

ОБОСНОВАНИЕ ПОВЫШЕНИЯ ДОЗ СТАТИНОВ В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины) были открыты в начале 70-х годов в Японии и изначально применялись для лечения больных с наследственными гиперлипидемиями. В конце 90-х – начале 2000-х годов клинические исследования со статинами у больных в первичной и вторичной профилактике показали возможность снижения сердечно-сосудистой (СС) а, в некоторых случаях и общей смертности. Интенсивная терапия статинами (аторвастатин 80 мг/сут. и розувастатин 40 мг/сут.) по сравнению с начальными дозами позволяет добиться дополнительного снижения СС осложнений на 16%. Регрессионные исследования с оригинальным розувастатином с использованием внутрикоронарного ультразвукового исследования и других современных методов показали возможность стабилизации и регрессии атеросклероза в сонных и коронарных артериях. Терапия высокими дозами статинов, как правило, хорошо переносится; частота клинически значимых побочных реакций со стороны печени не превышает 2–3 чел. на 100 000 чел., миопатий с повышением КФК более 10 верхних пределов нормы – не чаще 1 чел. на 10 000 человек в год. Статины при длительном применении не повышают риск деменции и в ряде исследований снижают риск болезни Альцгеймера. Достижение целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) в повседневной практике не превышает 5–11%, одна из основных причин – редкое (2–3%) назначение высоких доз статинов. Повышение доз статинов в повседневной клинической практике позволит оптимизировать лечение больных высокого СС риска и внесет свой вклад в дальнейшее снижение смертности в нашей стране.

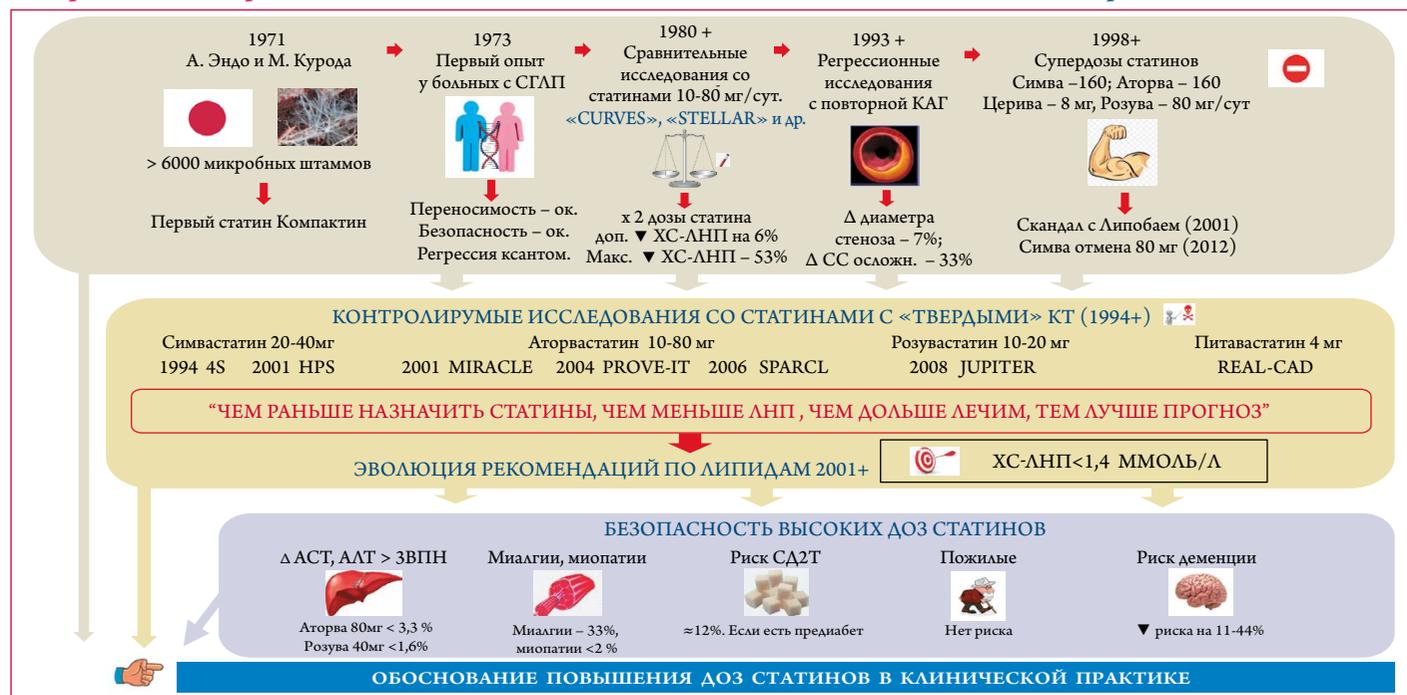
Ключевые слова	Статины; аторвастатин; розувастатин; холестерин ХС-ЛНП; клинические исследования; снижение смертности; регрессия атеросклероза; безопасность; переносимость; достижение целевых ЛНП
Для цитирования	Susekov A.V. Rationale for Increasing Doses of Statins in Everyday Clinical Practice. <i>Kardiologiia</i> . 2024;64(8):79–88. [Russian: Сусеков А.В. Обоснование повышения доз статинов в повседневной клинической практике. <i>Кардиология</i> . 2024;64(8):79–88].
Автор для переписки	Сусеков Андрей Владимирович. E-mail: asus99@mail.ru

Исторические аспекты открытия и классификация статинов

Первые попытки снижения холестерина у здоровых добровольцев с помощью диеты, ситостерола или паль-

мового масла были предприняты еще в начале 50-х годов XX века [1]. В 1971 году Акиро Эндо и Масао Курода начали поиск микробных агентов, ингибирующих синтез холестерина у человека [2]. Идея, которая лежала в осно-

Центральная иллюстрация. Обоснование повышения доз статинов в повседневной клинической практике



Список используемых сокращений и акронимов клинических исследований представлен в Дополнительных материалах на сайте издания.

ве этих экспериментов, заключалась в том, что определенные микроорганизмы продуцируют ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы для защиты от других микробов. В 1971–1973 гг. было протестировано более 6000 микробных штаммов и были получены первые субстанции, ингибирующие биосинтез холестерина цитринин из грибка *Rythium ultimum* и мевастатин из грибка *Penicillium citrinum* [3]. Независимо от японской научной группы А. Brown из США выделил компактин из грибка *Penicillium brevicompactum* [4], а двумя годами позже (1978) сотрудники компании Merck Sharp & Dohme (США) из грибка *Aspergillus terreus* получили субстрат для препарата ловастатин [4]. Годом позже японские ученые из компании SANKIO Co Ltd получили мевинолин (субстрат для производства правастатина). До внедрения в клиническую практику этот статин был подробно изучен на животных моделях в довольно высоких дозах – до 200 мг/кг у собак [3]. Первый клинический опыт применения статинов датируется 1976 годом, когда мевастатин (500 мг/сут.) был назначен 17-летней девушке с гомозиготной гиперхолестеринемией (ГХС) и ишемической болезнью сердца (ИБС) [5], далее в течение двух десятилетий статины в основном использовали для лечения больных с наследственной ГХС [6]. В первой обзорной публикации, посвященной обоснованию повышения доз статинов в повседневной практике, автор предложил классификацию статинов, основанную на времени появления их в клинической медицине [7] (табл. 1).

Материал и методы

При подготовке литературного обзора был использован ретроспективный поиск литературы в базе данных PubMed с глубиной поиска с марта 2024 года до января 1980 года по таким ключевым словам, как «ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, статины, симвастатин, аторвастатин, розувастатин, питавастатин, рандомизированные исследования, регрессионные исследования, атеросклероз, регрессия, стабилизация, холестерин ЛНП, достижение целевых уровней, эффективность, безопасность». В результате поиска из 6817 публикаций по теме обзора были выбраны 40 зарубежных и 8 отечественных публикаций. При написании обзора был использован как реферативный, так и аналитический стиль обработки материала.

Исследования эффективности статинов с «твердыми» конечными точками и их значение для современной клинической практики

За последние 30 лет были проведены многочисленные контролируемые клинические исследования со статинами в монотерапии по оценке влияния снижения ХС-ЛНП

на общую и сердечно-сосудистую смертность [8–22] (табл. 2).

В исследованиях AFCAPS/TexCaps, WOSCOPS, CARE, LIPID, 4S, HPS, CARDS, JUPITER и др. пациенты из контрольных групп получали плацебо (см. табл. 2). В них проверялась гипотеза, снизится ли сердечно-сосудистая (СС) и общая смертность при лечении статинами в начальных/умеренных дозах по сравнению с диетой. В исследовании 4S впервые было достигнуто снижение СС смертности на 34% у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [8]. В исследовании Heart Protection Study (HPS) были получены исчерпывающие ответы для повседневной практики, что польза статинотерапии в снижении СС риска не зависит от возраста, пола, уровня ХС-ЛНП и т.д. [13]. Вместе с тем доза симвастатина 40 мг/сут. эквивалентна аторвастатину 10 мг и розувастатину 5 мг, такие дозы явно недостаточны для адекватного лечения статинами в современной практике. Наибольшее влияние на международные Рекомендации 2000-х годов и повседневную практику оказали результаты контролируемых исследований с аторвастатином [15, 17–20]. В них эффективность и переносимость высокой дозы аторвастатина 80 мг в сутки сравнивалась с его начальной дозировкой (MIRACL, TNT, SPARCL) или стандартной статинотерапией (PROVE-IT TIMI 22, IDEAL), см. табл. 2.

Снижение относительного СС риска в пользу интенсивной статинотерапии варьировало от 16% (PROVE-IT

Таблица 1. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины)

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (Статины)	Торговое название в РФ	Фирма-производитель	Суточные дозы
I генерация			
Ловастатин	Мевакор	MSD (США)	10–80 мг
Правастатин	Липостат	BMS (США)	10–40 мг
Симвастатин	Зокор	MSD (США)	10–40 мг
II генерация			
Флувастатин	Лескол, Лескол XL	Novartis (Швейцария)	20–80 мг
III генерация*			
Аторвастатин	Липримар	Pfizer (США)	10–80 мг
IV генерация			
Розувастатин	Крестор	AstraZeneca (Великобритания)	5–40 мг
Питавастатин	Ливазо	KOWA Research (Япония), Recordati (Италия)**	1–4 Мг

* – статин III генерации церивастатин (Липобай) был отозван с мировых рынков в 2001 году из-за большого количества миопатий и случаев рабдомиолиза в США;

** – компания-дистрибьютор в РФ.

Таблица 2. Рандомизированные исследования со статинами с «твердыми» конечными точками

Исследование	Количество участников, длительность наблюдения	Наименование статина, основная – контрольная группы	Снижение ХС-ЛНП (%) в основной группе	Уменьшение отн. СС риска (снижение общ. смертности)
4S [8]	4 444; 5,4 года	Симва – 40 мг vs П	–35%	–34%, (–30%)
WOSCOPS [9]	6 595; 4,9 лет	Права – 40 мг vs П	–26%	–31% (–22%)
CARE [10]	4 159; 5 лет	Права – 40 мг vs П	–32%	–24%
AFCAPS/T* [11]	6 605; 5,2 года	Лова – 20–40 мг vs П	–25%	–40%
LIPID [12]	9 014; 6 лет	Права – 40 мг vs П	–25%	–24%
HPS [13]	20 536; 5 лет	Симва – 40 мг vs П	–32%	–27%, (–13%)
CARDS [14]	2 838; 3,9 лет	Аторва – 10 мг vs П	–31%	–35%
PROVE-IT [15]	4 162; 2 года	Аторва – 80 vs Права – 40 мг	–51%	–16%
A to Z [16]	4 497; 1,9 лет	Симва40 – 80 vs 20 мг	–39%	–21% нд
ASCOT-LLA [17]	10 305; 3,3 года	Аторва – 10 мг vs П	–35%	–36%
TNT [18]	10 001; 4,9 лет	Аторва – 80 vs 10 мг	–21%	–22%
IDEAL [19]	8 888; 4,8 лет	Аторва – 80 vs Симва – 20	–49%	–12% нд
SPARCL [20]	4 731; 4,9 лет	Аторва – 80 vs 10 мг	–45%	–35%
JUPITER [21]	1 780; 1,9 лет	Розува – 20 мг vs П	–50%	–44%, (–20%)
REAL-CAD [22]	13 054; 3,9 лет	Питава – 4 vs 1 мг	–16%	–19%, (–19%)

П =плацебо; AFCAPS/T=AFCAPS/ТехCaps ; PROVE-IT=PROVE-IT TIMI 22.

TIMI 22) до 35% в SPARCL [15, 20]. Эти результаты как нельзя лучше иллюстрируют базовое правило современной статинотерапии – «чем меньше уровень ХС-ЛНП, тем лучше». В 2000–2004 гг. были пересмотрены Рекомендации США NCEP ATP III и впервые для больных высокого риска был введен целевой уровень – ХС-ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л [23]. В мета-анализе 2006 г. была показана польза интенсивной терапии статинами по сравнению с умеренными дозами (преимущество в снижении СС риска в 16%) [24]. Международная программа по дальнейшему повышению доз статинов в 1998–2000 гг. (симвастатин 160 мг/сут., аторвастатин 120–160 мг/сут., розувастатин 80 мг/сут.), к сожалению, не имела успеха и была прекращена [25, 26]. Статины IV генерации розувастатин и питавастатин были также хорошо изучены в контролируемых исследованиях III–IV фазы, включая проекты с «твердыми» конечными точками (КТ) – JUPITER [21], CORONA [27], AURORA [28] и REAL-CAD [22]. Розувастатин – статин IV генерации с максимальной активностью в отношении ГМГ-КоА редуктазы, был детально изучен в международной программе «ГАЛАКТИКА» [29]. Ранее автор уже комментировал значение проекта «Галактика» в контексте Европейских Рекомендаций по липидам 2016 г. [30]. Большая часть исследований в «ГАЛАКТИКЕ» была посвящена оценке гиполипидемической эффективности/безопасности и влиянию на маркеры воспаления Крестора и оригинального аторвастатина (STELLAR, MERCURY-I, II; ORBITAL, DISCOVERY, COMETS, LUNAR, PLUTO, POLARIS, PULSAR, ECLIPSE, EXPLORER, URANUS, ANDROMEDA) [29–31]. В целом оригинальный розувастатин превосходил аторвастатин в снижении уров-

ня ХС-ЛНП, холестерина без липопротеинов высокой плотности (ХС-нЛВП), повышения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), эффект на уровни триглицеридов (ТГ) был одинаков. Диапазон снижения ХС-ЛНП на начальной дозе розувастатина 10 мг/сут. в этих исследованиях варьировал от –43% (URANUS) до –47% (MERCURY-I). Подробную информацию о сравнительной эффективности оригинальных розува- и аторвастатина можно найти в ранее опубликованном обзоре автора [32]. Из трех исследований с «твердыми» КТ (CORONA, JUPITER, AURORA) два закончились с отрицательными результатами по первичной КТ (CORONA, n=5011, больные с ХСН III–IV стадии, получавшие розувастатин 10 мг/сут.) и AURORA (n=2776, больные с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), находящиеся на программном гемодиализе, получавшие розувастатин 10 мг/сут. 3,8 лет). В исследовании по первичной профилактике JUPITER участвовало 17 802 пациента низкого СС риска с повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ). За 1,9 года лечения розувастатином 20 мг/сут. было достигнуто снижение уровня ХС-ЛНП на 50%, вч-СРБ на 37% [21]. Программа «ГАЛАКТИКА» была завершена осенью 2011 года представлением данных регрессионного исследования «SATURN» [33], но многие проекты, например, STELLAR, MERCURY-I, II, LUNAR, EXPLORER [34], URANUS из этой клинической программы по-прежнему актуальны для повседневной практики. В исследовании JUPITER в группе пациентов низкого СС риска, исходно не имеющих показаний к лечению статинами, был получен быстрый и выраженный эффект в снижении СС риска (–44%), в том числе

у значительного числа женщин (n=6801) и пожилых пациентов (5695 пациентов было старше 70 лет) [21].

Питавастатин (1–4 мг/сут) – полностью синтетический статин IV генерации, он был одобрен для лечения ГАП в Японии в 2003 г. Питавастатин хорошо изучен более чем в 5 рандомизированных клинических исследованиях и более чем в 40 сравнительных исследованиях по эффективности с суррогатными КТ (n=5 436), среди которых следует отметить исследования CHIVA, LIVES, JAPAN-ACS, PATROL, CIRCLE, KISHEMEN, PREMIUM и др. [35]. Снижение уровня ХС-ЛНП в этих исследованиях на дозе 2–4 мг/сут. сильно варьировало (от –30,3% до –42,6%), с максимальным снижением в 44% [35]. В японском исследовании с «твердыми» КТ REAL-CAD на фоне приема высокой дозы питавастатина 4 мг vs 1 мг/сут. было достигнуто статистически значимое снижение относительного СС риска у 6 199 пациентов с документированной коронарной болезнью сердца (КБС) на 19%, при этом также снизилась общая смертность (см. табл. 2). По данным Кохрейновского обзора, посвященного питавастатину (47 исследований, n=5 436, питавастатин 1–16 мг/сут. до 12 нед.), установлено, что: 1) у питавастатина нет дозозависимого эффекта на уровень ХС-ЛВП; 2) диапазон снижения ХС-ЛНП в дозах 1–16 мг/сут. варьирует от –33,3% до –54,7%; 3) удвоение дозы питавастатина приводит к дополнительному снижению ХС-ЛНП на 5,3%, триглицеридов – на 3,7% [36]. В этой работе для питавастатина максимальное снижение уровня ХС-ЛНП составило 44% [36].

Интенсивная терапия статинами в регрессионных исследованиях

Продолжительность регрессионных исследований 80–90-х годов обычно не превышала двух лет, в них включали относительно небольшое количество пациентов (n=229–653), уровень ХС-ЛНП в группе активной терапии снижался примерно на треть. Снижение уровня ХС плазмы крови сопровождалось весьма умеренными изменениями в коронарном русле: средний диаметр просвета коронарной артерии (КА) увеличивался на сотые доли миллиметра [37, 38]. Подробно с опытом ранних регрессионных исследований с повторной коронароангиографии (КАГ) можно ознакомиться в обзорной публикации автора [39]. Появление новых методов диагностики и мониторинга течения атеросклероза, таких как внутрисосудистый ультразвук коронарных артерий (ВСУЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и оптической когерентной томографии (ОКТ), значительно расширило возможности изучения эффективности интенсивной гиполипидемической терапии. Эти современные методы были использованы в регрессионных исследованиях REVERSAL [40], ASTEROID [41], ORION [42], SATURN [33], PRECISE-IVUS [43], YELLOW-II [44], IBIS-4 [45], LINK-IT [46], GLAGOW [47], PACMAN-AMI [48] (табл. 3).

В отличие от исследований статинов с «твердыми» клиническими КТ в регрессионных исследованиях участвовало меньшее количество пациентов и продолжительность терапии обычно не превышала 2 лет. Если в исследовании REVERSAL (аторвастатин 80 мг/сут) было

Таблица 3. Регрессионные исследования с инструментальными конечными точками

Исследование	Число больных, диагноз	Лечение (мг), продолжительность	Метод	Снижение % ЛНП в основной группе. Результаты в основной группе
REVERSAL [40]	654, КБС	A80 vs П40, 18 мес.	ВСУЗИ	A80: –46%. Объем атеромы: +4,1%; p=0,02
ASTEROID [41]	349, КБС	P40 мг, 24 мес.	ВСУЗИ	P40: –53%. Объем атеромы: –6,8%; p<0,001. Регрессия – 64%
ORION [42]	43, каротидный атеросклероз	P5 vs P40/80, 24 мес.	1,5T МРТ	P40/80 мг –59,9%, LRNC** –41,4%; p=0,005
SATURN [33]	1039, КБС	A80 vs P40, 104 нед.	ВСУЗИ	A80–42%; P40–48%. Объем атеромы: A – 0,99%, P – 1,22%
PRECISE-IVUS [43]	246, КБС+ТЛАП	A*** vs A+Э, 12 мес.	ВСУЗИ	A+Э: –40%. Объем атеромы –1,53%, Регрессия (A+Э) –78%
YELLOW-II [44]	85, КБС+ТЛАП	P40, 12 мес.	ОКТ	P40: –42%. Толщина покрышки атеромы +8%; p=0,003
IBIS-4 [45]	103, ОИМ	P40, 13 мес.	ОКТ	P40: –42%. Толщина покрышки атеромы: +35%.
LINK-IT [46]	50, неоатеросклероз в КА	P10 vs P2,5+ЭПК1,8; 12 мес.	ОКТ	P10: –21%. Стабилизация неоатеросклероза.
GLAGOW [47]	968, КБС	ЭВО420 vs ЭВО420+Пл на статинах, 76 нед.	ВСУЗИ	ЭВО: –56%. Объем атеромы vs исх (LSM): –0,95%; общ V атеромы –5,80 мм ³
PACMAN-AMI [48]	300, ОИМ+ТЛАП	АЛИ150/2 нед. vs АЛИ150/2+Пл – 52 нед.	ВСУЗИ ОКТ	АЛИ: –54%. Объем атеромы –2,13%, p<0,001

КБС – коронарная болезнь сердца, ТЛАП – транслюминальная ангиопластика, КА – коронарные артерии, ОИМ – острый инфаркт миокарда, А – аторвастатин, Р – розувастатин, П – правастатин, Э – эзетимиб, ЭВО – эволокумаб, АЛИ – алирокумаб; Пл – плацебо; **LRNC – lipid reach necrotic core (ядро атеромы, богатое липидами). *** – доза А в статье не указана. ЭПК – эйкозопентаеновая кислота.

достигнуто замедление прогрессирования атеросклероза [40], то в большинстве исследований с розувастатином 40 мг/сут. ASTEROID [41], ORION [42], SATURN [33] – чаще регистрировали обратное развитие (регрессия) атером в сонных и коронарных артериях. В исследовании SATURN (n=1039), где в качестве контроля использовали ВСУЗИ, при лечении эквивалентными дозами аторва- и розувастатина не выявлено статистически значимых различий в снижении среднего объема атеромы (см. табл. 3), однако по вторичной конечной точке (общий объем атеромы) преимущество в эффективности лечения было в группе больных, принимавших розувастатин ($-6,39 \text{ мм}^3$ vs $4,42 \text{ мм}^3$) [33]. В открытом исследовании ASTEROID (Крестор 40 мг/сут.), при сходном снижении ХС-ЛНП (-53%) и достижении среднего уровня «плохого» холестерина в $1,54 \text{ ммоль/л}$, уменьшение общего объема атеромы составило $6,8\%$ по сравнению с исходными данными. Во многих сравнительных исследованиях розувастатин 40 мг превосходил аторвастатин 80 мг/сут. в повышении уровня ХС-ЛВП и Апо А1 [30–32]. В регрессионных исследованиях с комбинированной гиполипидемической терапией PRECISE-IVUS [43], GLAGOW [47], PACMAN-AMI [48] при практически сходном снижении ХС-ЛНП в группах активной терапии (-40% , -56% , -54% , соответственно), изменения среднего объема атеромы были или больше (PACMAN-AMI, $-2,1\%$), или сопоставимы (PRECISE-IVUS, $-1,53\%$ и GLAGOW $-0,95\%$) с результатами других регрессионных исследований с монотерапией статинами. Современные методы регистрации изображений атером (ВСУЗИ, ОКТ) позволяют более точно объективизировать пользу интенсивной терапии статинами [49, 50]. В одном из исследований показаны преимущества достижения очень низких значений ХС-ЛНП на статинах у 280 пациентов с КБС, которым провели ОКТ по поводу предстоящей ангиопластики. У пациентов с уровнем ХС-ЛНП $<1,7 \text{ ммоль/л}$ выявили намного меньше фиброзных и липидных бляшек, а также на статинотерапии улучшилась микроструктура атером [49]. В другой работе у 15 пациентов с коронарным атеросклерозом и с биоразлагаемыми внутрисосудистыми каркасами (после ТЛАП) были проведены 72 парных теста ОКТ и ВСУЗИ. Внутрисосудистые исследования проводились исходно и через 5 лет наблюдения, 22% больных получали розувастатин, 50% – аторвастатин и 36% – симвастатин. Средний уровень ХС-ЛНП на лечении был $1,6 \text{ ммоль/л}$. По результатам, 48% сегментов коронарных артерий были отнесены в категорию «регрессия», в таких сегментах достоверно увеличилась площадь атером с кальцием ($0,25 \text{ мм}^2 > 0,48 \text{ мм}^2$) и крутизна арки бляшки с кальцием ($15^\circ > 43^\circ$) исходно и через 5 лет, соответственно [50]. По мнению авторов, кальцификация и сжатие атером на лечении статинами

отражают процессы стабилизации бляшек на фоне терапии и, в конечном итоге, связаны с клинической стабилизацией и улучшением прогноза у больных с ИБС [50].

Безопасность интенсивной терапии статинами

За более чем 40-летний опыт изучения можно заключить, что статины – один из самых назначаемых и безопасных классов препаратов для снижения холестерина в мире. Они входят в многочисленные международные и российские Рекомендации по липидам [51–57]. Вместе с тем у многих практикующих врачей остаются страхи и предрассудки, касающиеся безопасности фармакологического снижения холестерина [58]. Эти страхи и возражения в основном связаны с тем, что статины 1) вредны для печени; 2) повышают риск миопатий и рабдомиолиза; 3) влияют на развитие деменции; 4) вызывают сахарный диабет 2 типа и т. д. Вопросам безопасности статинотерапии посвящен ряд концептуальных статей, Рекомендаций и Системных обзоров, в которых подробно представлен анализ научных данных, механизмов и реальных рисков побочных эффектов в клинических исследованиях и повседневной практике [58–63].

Статины и печень

Печень является «центральной биохимической лабораторией» организма, где метаболизируется значительная часть холестерина. Терапия статинами иногда приводит к обратимому, дозозависимому повышению активности аспартатаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы (АСТ/АЛТ). В исследованиях на высокой дозе аторвастатина (80 мг/сут.) частота повышения АСТ/АЛТ >3 верхних предела нормы (ВПН) (PROVE-IT TIMI 22) $3,3\%$ [15], в «SATURN» на той же дозе аторвастатина – $1,6\%$ [33]. Аналогично, на максимальной дозе оригинального розувастатина в исследованиях ASTEROID, SATURN, EXPLORER (группа монотерапии Розувастатином 40 мг/сут.) частота повышения АСТ/АЛТ не превышала 2% ($1,8\%$, $0,4\%$ и 0% , соответственно) [33, 34, 41, 64]. Частота побочных эффектов со стороны печени при приеме статинов не превышает $1/100\,000$ случаев [59, 60]. Таким образом, повышение ферментов печени на интенсивной терапии статинами бывает крайне редко, у 2–3 чел. из 100 пациентов, носит обратимый характер и не может служить препятствием для назначения адекватного лечения у больных очень высокого СС риска.

Риск миопатий и рабдомиолиза

Статины вызывают мышечные боли и дискомфорт примерно в 30% случаев, однако эти побочные реакции, как правило, относятся к категории миалгий, а не миопатий [61]. Миопатия с мышечными симптомами и повышением активности креатининфосфокиназы (КФК)

от 4 до 10 ВПН встречается довольно редко (1/1000); из 10% всех мышечных осложнений фармакологические миопатии бывают не чаще, чем в 2% случаев [61]. В исследованиях PROVE-IT TIMI 22, TNT, IDEAL (аторвастатин 80 мг/сут.) частота статин-ассоциированных мышечных симптомов (САМС) у больных с повышением КФК более 10 ВПН была 0,15%, 0% и 0%, соответственно, а случаи рабдомиолиза в этих исследованиях встречались еще реже – 0%, 0,04% и 0,07%, соответственно [15, 18, 19]. При лечении розувастатином 40 мг/сут. также редко регистрировались серьезные мышечные осложнения (повышение КФК > 10 ВПН): в исследовании ASTEROID (повышение КФК > 5ВПН –1,2%, >10 ВПН –0%) и SATURN (повышение КФК >5 ВПН 0,3%, >10 ВПН 0,1%) [33, 40]. Для оценки безопасности статинотерапии лучше использовать два параметра (повышение АСТ/АЛТ >3ВПН + удвоение билирубина) и два параметра для оценки САМС (повышение КФК 4–10 ВПН + мышечные симптомы) [62]. Такой подход, по мнению автора, позволит уменьшить количество необоснованных отмен ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы при получении ложноположительных результатов в лабораторных анализах, тем более что существуют десятки нестатинных причин бессимптомного повышения АСТ/АЛТ и КФК [60]. Частота рабдомиолиза на терапии статинами не превышает 1:10 000 пациентов и обычно не связана с приемом высоких доз [61].

Статины и деменция

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 протеинов [63, 65–67]. Изопреноиды образуются на промежуточных этапах синтеза холестерина, и их концентрация снижается при ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы статинами [66]. Концентрация ХС в головном мозге наибольшая по сравнению с другими клетками организма (15–20 мг/г vs 2 мг/г соответственно), до 70–80% холестерина в центральной нервной системе находится в составе миелина, который окружает аксоны и способствует передаче электрических сигналов [65]. В систематическом обзоре 2014 г. указано, что терапия статинами (n=487, лечение 1–4 года) не влияет на настроение и сон [68]. В Консенсусе АНА 2023 г. (анализ 30 исследований и мета-анализов, n=9.162.509) указано, что в 17 исследованиях и мета-анализах не найдено негативного влияния статинов и комби-терапии на риск развития деменции (Д), а в 12 статьях отмечено достоверное снижение риска Д от 11 до 44% [63]. Аналогично, достоверное снижение риска болезни Альцгеймера (БА) от –19% до –32% найдено в 4 исследованиях и мета-анализах, риска уме-

ренного когнитивного расстройства – в 2 работах (–26% и –44%), в то время как повышения риска сосудистой деменции отмечено не было [63]. Таким образом, к настоящему времени в мировой литературе нет критической массы данных, что статины по всему диапазону применяемых доз повышают риск Д и БА.

Риск новых случаев сахарного диабета 2 типа при приеме статинов

По результатам анализа безопасности исследования JUPITER было установлено, что в группе лечения розувастатином 20 мг/сут. было статистически значимо больше случаев сахарного диабета 2 типа (СД2Т) (270 случаев против 216, p=0,01) [21]. Двумя годами позднее в мета-анализе 2010 года установлено, что риск новых случаев СД2Т небольшой и составляет 11% для обычных и 12% для высоких статинов [69]. Это значит, что для чтобы у одного пациента на статинах возник новый случай СД2Т, нужно, чтобы 100–200 таких больных принимали ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы в течение 5 лет. При этом польза в снижении СС риска превышает эти риски в 10 раз [64]. Механизмы возникновения СД2Т на статинах до сих пор не ясны, но в научной литературе обсуждается небольшой набор веса (в среднем +240 г по сравнению с контролем) и повышение инсулинорезистентности на статинах (низкая степень доказательности), а также влияние статинов на бета-клетки поджелудочной железы [64]. В любом случае этот небольшой риск легко корригируется усилением диеты и физической активности, а также периодическим контролем уровня глюкозы и гликированного гемоглобина.

Распространенность дислипидемии и достижение целевых уровней ХС-ЛНП в РФ

Российская Федерация пока остается страной очень высокого СС риска, где у большинства мужчин и женщин регистрируется бессимптомная гиперхолестеринемия. По результатам анализа данных исследования ЭССЕ, распространенность гиперхолестеринемии (уровень ХС равен или >5,0 ммоль/л) в среднем составила 58,4±0,34% и колебалась от 50% в Кемерово до 67% во Владивостоке и Воронеже. Распространенность этой формы ДЛП не зависела ни от уровня образования, ни от уровня доходов населения, но чаще встречалась среди сельских жителей нашей страны [70]. По данным других исследований, распространенность гиперхолестеринемии в РФ еще выше – 81,3% у женщин и 78,9% у мужчин (АРГО-1) [71] и 84% (исследование АЙСБЕРГ) [72]. Более того, по результатам анализа ЭССЕ (2017) 95-й перцентиль распределения ХС-ЛНП во всех возрастных группах значительно сдвинут вправо, и для мужчин 55–64 лет составил 5,16 ммоль/л, для женщин того же возраста –

5,55 ммоль/л [73]. Эти данные о высоких средних значениях липидов в общей популяции и у больных высокого СС риска в РФ подтверждаются результатами других исследований [74, 75]. Несмотря на прогресс в современном лечении дислипидемий и внедрение в практику комбинированной терапии, качество лечения больных высокого и очень высокого СС риска в РФ остается пока на низком уровне. Результаты наблюдательных исследований DYSIS-I (2012), АРГО-I (2015), АЙСБЕРГ (2017), РЕГИОН-ИМ (2022), АТЕРОСТОП (2023) свидетельствуют о низком проценте достижения целевых уровней ХС-ЛНП среди больных высокого СС риска – 12%; 7,3%; 6,7%; 5% и 3%, соответственно [71, 72, 75–77]. Большинство пациентов в этих исследованиях принимали статины низкой/умеренной интенсивности, при этом высокие дозы статинов получали лишь 1–2% больных. По результатам опроса Ipson Prindex 2019 г., в котором принимали участие врачи 14 российских городов, розувастатин 40 мг/сут. назначается кардиологами, терапевтами и врачами общей практики не более чем в 2% случаев, а аторвастатин 80 мг/сут. – в 1%. Чуть выше процент назначений розувастатина 40 мг/сут. был у кардиологов (5%) и всего 2% у терапевтов. В исследовании DYSIS лишь 4,2% пациентов принимали дозы статинов, эквивалентные розувастатину 40 мг/сут. [73]. Судя по всему, не сильно изменилась частота назначения высоких доз статинов спустя 10 лет. По данным исследования АТЕРОСТОП (2023 г.), розувастатин 40 мг/сут., аторвастатин 80 мг/сут. принимали лишь 2,6% исследуемых больных [74]. Доля пациентов высокого СС риска, принимавших комбинированную терапию, по данным исследований Регион-ИМ и АТЕРОСТОП, пока небольшая и не превышает 2% [75, 77]. Вместе с тем комбинированная терапия не стала и вряд ли

станет альтернативой адекватной монотерапии статинами. Доля комбинированной терапии (статины+эзетимиб) за последние 10–15 лет не превышает 3%–17%, комбинации статины+кумабы 2%–4%, включая такие регионы, как США [78], Европу [79, 80], Арабские Эмираты [81] и Китай [82].

Заключение

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины) давно и прочно вошли в арсенал первичной и вторичной профилактики атеросклероза. Прогресс современной фармакотерапии дислипидемий за последнее десятилетие способствовал внедрению в Рекомендации и клиническую практику эзетимиба, кумабов, инклизирана, бемпедоевой кислоты. Вместе с тем постепенное и неуклонное снижение среднего уровня общего холестерина в популяциях Восточной, Центральной, Северно-Западной Европы, Северной и Латинской Америки, в Центральной Азии (проект NCD-RisC) в большинстве случаев связано с расширением показаний и большему назначению монотерапии статинами [83]. К сожалению, качество монотерапии статинами в РФ на протяжении последних 10–15 лет остается на низком уровне, больные высокого риска получают низкие дозы статинов максимум на 6 месяцев вместо адекватной терапии. В этой связи не остается сомнений в необходимости повышения средних доз статинов в повседневной клинической практике в РФ. Это позволит в значительной мере снизить бремя СС смертности и заболеваемости в нашей стране.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 22.05.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pollak OJ. Reduction of Blood Cholesterol in Man. *Circulation*. 1953;7(5):702–6. DOI: 10.1161/01.CIR.7.5.702
- Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *Journal of Lipid Research*. 1992;33(11):1569–82. PMID: 1464741
- Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *The Journal of Antibiotics*. 1976;29(12):1346–8. DOI: 10.7164/antibiotics.29.1346
- Brown AG, Smale TC, King TJ, Hasenkamp R, Thompson RH. Crystal and molecular structure of compactin, a new antifungal metabolite from *Penicillium brevicompactum*. *Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions 1*. 1976;11:1165–70. PMID: 945291
- Yamamoto A, Endo A, Kitano Y, Okada A, Ishikawa K, Kuroshima T et al. Two Japanese Kindreds of Familial Hypercholesterolemia Including Homozygous Cases. A Report of Cases, and Studies on Serum-Lipoproteins and Enzymes. *Japanese Journal of Medicine*. 1978;17(3):230–9. DOI: 10.2169/internalmedicine1962.17.230
- Illingworth DR, Sexton GJ. Hypocholesterolemic effects of mevastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Investigation*. 1984;74(6):1972–8. DOI: 10.1172/JCI111618
- Susekov A.V. Rationale for increasing statin doses in clinical practice. *Therapeutic Archive*. 2001;73(4):76–80. [Russian: Сусеков А.В. Обоснование повышения доз статинов в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2001;73(4):76–80]
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383–9. PMID: 7968073
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW et al. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(20):1301–8. DOI: 10.1056/NEJM199511163332001
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(14):1001–9. DOI: 10.1056/NEJM199610033351401
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA*. 1998;279(20):1615–22. PMID: 9613910

12. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(19):1349–57. DOI: 10.1056/NEJM199811053391902
13. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *The Lancet*. 2002;360(9326):7–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3
14. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, W Neil HA, Livingstone SJ et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2004;364(9435):685–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16895-5
15. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R 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). *New England Journal of Medicine*. 2004;350(15):1495–504. DOI: 10.1056/NEJMoa040583
16. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KAA, White HD et al. Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes: Phase Z of the A to Z Trial. *JAMA*. 2004;292(11):1307–16. DOI: 10.1001/jama.292.11.1307
17. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H. Different Time Course for Prevention of Coronary and Stroke Events by Atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *The American Journal of Cardiology*. 2005;96(5):39–44. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.06.025
18. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(14):1425–35. DOI: 10.1056/NEJMoa050461
19. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2005;294(19):2437–45. DOI: 10.1001/jama.294.19.2437
20. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(6):549–59. DOI: 10.1056/NEJMoa061894
21. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(21):2195–207. DOI: 10.1056/NEJMoa0807646
22. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial. *Circulation*. 2018;137(19):1997–2009. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615
23. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(3):720–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.001
24. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(3):438–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.04.070
25. Davidson MH, Stein EA, Dujovne CA, Hunninghake DB, Weiss SR, Knopp RH et al. The Efficacy and Six-Week Tolerability of Simvastatin 80 and 160 mg/Day. *The American Journal of Cardiology*. 1997;79(1):38–42. DOI: 10.1016/S0002-9149(96)00742-4
26. Raal FJ, Pappu AS, Illingworth DR, Pilcher GJ, Marais AD, Firth JC et al. Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2000;150(2):421–8. DOI: 10.1016/S0021-9150(99)00435-9
27. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(22):2248–61. DOI: 10.1056/NEJMoa0706201
28. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J et al. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(14):1395–407. DOI: 10.1056/NEJMoa0810177
29. Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2007;5(2):177–93. DOI: 10.1586/14779072.5.2.177
30. Susekov A.V. Clinical studies of rosuvastatin in the context of topical EAS/ESC recommendations on dyslipidemia. *Russian Medical Journal. Medical Review*. 2019;3(1–2):93–8. [Russian: Сусеков А.В. Клинические исследования розувастатина в контексте актуальных Рекомендаций EAS/ESC по дислипидемиям. Российский Медицинский Журнал. Медицинское обозрение. 2019;3(1-2):93-8]
31. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(2):152–60. DOI: 10.1016/S0002-9149(03)00530-7
32. Susekov A.V. Lipid-lowering Efficacy and Safety of High Doses of Atorvastatin and Rosuvastatin. *Kardiologiya*. 2023;63(2):59–67. [Russian: Сусеков А.В. Гиполипидемическая эффективность и профиль безопасности высоких доз atorvastatina и розувастатина. Кардиология. 2023;63(2):59-67]. DOI: 10.18087/cardio.2023.2.n2407
33. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P et al. Effect of Two Intensive Statin Regimens on Progression of Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(22):2078–87. DOI: 10.1056/NEJMoa1110874
34. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F 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). *The American Journal of Cardiology*. 2007;99(5):673–80. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.10.022
35. Susekov A.V. Recommendations for doctors on the management of patients with dyslipidemia and atherosclerosis. -M.: ООО 'Re Media Advertising Agency', 2022. - 152p. [Russian: Сусеков А.В. Рекомендации для врачей по ведению пациентов с дислипидемией и атеросклерозом. - М.: ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа», 2022. - 152с.]
36. Adams SP, Alaeilkhchi N, Wright JM. Pitavastatin for lowering lipids. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;6(6):CD012735. DOI: 10.1002/14651858.CD012735.pub2
37. Thompson GR. Angiographic trials of lipid-lowering therapy: end of an era? *Heart*. 1995;74(4):343–7. DOI: 10.1136/hrt.74.4.343
38. Thompson GR, Hollyer J, Waters DD. Percentage change rather than plasma level of LDL-cholesterol determines therapeutic response in coronary heart disease: Current Opinion in Lipidology. 1995;6(6):386–8. DOI: 10.1097/00041433-199512000-00010
39. Susekov A.V. Statin therapy and atherosclerosis regression. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(7):112–7. [Russian: Сусеков А.В. Регрессия атеросклероза на терапии статинами. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(7):112-7]
40. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;291(9):1071–80. DOI: 10.1001/jama.291.9.1071
41. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM 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.jpc60002

42. Underhill HR, Yuan C, Zhao X-Q, Kraiss LW, Parker DL, Saam T et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: A high-resolution magnetic resonance imaging trial. *American Heart Journal*. 2008;155(3):584.e1-584.e8. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.11.018
43. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamana K et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(5):495–507. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.065
44. Kini AS, Vengrenyuk Y, Shameer K, Maehara A, Purushothaman M, Yoshimura T et al. Intracoronary Imaging, Cholesterol Efflux, and Transcriptomes After Intensive Statin Treatment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(6):628–40. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.029
45. Räber L, Koskinas KC, Yamaji K, Taniwaki M, Roffi M, Holmvang L et al. Changes in Coronary Plaque Composition in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With High-Intensity Statin Therapy (IBIS-4). *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(8):1518–28. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.08.024
46. Kuroda K, Otake H, Shinohara M, Kuroda M, Tsuda S, Toba T et al. Effect of rosuvastatin and eicosapentaenoic acid on neoatherosclerosis: the LINK-IT Trial. *EuroIntervention*. 2019;15(12):e1099–106. DOI: 10.4244/EIJ-D-18-01073
47. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJP et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(22):2373–84. DOI: 10.1001/jama.2016.16951
48. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Häner JD, Lonborg J et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(18):1771–81. DOI: 10.1001/jama.2022.5218
49. Kataoka Y, Hammadah M, Puri R, Duggal B, Uno K, Kapadia SR et al. Plaque microstructures in patients with coronary artery disease who achieved very low low-density lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):490–5. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.005
50. Zeng Y, Cavalcante R, Collet C, Tenekecioglu E, Sotomi Y, Miyazaki Y et al. Coronary calcification as a mechanism of plaque/media shrinkage in vessels treated with bioresorbable vascular scaffold: A multimodality intracoronary imaging study. *Atherosclerosis*. 2018;269:6–13. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.002
51. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017;38(32):2459–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
52. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(24):e285–350. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.003
53. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290(1):140–205. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
54. Vissers FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021;42(34):3227–337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
55. Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A. et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):250–97. [Russian: Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):250-97]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471
56. Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateichnikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):149–202. [Russian: Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищников Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):149-202]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4449
57. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Ansheles A.A., Badtieva V.A., Balakhonova T.V., Barbarash O.L. et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):119–249. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., Бадтиева В.А., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):119-249]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452
58. Nelson AJ, Puri R, Nissen SE. Statins in a Distorted Mirror of Media. *Current Atherosclerosis Reports*. 2020;22(8):37. DOI: 10.1007/s11883-020-00853-9
59. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *European Heart Journal*. 2018;39(27):2526–39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy182
60. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, Goldstein LB et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2019;39(2):38–81. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000073
61. Warden BA, Guyton JR, Kovacs AC, Durham JA, Jones LK, Dixon DL et al. Assessment and management of statin-associated muscle symptoms (SAMS): A clinical perspective from the National Lipid Association. *Journal of Clinical Lipidology*. 2023;17(1):19–39. DOI: 10.1016/j.jacl.2022.09.001
62. Kajinami K, Tsukamoto K, Koba S, Inoue I, Yamakawa M, Suzuki S et al. Statin Intolerance Clinical Guide 2018. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2020;27(4):375–96. DOI: 10.5551/jat.50948
63. Goldstein LB, Toth PP, Dearborn-Tomazos JL, Giugliano RP, Hirsh BJ, Peña JM 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. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2023;43(10):e404–42. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000164
64. Sattar N. Statins and diabetes: What are the connections? *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023;37(3):101749. DOI: 10.1016/j.beem.2023.101749
65. 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(10):1637–59. PMID: 8245716
66. Dai L, Zou L, Meng L, Qiang G, Yan M, Zhang Z. Cholesterol Metabolism in Neurodegenerative Diseases: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets. *Molecular Neurobiology*. 2021;58(5):2183–201. DOI: 10.1007/s12035-020-02232-6
67. Vance JE. Dysregulation of cholesterol balance in the brain: contribution to neurodegenerative diseases. *Disease Models & Mechanisms*. 2012;5(6):746–55. DOI: 10.1242/dmm.010124
68. Swiger KJ, Manalac RJ, Blaha MJ, Blumenthal RS, Martin SS. Statins, mood, sleep, and physical function: a systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;70(12):1413–22. DOI: 10.1007/s00228-014-1758-y
69. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet*. 2010;375(9716):735–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6

70. Metelskaya V.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Perova N.V., Gomyranova N.V., Litinskaya O.A. et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). Preventive Medicine. 2016;19(1):15–23. [Russian: Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016;19(1):15-23]. DOI: 10.17116/profmed201619115-23
71. Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., Vygodin V.A., Shuraev A.Yu., Tkacheva O.N. et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): part I. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(3):253–60. [Russian: Ахмеджанов Н.М., Небиридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Шураев А.Ю., Ткачева О.Н. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(3):253-60]. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260
72. Ezhov M.V., Bliznyuk S.A., Alekseeva I.A., Vygodin V.A. Prevalence of hypercholesterolemia and statins intake in the outpatient practice in the Russian Federation (ICEBERG study). Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;4(29):5–17. [Russian: Ежов М.В., Близняк С.А. Алексеева И.А., Выгодин В.А. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ – диагностика пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;4(29):5-17]
73. Meshkov A.N., Ershova A.I., Deev A.D., Metelskaya V.A., Zhernakova Yu.V., Rotar O.P. 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. [Russian: Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.И., Метельская В.А., Жернакова Ю.В., Ротарь О.П. 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]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-62-67
74. Igonina N.A., Juravleva E.A., Kondrasheva E.A., Torshina I.G., Tchaschikhina E.V., Makarova T.A. et al. Analysis of data of large study of cholesterol level in population (on the issue of reference values of cholesterol). Clinical Laboratory Diagnostics. 2013;1:11–7. [Russian: Игонина Н.А., Журавлева Е.А., Кондрашева Е.А., Торшина И.Г., Часчихина Е.В., Макарова Т.А. и др. Анализ данных массового исследования холестерина у населения (к вопросу о референсных значениях холестерина). Клиническая лабораторная диагностика. 2013;1:11–7]
75. Boytsov S.A., Shakhnovich R.M., Tereschenko S.N., Erlikh A.D., Kukava N.G., Pevsner D.V. 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. [Russian: Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., Эрлих А.Д., Кукава Н.Г., Певзнер Д.В. 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]. DOI: 10.18087/cardio.2022.7.n2051
76. Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutyunov G.P., Galyavich A.S., Gurevich V.S., Duplyakov D.V. 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. [Russian: Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., Галявич А.С., Гуревич В.С., Дупляков Д.В. 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]. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-4-70-78
77. Sergienko I.V., Ansheles A.A., Boytsov S.A. Risk factors, lipid profile indicators and lipid-lowering therapy in patients of various categories of cardiovascular risk: data from the Atherostop registry. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2023;2(51):43–53. [Russian: Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Бойцов С.А. Факторы риска, показатели липидного профиля и гиполлипидемическая терапия у пациентов различных категорий сердечно-сосудистого риска: данные регистра Атеростоп. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;2(51):43-53]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0005
78. Romanelli RJ, Ito MK, Karalis DG, Huang H-C, Iorga SR, Kam IW 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. Journal of Clinical Lipidology. 2020;14(3):305–14. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.03.006
79. Barrios V, Soronen J, Carter AM, Anastasopoulou A. Lipid management across Europe in the real-world setting: a rapid evidence review. Current Medical Research and Opinion. 2021;37(12):2049–59. DOI: 10.1080/03007995.2021.1973396
80. Ray KK, Haq I, Bilitou A, Manu MC, Burden A, Aguiar C 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. The Lancet Regional Health - Europe. 2023;29:100624. DOI: 10.1016/j.lanepe.2023.100624
81. Pinto L, Farghaly M, Nunna S, Chickballapur Ramachandrarachar B, Chilukuri SH, Natarajan A. 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
82. Guo T, Chu C, Wang Y, He M, Jia H, Sun Y et al. Lipid goal attainment in diabetes mellitus patients after acute coronary syndrome: a subanalysis of Dyslipidemia International Study II-China. BMC Cardiovascular Disorders. 2023;23(1):337. DOI: 10.1186/s12872-023-03312-w
83. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), Taddei C, Zhou B, Bixby H, Carrillo-Larco RM, Danaei G et al. Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol. Nature. 2020;582(7810):73–7. DOI: 10.1038/s41586-020-2338-1