеоматериал с пояснениями автора по табл. 3.

терапии 2023 г., некоторые аспекты которых могут быть полезны в работе российским врачам [31, 67–71].

В рекомендациях 2021 г. для пациентов с хронической ишемической болезнью сердца эксперты АСС/АНА вновь убрали целевые уровни ХС-ЛНП, оставив только процент снижения «плохого ХС» от исходных значений [31]. В них указано, что ИТС – основная стратегия снижения ХС-ЛНП (класс/уровень доказательности IA), с 50% снижением уровня «плохого ХС» от исходных значений [31]. Для лиц очень высокого ССР с умеренной ГЛП с учетом этих [31] и предыдущих рекомендаций [1–7] можно советовать монотерапию статинами в высоких дозах, ориентируясь не на целевые ХС-ЛНП, а на «дельту» с учетом 50% снижения уровня «плохого ХС» от исходных значений (табл. 4). В соответствии с Европейскими рекомендациями

Таблица 4. Возможность достижения 50% снижения ХС-ЛНП (ммоль/л) в зависимости от исходных значений «плохого ХС» у лиц с умеренной гиперхолестеринемией и нормальным ХС. Адаптировано с изменениями [2], Appendix Table 2)

Исходный (уровень общего холестерина*)	Целевой уровень (общего ХС с учетом 50% снижения)
4,1 (6,1)	<2,1 (<4,1)
3,9 (5,9)	<1,9 (<3,9)
3,6 (5,6)	<1,8 (<3,8)
3,4 (5,4)	<1,7 (<3,7)
3,1 (5,1)	<1,6 (<3,6)
2,8 (4,8)	<1,4 (<3,4)
2,6 (4,4)	<1,3 (<3,3)
2,3 (4,3)	<1,2 (<3,2)
2,1 (4,1)	<1,0 (<3,1)
1,8 (3,8)	<0,9 (<2,9)

Если взять средний уровень ТГ 2,3 ммоль/л, а уровень ХС-ЛВП 1,0 ммоль/л, то с учетом известного из таблицы значения ХС-ЛНП значение общего ХС будет ХС-ЛНП+2,3/2,2+1,02=ХС-ЛНП+2. Эта формула неприменима у лиц с высоким уровнем ТГ, низким уровнем ХС-ЛВП, а также у пациентов с уровнем ЛП(а)>50 мг/дл

2023 г. у больных с острым коронарным синдромом необходимо интенсифицировать липидснижающую терапию еще в стационаре, включая старт с  $T_{\text{комб}}$  статины + эзетимиб («авансовый», или *upfront*-подход) для достижения целевых уровней ХС-ЛНП (класс/уровень доказательности IIB) [67]. В России для таких целей можно рекомендовать фиксированные комбинации самого сильного статина розувастатина с эзетимибом (Роксера® Плюс в дозировках 10/10, 20/10 и 40/10 мг/сут), позволяющие снижать ХС-ЛНП на 60–70% от исходных значений. Это сопоставимо со снижением ХС-ЛНП на кумабах [9, 10] и при лечении инклисираном [50].

Если больные не переносят статины в высоких дозах, то можно применять умеренные дозы ( $\Delta\%$  ЛНП 30–49%) [1]. С появлением брендированных генериков эзетимиба, особенно в фиксированных комбинациях (Fixed Drug Combination, FDC, например Роксера® Плюс 10/10, 20/10 и 40/10 мг/сут), значительно расширились возможности снижения ХС-ЛНП в российской популяции. В РФ наблюдается низкая частота назначения высоких доз статинов (аторвастатин 80 мг/сут и розувастатин 40 мг/сут), составляющая менее 2% [18]. В этом контексте использование фиксированных комбинаций препаратов у пациентов с очень высоким ССР может стать перспективным подходом для достижения более эффективного снижения ХС-ЛНП. Для повседневной практики терапевта можно рекомендовать использование табл. 5, которая поможет разобраться, что лучше назначить пациенту: монотерапию статинами или сразу фиксированную комбинацию «статины + эзетимиб».

Если в лечебном учреждении или у пациента нет возможности сделать полный липидный спектр, то с определенным допущением можно ориентироваться на уровни общего ХС.

Новые сведения: для больных очень высокого ССР на лечении статинами не рекомендовано добавлять ниацин, фибраты и пищевые добавки омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (класс/уровень доказательности IIB) [31], из новых препаратов возможна комбинация «эзетимиб + бемпедовая кислота» [49]. В новых Рекомендациях ESC по острому коронарному синдрому интенсификация липидснижающей терапии возможна уже в стационаре (IC), а переход на комбинацию «статин + эзетимиб» возможен еще до выписки [65]. В китайских Рекомендациях по липидам 2023 г. есть новые интересные положения, кото-

Таблица 5. Алгоритм монотерапии статинами и  $T_{\text{комб}}$  «статины + эзетимиб». Умеренная дислипидемия (ХС-ЛНП 2,7–3,5 ммоль/л; адаптировано с изменениями [2], Appendix [26])

ХС-ЛНП (общий ХС*)	Ожидаемое снижение уровней ХС-ЛНП (общего ХС*)			
	статины умеренной интенсивности**		статины высокой интенсивности <sup>†</sup>	
	монотерапия	+ эзетимиб	монотерапия	+ эзетимиб
3,5 (5,5)	2,5 (4,5)	1,9 (3,9)	1,8 (3,8)	1,2 (3,2)
3,2 (5,2)	2,2 (4,2)	1,8 (3,8)	1,6 (3,6)	1,1 (3,1)
3,0 (5,0)	2,1 (4,1)	1,7 (3,7)	1,5 (3,5)	1,1 (3,1)
2,7 (4,7)	1,9 (3,9)	1,5 (3,4)	1,4 (3,4)	0,9 (3,1)
2,5 (4,5)	1,8 (2,8)	1,4 (3,3)	1,3 (3,3)	0,9 (3,1)
2,2 (4,2)	1,5 (2,8)	1,2 (3,2)	1,1 (3,2)	0,8 (3,0)
1,9 (3,9)	1,3 (3,3)	1,0 (3,0)	1,0 (3,1)	0,7 (2,9)

\*Общий ХС взят условно при уровне ХС-ЛВП 1,0 ммоль/л и ТГ 2,3 ммоль/л, \*\*статины умеренной интенсивности: розувастатин 10 мг/сут или аторвастатин 20 мг/сут, <sup>†</sup>статины высокой интенсивности: розувастатин 20–40 мг/сут или аторвастатин 40–80 мг/сут [1–4].

рые могут быть использованы в российской клинической практике [70]. Целевые уровни липидов в этих рекомендациях – такие же, как и во всем мире. Статины умеренной интенсивности назначаются уже на старте и служат основой для  $T_{\text{комб}}$ . Критерий перехода на  $T_{\text{комб}}$  (статины + эзетимиб + i-PCSK9) – уровень ХС-ЛНП >2,6 ммоль/л при применении статинов и ХС-ЛНП >4,9 ммоль/л – без терапии. В Рекомендациях ESC 2023 по управлению ССР у больных СД 2 есть тоже новые положения [64]. К лечению добавлен класс i-PCSK9 (класс/уровень доказательности IA) для лиц, не достигших целевых уровней ХС-ЛНП на комбинации «статины + эзетимиб», или для пациентов, не переносящих лечение статинами. Из базовых положений пациентам с СД 2 рекомендована ИТС с достижением целевых уровней ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л, при недостижении целевых ЛНП –  $T_{\text{комб}}$  с эзетимибом (класс/уровень доказательности IB) и iPCSK9 (класс/уровень доказательности IA), лицам с непереносимостью статинов – монотерапия эзетимибом или кумабами [64]. Для пациентов с СД 2 и гиперТГ в этих рекомендациях нет фибратов, но добавлен икозапент этил. Важное (хотя не новое) положение в этих рекомендациях – 2-я липидная цель терапии: целевой уровень ХС-неЛВП, для больных высокого ССР этот показатель должен быть не более 2,6 ммоль/л, а для очень высокого ССР –  $\leq 2,2$  ммоль/л [64]. С учетом того, что у таких больных могут быть одновременно повышены и ХС-ЛНП (особенно маленькие плотные ЛНП), и ТГ (атерогенная дислипидемия), имеет смысл рассмотреть стартовую терапию «статины + эзетимиб», например Роксера® Плюс 10/10 или 20/10 мг/сут. Такой подход, по мнению автора, имеет несколько преимуществ:

- 1) снижение ХС-ЛНП;
- 2) снижение ХС-неЛВП;
- 3) более частое достижение целевых ХС-ЛНП;
- 4) повышение уровня ХС-ЛВП (розувастатин в высокой дозе имеет преимущество перед аторвастатином в повышении ЛВП).

В 4-м обновлении индийских Рекомендаций по липидам 2023 г. также предложено много новых прогрессивных положений [71]. В этих рекомендациях эксперты дополнительно выделяют 2 подгруппы экстремального ССР (А и В) [71]. К подгруппе А относят пациентов с индексом Агатстона  $\geq 300$  или с диагнозом гомозиготной ГЛП, к подгруппе В экстремального ССР причислены пациенты с повторными СС-осложнениями или многососудистым атеросклерозом или гомозиготной ГЛП. Для этой катего-

рии ССР целевой уровень ХС-ЛНП должен быть не более 30 мг/дл ( $\leq 0,8$  ммоль/л), рекомендуемые целевые уровни для больных экстремального ССР в индийских рекомендациях – 10–15 мг/дл (0,25–0,40 ммоль/л) [71].

## Заключение

Российские наблюдательные исследования последних лет демонстрируют высокую распространенность дислипидемии и гиперхолестеринемии [19, 25, 72–77], причем 95-й перцентиль популяционного уровня ХС-ЛНП в РФ значительно сдвинут вправо [74, 75]. Качество монотерапии статинами за последние 10–15 лет не особенно изменилось (низкие дозы, максимум 6 мес) [17, 25, 77, 78], а сегмент  $T_{\text{комб}}$  «статины + эзетимиб», хотя и растет, но пока очень мал (Integrated Monitoring System, 2022–2023 гг.). Как следствие, достижение целевых уровней ХС-ЛНП остается на низком уровне [17, 25, 76] и не особо меняется с 2011 г. [79]. Мне представляется, что существуют 3 параллельных направления улучшения качества лечения пациентов высокого/очень высокого ССР в РФ, связанных с ГЛП, а именно:

- 1) основной акцент на первичную профилактику статинами в категории умеренный/высокий ССР у лиц 40–50 лет;
- 2) повышение стартовых и поддерживающих доз статинов во вторичной профилактике (аторвастатин – 40–80 мг/сут, розувастатин – 20–40 мг/сут) [18];
- 3) с учетом новых Рекомендаций 2023 г. расширение диапазона применения  $T_{\text{комб}}$  «статины + эзетимиб», особенно фиксированных комбинаций (например, Роксера® Плюс).

В среднесрочной перспективе желательно рассмотреть регистрацию в РФ новых препаратов для лечения специальных категорий больных: бемпедоевую кислоту (пациенты с непереносимостью терапии статинами), икозапент этил (гиперТТ) и ингибитор аполипопротеина С-III вола-несорсен для больных с синдромом гиперхиломикронемии.

Современная медицина, помимо фундаментальных исследований, характеризуется высокой информационной плотностью и динамикой: в год публикуются сотни оригинальных статей, десятки новых консенсусов и рекомендаций. Задача практикующего врача – из «океана» информации выбрать главное и уже завтра использовать для лечения сложных больных. На сессиях ESC 2024 г. обсуждалось участие искусственного интеллекта для персонализации снижения ССР. Что касается стратегических принципов лечения ГЛП и атеросклероза, то основное правило хорошо известно и с каждым годом только укрепляется. Чем раньше начато лечение (первичная профилактика), чем ниже уровень ЛНП (ИТС или  $T_{\text{комб}}$ ), чем долгие воздействие (комплаенс и управление побочными эффектами), тем лучше прогноз. Только такой подход позволит значительно снизить СС-заболеваемость и смертность в России и увеличить продолжительность жизни в нашей стране.

**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.

**Источники финансирования.** Материал подготовлен при поддержке компании ООО «КРКА ФАРМА». При подготовке рукописи автор сохранил независимость мнения.

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

## Литература/References

1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):e285-350. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.003
2. 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
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484
4. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации. 2023. Режим доступа: [https://scardio.ru/content/Guidelines/KR\\_NLO\\_2023.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/KR_NLO_2023.pdf). Ссылка активна на 23.06.2024 [Narusheeniia lipidnogo obmena. Klinicheskie rekomendatsii. 2023. Available at: [https://scardio.ru/content/Guidelines/KR\\_NLO\\_2023.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/KR_NLO_2023.pdf). Accessed: 23.06.2024 (in Russian)].
5. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST кардиограммы. Клинические рекомендации. 2020. Режим доступа: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_OKS\\_bST-unlocked.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST-unlocked.pdf). Ссылка активна на 23.06.2024 [Ostryi koronarnyi sindrom bez pod'ema segmenta ST kardiogrammy. Klinicheskie rekomendatsii. 2020. Available at: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_OKS\\_bST-unlocked.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST-unlocked.pdf). Accessed: 23.06.2024 (in Russian)].
6. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., и др. Кардиоваскулярная профилактика. Клинические рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5452 [Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5452 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5452
7. Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Сергиенко И.В. Липидснижающая 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
8. 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
9. 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
10. 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. DOI:10.1056/NEJMoa1801174
11. Ray KK, Ference BA, Séverin T, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. *Global Heart.* 2022;17(1):75. DOI:10.5334/gh.1154
12. Romanelli RJ, Ito MK, Karalis DG, et al. Statin utilization and low-density lipoprotein cholesterol in statin-treated patients with atherosclerotic cardiovascular disease: Trends from a community-based health care delivery system, 2002–2016. *J Clin Lipidol.* 2020;14(3):305-14. DOI:10.1016/j.jacl.2020.03.006
13. Navar AN, Kolkailah A, Gillard KK, et al. Gaps in guideline-based lipid-lowering therapy for secondary prevention in the United States: A retrospective cohort study of 322153 patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2023;16:e009787. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.122.00978
14. Barrios V, Soronen L, Carter A et al. Lipid management across Europe in the real-world setting: A rapid evidence review. *Cardiovascular Medicine. Curr Med Res Opin.* 2021;37(12):2049-59. DOI:10.1080/03007995.2021.1973396
15. Ray K, Haq I, Manu MC; SANTORINI Study Investigators, et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: The multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;29:100624. DOI:10.1016/j.lanepe.2023.100624
16. Pinto L, Farghaly M, Nunna S, et al. Lipid lowering therapy patterns and the risk of cardiovascular events in the 1-year after acute myocardial infarction in United Arab Emirates. *PLoS One.* 2022;17(9):e0268709. DOI:10.1371/journal.pone.0268709
17. Guo T, Chu C, Wang C, et al. Lipid goal attainment in diabetes mellitus patients after acute coronary syndrome: A sub analysis of Dyslipidemia International Study II – China. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):337. DOI:10.1186/s12872-023-03312-w
18. Сусеков А.В. Обоснование повышения доз статинов в повседневной практике. *Кардиология.* 2024;64(8):79-88 [Susekov AV. Rationale for increasing doses of statins in everyday clinical practice. *Kardiologiya.* 2024;64(8):79-88 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2024.8.n2709

19. Драпкина О.М., Имаева А.Э., Куценко В.А., и др. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(85):3791 [Drapkina OM, Imayeva AE, Kutsenko VA, et al. Dyslipidemia in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(85):3791 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3791
20. Papadaki A, Nolen-Doerr E, Mantzoros CS. The effect of the mediterranean diet on metabolic health: A systematic review and meta-analysis of controlled trials in adults. *Nutrients*. 2020;12(11):3342. DOI:10.3390/nu12113342
21. Сусеков А.В. Актуальные вопросы современной гипоплипидемической терапии. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):20-7 [Susekov AV. Topical issues concerning modern lipid-lowering therapy. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):20-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.1.201484
22. Сусеков А.В. Современные алгоритмы терапии статинами. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5594 [Susekov VA. Modern algorithms for statin therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5594 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5594
23. Brus S. Clinical evidence of the efficacy of Krka's rosuvastatin in the treatment of hyperlipidemia with focus on additional doses. *Krka Med Farm*. 2014;26(38):62-71. DOI:10.15836/ccar.2014.320
24. European patent office. Munich. EP 2 387 566 B1. Available at: <https://data.epo.org>. Accessed: 17.10.2014.
25. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Бойцов С.А. Факторы риска, показатели липидного профиля и гипоплипидемическая терапия у пациентов различных категорий сердечно-сосудистого риска: данные регистра Атеростоп. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2023;2(51):43-53 [Sergienko IV, Anshelies AA, Boytsov SA. Risk factors, lipid profile indicators and hypolipidemic therapy in patients of various categories of cardiovascular risk: the results of the Aterostop registry. *Atherosclerosis & Dyslipidemias = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2023;2(51):43-53 (in Russian)]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0005
26. Рекомендации для врачей по ведению пациентов с дислипидемией и атеросклерозом. Под ред. А.В. Сусекова. М.: Ре Медиа, 2022 [Rekomendatsii dlia vrachei po vedeniiu patientsov s dislipidemiie i aterosklerozom. Pod red. AV Susekova. Moscow: Re Media, 2022 (in Russian)].
27. Ramaswami U, Humphries SE, Priestley-Barnham L, et al. Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolaemia – HEART UK statement of care. *Atherosclerosis*. 2019;290:1-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.005
28. Anand SS. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: Systematic review and meta-analysis. *Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. BMJ*. 2003;326:1407-8. *Vasc Med*. 2003;8(4):289-90. DOI:10.1191/1358863x03vm518xx
29. Orringer CE, Blaha MJ, Blankstein R, et al. The National Lipid Association scientific statement on coronary artery calcium scoring to guide preventive strategies for ASCVD risk reduction. *J Clin Lipidol*. 2021;15(1):33-60. DOI:10.1016/j.jacl.2020.12.005
30. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: A European Atherosclerosis Society consensus statement EAS consensus aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3925-46. DOI:10.1093/eurheartj/ehac361
31. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, et al. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(9):960-93. DOI:10.1016/j.jacc.2021.06.011
32. Shah NP, Pajjidiapati NJ, McGarrath RW, et al. Lipoprotein (a): An update on a marker of residual risk and associated clinical manifestations. *Am J Cardiol*. 2020;126:94-102. DOI:10.1016/j.amjcard.2020.03.043
33. Baass A, Paquette M, Bernard S, Hegele RA. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med*. 2020;287(4):340-8. DOI:10.1111/joim.13016
34. Moulin P, Dufour R, Averna M, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis*. 2018;275:265-72. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814
35. Roeters van Lennep JE, Tokgozoglu LS, Badimon L, et al. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: A call to action from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4157-73. DOI:10.1093/eurheartj/ehad472
36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S):S117-314. DOI:10.1016/j.kint.2023.10.018
37. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al. Statin safety and associated adverse events a scientific statement from the AHA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(2):e38-81. DOI:10.1161/ATV.0000000000000073
38. Mach F, Ray KK, 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
39. Rosenson RS, Baker S, Banach M, et al. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(10):290-301. DOI:10.1016/j.jacc.2017.07.752
40. Vell MS, Loomba R, Krishnan A. Association of statin use with risk of liver disease, hepatocellular carcinoma and liver-related mortality. *JAMA Network Open*. 2023;6(6):e2320222. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.20222
41. Warden BA, Guyton JR, Kovaks AS, et al. Assessment and management of statin-associated muscle symptoms (SAMS): A clinical perspective from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2023;17(1):19-39. DOI:10.1016/j.jacl.2022.09.001
42. Goldstein LB, Toff PH, Dearborn-Tomazos JL, et al Aggressive LDL-C lowering and the brain: Impact on risk for dementia and hemorrhagic stroke: A scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023;43:e404-42. DOI:10.1161/ATV.000000000000164
43. Sattar N. Statins and diabetes: What are the connections? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023;37(3):101749. DOI:10.1016/j.beem.2023.101749
44. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, et al. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(Suppl. 3):S47-57. DOI:10.1016/j.jacl.2014.02.011
45. Assy N, Kaita K, Mymin D, et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci*. 2000;45(10):1929-34. DOI:10.1023/a:1005661516165
46. Russo MW, Scobey M, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury associated with statins. *Semin Liver Dis*. 2009;29(4):412-22. DOI:10.1055/s-0029-1240010
47. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: Reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol*. 2012;56(2):374-80. DOI:10.1016/j.jhep.2011.07.023
48. Kajinami K, Tsukamoto K, Koba S, et al. Statin Intolerance Clinical Guide 2018. *J Atherosclerosis Thromb*. 2020;27(4):375-96. DOI:10.5551/jat.50948
49. 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
50. Воевода М.И., Гуревич В.С., Ежов М.В., Сергиенко И.В. Инклизиран – новая эра в гипоплипидемической терапии. *Кардиология*. 2022;62(6):57-62 [Voevoda MI, Gurevich VS, Ezhov MV, Sergienko IV. Inclisiran – a new era in lipid-lowering therapy. *Kardiologija*. 2022;62(6):57-62 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2022.6.n2115
51. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al.; The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(Suppl. 3):S58-71. DOI:10.1016/j.jacl.2014.03.004
52. 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. *J Lipid Res*. 1993;34:1637-59. PMID:8245716
53. Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI, et al. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(Suppl. 3):S5-16. DOI:10.1016/j.jacl.2014.02.013
54. Vance JE. Dysregulation of cholesterol balance in the brain: contribution to neurodegenerative diseases. *Dis Model Mech*. 2012;5(6):746-55. DOI:10.1242/dmm.01012
55. de Boer AG, Gaillard PJ. Blood-brain barrier dysfunction and recovery. *J Neural Transm (Vienna)*. 2006;113(4):455-62. DOI:10.1007/s00702-005-0375-4
56. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE-IT TIMI 22). *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-504. DOI:10.1056/NEJMoa040583
57. Nicholls S, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2078-87. DOI:10.1056/NEJMoa1110874
58. Nissen S, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295(13):1556-65. DOI:10.1001/jama.295.13.jpcc60002
59. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol*. 2007;99(5):673-80. DOI:10.1016/j.amjcard.2006.10.022
60. Olmastroni E, Molari G, DeBenedictis 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*. 2022;29(5):804-14. DOI:10.1093/eurjpc/zwab208
61. Wong WB, Lin VW, Boudreau D, Devine EB. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2013;22(4):345-58. DOI:10.1002/pds.3381
62. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й вып. М., 2023 [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharным диабетом. Pod red. II Dedova, MV Shestakova, Alu Maiorova. 11-i vyp. Moscow, 2023 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13042
63. Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Байрамова С.С., Сусеков А.В. Статин-ассоциированный рбдомиолиз у женщин 60 лет с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4471 [Tsygankova OV, Evdokimova NE, Bayramova SS, Susekov AV. 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
64. Marx N, Federici M, Schütt K, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-140. DOI:10.1093/eurheartj/ehad192
65. Byrne RA, Rosello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-826. DOI:10.1093/eurheartj/ehad191

66. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and postapproval surveillance. *Expert Opin Drug Safety*. 2004;3(6):547-57. DOI:10.1517/14740338.3.6.547
67. 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 randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181-92. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60739-3
68. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010;160(5):785-94.e10. DOI:10.1016/j.ahj.2010.08.012
69. Sabouret P, Puymirat E, Kownator S, et al. Lipid-lowering treatment up to one year after acute coronary syndrome: guidance from a French expert panel for the implementation of guidelines in practice. *Panminerva Med*. 2023;65(2):244-9. DOI:10.23736/S0031-0808.22.04777-2
70. Li JJ, Zhao SP, Zhao D, et al. 2023 China Guidelines for Lipid Management. *J Geriatr Cardiol*. 2023;20(9):621-63. DOI:10.26599/1671-5411.2023.09.008
71. Araujo F, Caldera D, Aguiar C, et al. Polypill use for the prevention of cardiovascular disease: A position paper. *Rev Port Cardiol*. 2023;42(10):861-72. DOI:10.1016/j.repc.2023.02.011
72. Puri R, Bansal M, Mehta V, et al. Lipid Association of India 2023 update on cardiovascular risk assessment and lipid management in Indian patients: Consensus statement IV. *J Clin Lipidology*. 2024;18(3):e315-73. DOI:10.1016/j.jacl.2024.01.006
73. Bangalore S, Fayyad R, Kastelein JJ, et al. 2013 Cholesterol Guidelines Revisited: Percent LDL cholesterol reduction or attained LDL cholesterol level or both for prognosis? *Am J Med*. 2016;129(4):384-91. DOI:10.1016/j.amjmed.2015.10.024
74. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;1:15-23 [Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2016;19(1):15-23 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed201619115-23
75. Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.Д., и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):62-7 [Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: Results of the Esse-RF Study for the years 2012–2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):62-7 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67
76. Игонина Н.А., Журавлева Е.А., Кондрашева Е.А., и др. Анализ данных массового исследования холестерина у населения (к вопросу о референсных значениях холестерина). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;1:11-7 [Igonina NA, Juravleva EA, Kondrasheva EA, et al. The analysis of data of large study of cholesterol level in population: On the issue of reference values of cholesterol]. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2013;1:11-7 (in Russian)].
77. Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., и др. Распространенность гиперлипидемии и особенности липидснижающей терапии у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН-ИМ. *Кардиология*. 2022;62(7):12-22 [Boytsov SA, Shakhnovich RM, Tereschenko SN, et al. The prevalence of hyperlipidemia and features of lipid-lowering therapy in patients with myocardial infarction according to the Russian register of acute myocardial infarction REGION-MI. *Kardiologiya*. 2022;62(7):12-22 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2022.7.n2051
78. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(3):253-60 [Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): Part I. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2015;11(3):253-60 (in Russian)].
79. 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):70-8 [Oganov RG, Kukharchuk 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)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.09.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2024



OMNIDOCTOR.RU