

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ. СТАТИНЫ

Дислипидемия, определяемая как повышенное содержание липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и понижение содержания липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови, является установленным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. В настоящее время статины являются базовыми препаратами для лечения дислипидемий. Статины представляют хорошо изученный класс гиполипидемических препаратов, продемонстрировавших способность снижать как риск развития ССЗ, так и обусловленную ими смертность [2, 3]. Применение статинов со временем увеличивается, и примерно 25% населения во всем мире в возрасте старше 65 лет используют их в течение длительного периода для первичной и вторичной профилактики ССЗ [3, 4]. Однако проведение гиполипидемической терапии с применением статинов, особенно в целях первичной профилактики ССЗ, требует тщательной оценки соотношения риск/польза препарата в связи с высокой частотой возникновения статин-ассоциированных побочных эффектов (ПЭ) [5].

В настоящем обзоре суммированы данные литературы, посвященной изучению влияния статинов на липидный профиль, а также дана краткая характеристика их ПЭ, что представляется важным для практических врачей, назначающих эту группу препаратов, как правило, на длительный период времени.

### Механизм действия

Известно, что статины снижают синтез холестерина (ХС) в печени путем конкурентного ингибирования фермента 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), который катализирует одну из стадий (скорость-определяющую) метаболизма изопреноидов и стеролов [6-8]. Снижение внутриклеточного ХС способствует усилению экспрессии рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, в результате чего увеличивается поглощение ЛПНП и других апо-В-содержащих липопротеинов из крови, включая частицы, богатые триглицеридами (ТГ) [6].

### Влияние на липиды

Степень снижения ЛПНП зависит от дозы препарата и варьирует у различных представителей статинов. Режим высокой интенсивности определяется дозой статинов, снижающей в среднем уровень ХС-ЛПНП на  $\geq 50\%$ . Терапия в режиме средней интенсивности приводит к снижению этого параметра на 30–50%. В то же время важным является наличие значительной индивидуальной вариабельности снижения ХС-ЛПНП при одинаковой дозе препарата [9]. Неудовлетворительные ответы на лечение статинами в клинических исследованиях в некоторой степени вызваны плохой приверженностью, но в то же время могут объясняться особенностями генетического фона [10]. Подобные индивидуальные различия в ответах на терапию статинами требуют мониторинга их эффективности, особенно в начале лечения [6].

Пациентам, которые из-за ПЭ не могут переносить рекомендуемую дозу статинов, или тем, у кого не удается достичь целевых уровней показателей липидного профиля, рекомендуется добавление другого липид-модифицирующего препарата [11, 12].

Влияние статинов на ТГ обычно проявляется снижением их уровня на 10–20% [12]. Самое мощное действие обеспечивают высокоактивные представители класса (аторвастатин, розувастатин и питавастатин), особенно в высоких дозах у пациентов с повышенным уровнем ТГ и абсолютным сердечно-сосудистым риском. [6]. Хотя механизм подобного эффекта все ещё не до конца понятен, полагают, что статины могут вовлекаться в процесс усиленного поглощения гепатоцитами липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), равно как и снижать скорость их продукции [13]. Судя по всему, отмеченные влияния зависят от концентрации ЛПОНП до начала терапии.

Повышение уровня липопротеинов высокой плотности на фоне приёма статинов (обычно от 1 до 10%) зависит от их дозы [6]. Они также незначительно понижают уровень липопротеинов в плазме, однако механизм такого влияния требует дальнейшего изучения [14].

*Другие эффекты статинов*

Статины обладают важными плеiotропными сердечно-сосудистыми эффектами, включая усиление функции эндотелия, активацию синтеза оксида азота, стабилизацию и регресс атеросклеротических бляшек, уменьшение выраженности сосудистого воспаления [15]. Клиническая значимость перечисленных влияний пока остается неясной [16]. Кроме того, имеются сообщения о важных благоприятных воздействиях статинов вне сердечно-сосудистой системы (табл. 1.), что побудило изучить возможность их применения в качестве адъювантной терапии в лечении легочной гипертензии, новообразований, неврологических заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, ревматоидного артрита, коронавирусной инфекции и другой патологии [15-18].

*Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность*

Ряд мета-анализов посвящен рассмотрению воздействия статинов на первичную и вторичную профилактику главных сосудистых событий и общей смертности [6, 19-21].

По результатам одного из таких исследований [22], при уменьшении концентрации ХС-ЛПНП на каждые 1,0 ммоль/л снижение основ-

ных сосудистых событий (инфаркт миокарда, смертность от ишемической болезни сердца или инсульта) составило 17-23% и выявленный эффект возрастал по мере увеличения длительности приёма статинов. У пациентов без сосудистых заболеваний терапия статинами снижала риск смертности от всех причин на 9% из расчета на 1 ммоль/л снижения уровня ЛПНП [6].

В некоторых специфических группах, в особенности у лиц с сердечной недостаточностью, у пациентов, получающих гемодиализ, статины не продемонстрировали свою эффективность [12], но в то же время обеспечивали её в профилактике сердечно-сосудистой патологии у пожилых людей, в том числе в возрасте > 75 лет [13].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные мета-анализов позволяют предположить, что клиническая польза статинов в значительной степени является эффектом класса гиполипидемических препаратов, обусловленным абсолютным снижением ХС-ЛПНП. Вследствие этого представитель используемого препарата должен соответствовать целям, поставленным в лечении конкретного пациента.

Предлагается следующая схема назначения статинов [6]:

- оценить общий сердечно-сосудистый риск пациента;
- определить цели лечения (в зависимости от имеющегося риска);
- привлечь пациента к выбору терапии, направленной на снижение кардиоваскулярного риска;

**Таблица 1.**

Эффекты статинов на заболевания, не связанные со снижением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности

Заболевания/органы и системы	Эффекты
Заболевания почек	снижение креатинина с нормальной или нарушенной функцией почек
Пневмония	снижение смертности
Венозные тромбозы/эмболии	снижение заболеваемости
Рассеянный склероз	уменьшение атрофии головного мозга снижение инвалидизации
Прочность костной ткани	уменьшение частоты переломов шейки бедра у женщин в постменопаузальном периоде
Желудочно-кишечный тракт	уменьшение частоты холецистэктомии по поводу ЖКБ снижение частоты панкреатита при нормальном уровне триглицеридов
Эректильная дисфункция	улучшение функции у мужчин, рефрактерных к силденафилу
Заболевания пародонта	снижение воспаления пародонта
Ревматоидный артрит	снижение маркеров воспаления и улучшение индекса активности заболевания

*Примечание:* ЖКБ – желчнокаменная болезнь. Адаптирована из A.Oesterle et al. [16].

- выбрать режим приема статинов и, при необходимости, дополнительное лечение (например, эзетимиб или ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9)), которые смогут достичь целей лечения;

- ответ на лечение статинами переменный, в связи с чем может потребоваться повышение дозы препарата до начала лечения дополнительными препаратами по снижению уровня ЛПНП.

Выше перечислены общие критерии выбора препарата, тогда как некоторые факторы, например клиническое состояние пациента, сопутствующий приём лекарственных средств, переносимость препарата, приверженность к лечению и его стоимость, играют важную роль в определении окончательного выбора медикамента и его дозы [6].

#### **Побочные эффекты и взаимодействия статинов**

Статины отличаются по абсорбции, биодоступности, связыванию с белками плазмы, экскреции и липофильности. Обычно их рекомендуется принимать в вечернее время. Ловастатин и симвастатин являются пролекарствами, тогда как другие доступные статины применяются в активной форме. Эти статины обладают относительно низкой биодоступностью вследствие эффекта первого прохождения в печени, в результате чего многие из них подвергаются существенному метаболизму. Исключение составляют правастатин, розувастатин и питавастатин. Несмотря на хорошую переносимость, препараты имеют ряд специфических неблагоприятных воздействий на мышцы, сахар крови, печень и мозг. Однако имеются широко распространенные заблуждения о потенциальных ПЭ статинов, в связи с чем недавно опубликованы сообщения, затрагивающие вопросы переносимости статиновой терапии [23, 24].

##### *Неблагоприятное воздействие на мышцы*

Миопатия является существенным клинически значимым ПЭ статинов. Среди факторов риска развития миопатии особенно важно учитывать взаимодействие с сопутствующей лекарственной терапией. Тяжелой формой статин-индуцированного повреждения мышц является рабдомиолиз, который характеризуется сильной мышечной болью, некрозом мышц и миоглобинурией, что обычно требует госпитализации в связи с риском развития почечной недостаточности и смерти. При рабдомиолизе уровни креатинкиназы в 10–40 раз превышают верхнюю границу нормы [4, 25]. По предварительным подсчетам, его частота составляет 1–3 случая на 100 тыс. пациентов/год [4, 6].

Пациенты, принимающие статины, часто сообщают о мышечных симптомах, так называемых «статин-ассоциированных мышечных симптомах» (САМС). Чаще всего САМС проявляются двухсторонними симметричными мышечными болями без повышения уровня креатинкиназы, при этом всегда затрагивается только скелетная мускулатура. Ни один из представителей описываемого класса не ассоциируется с развитием кардиомиопатии [4]. В нерандомизированных, обсервационных клинических исследованиях у участников, проинформированных о получаемых препаратах, частота появления САМС составила 10–15% [26]. Напротив, в слепых рандомизированных исследованиях в группах пациентов, принимавших статины, частота САМС в сравнении с группой плацебо была сопоставима или незначительно повышена [27].

В нескольких исследованиях продемонстрировано существенное снижение уровня ХС-ЛПНП при альтернирующей дозировке статинов, например в режиме через день или два раза в неделю при приеме аторвастатина или розувастатина [28]. Хотя конечные точки в этих исследованиях не достигнуты, подобная тактика должна быть рассмотрена у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, когда лечение статинами с применением ежедневных доз невозможно [6].

##### *Неблагоприятное воздействие на печень*

С целью оценки гепатоцеллюлярного повреждения обычно используется определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме. Умеренное повышение АЛТ наблюдается у 0,5–2,0% пациентов, получающих более мощные статины или в высоких дозах. При назначении статинов показателем клинически значимого повышения АЛТ является увеличение этого параметра в три раза от верхней границы нормы в двух последовательных анализах [6]. Иногда подобные изменения регистрировались на фоне неалкогольной жировой болезни печени или употребления алкоголя [4]. В настоящий момент не доказана связь повышения трансаминаз при приеме статинов с истинной их гепатотоксичностью или изменениями функции печени. Умеренное повышение АЛТ или аспартатаминотрансферазы не является индикатором дисфункции печени и не требует отмены статинов [5].

Спустя более 20 лет использования в клинической практике выявлено лишь 40 случаев статин-опосредованного повреждения печени, два из которых привели к смертельному исходу [4]. Поэтому регулярный мониторинг АЛТ во время лечения статинами в настоящее время не рекомендуется [29].

*Увеличение риска развития сахарного диабета*

У пациентов, получающих статины, отмечен повышенный риск дисгликемии и развития сахарного диабета (СД) 2 типа. Несколько исследований показало, что это эффект закономерный и зависит от принимаемой дозы препарата [30]. К тому же возможно клинически незначимое повышение уровня гликозилированного гемоглобина.

Для возникновения одного случая СД требовалось пролечить статинами 255 пациентов в течение 4 лет [31]. Риск возрастал при применении более сильных представителей класса статинов в высоких дозировках, а также у пожилых больных и при наличии других факторов риска развития СД, таких как избыточный вес или инсулинорезистентность [32]. В целом абсолютное снижение риска ССЗ у пациентов с высоким риском явно превышает вероятность возникновения возможных ПЭ, незначительного увеличения частоты СД. Такой эффект, вероятно, связан с механизмом действия статинов. Исследования с Менделевской рандомизацией подтвердили повышенный риск развития СД 2 типа у лиц с полиморфизмами гена ГМГ-КоА-редуктазы, ответственного за снижение синтеза ХС

Прекращение приема статинов приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска, поэтому их применение необходимо продолжать, несмотря на выявление СД. Отчасти по этой причине неясно, является ли диабетогенный эффект статинов обратимым. Механизм подобного эффекта остается предметом активных исследований [4].

*Увеличение риска геморрагического инсульта*

Связь приема статинов с геморрагическим инсультом можно объяснить их незначительным антитромботическим влиянием, проявляющимся подавлением агрегации тромбоцитов, усилением фибринолиза и снижением тромбообразования в целом [33].

В клинических исследованиях продемонстрирована отрицательная связь уровня общего ХС с геморрагическим инсультом [6]. В то же время в обзоре данных рандомизированного исследования «Cholesterol Treatment Trialists Collaboration» авторы не обнаружили связи между частотой внутримозговых кровоизлияний и степенью снижения ЛПНП, достигнутого во время лечения, или типом используемых статинов [33], тогда как другие мета-анализы дали противоречивые результаты в отношении этого вопроса. Необходимо дальнейшее изучение риска геморрагического инсульта у пациентов, принимающих статины. Тем временем следует учитывать, что общий положительный эффект статинов на другие виды инсульта значительно перевешивает эту небольшую и пока неуточнённую угрозу.

*Неблагоприятное влияние на функцию почек*

Нет четких доказательств того, что статины оказывают клинически значимое положительное или отрицательное влияние на функцию почек. Сообщалось об увеличении частоты протеинурии на фоне приема любых препаратов этого класса, но более детальный анализ был проведен для розувастатина. При дозировке 80 мг в сутки частота развития протеинурии составила 12%. Для одобренных к применению дозировок < 40 мг частота значительно ниже и сопоставима с таковой при приеме других статинов [4].

**Таблица 2.**

Препараты, потенциально взаимодействующие со статинами, которые метаболизируются цитохромом P450 3A4, что приводит к повышенному риску миопатии и рабдомиолиза

Антибактериальные препараты	Антагонисты кальция	Другие
Итраконазол	Верапамил	Циклоспорин
Кетоконазол	Дилтиазем	Даназол
Позаконазол	Амлодипин	Амиодарон
Эритромицин		Ранолазин
Кларитромицин		Гемфиброзил
Телитромицин		Нефазодон
Ингибиторы протеазы ВИЧ		Грейпфрутовый сок

**Примечание:** ВИЧ – вирус иммунодефицита человека. Адаптирована из F.Mach et al. [6]

Протеинурия, индуцированная статинами, имеет тубулярное происхождение, обычно проходящая и, как полагают, обусловлена снижением канальцевой реабсорбции альбумина, а не дисфункцией клубочков. В клинических исследованиях её частота, как правило, низкая и в большинстве случаев не выше, чем в группе плацебо [34, 35]. Кроме транзиторной протеинурии и микроскопической гематурии, в настоящее время нет данных о способности этого класса препаратов приводить к возникновению остро-го повреждения почек у пациентов без рабдо-миолиза и ухудшать функцию почек [4].

#### Межлекарственные взаимодействия статинов

Хотя монотерапия статинами в целом неплохо переносится, пациенты, принимающие эти препараты, относятся к группе пожилых, использующих другие средства по поводу сопутствующей патологии, в связи с чем входят в группу повышенного риска возникновения ПЭ. Описанная ситуация присуща большинству случаев, когда назначаются статины.

При взаимодействии лекарственных препаратов между собой один («виновник») изменяет фармакокинетику, эффективность или профиль ПЭ другого лекарственного препарата («жертвы»). Статины являются, как правило, «жертвой» подобных взаимодействий. Исключение составляет только сопутствующий прием варфарина (и других потенциальных антагонистов витамина К) [4]. В таблице 2 перечислены препараты, увеличивающие риск одного из ПЭ статинов [6].

#### Особенности терапии у женщин

Независимые рандомизированные исследования показали, что статины весьма эффективны для профилактики ССЗ у женщин [20]. Вместе с тем следует помнить, что липид-снижающие

препараты не следует назначать женщинам при планировании беременности, во время беременности или в период грудного вскармливания (за исключением секвестрантов желчных кислот, которые не всасываются) [6].

#### Особенности терапии у пожилых

У пожилых (в возрасте > 65 лет) терапия статинами, особенно при повышении уровня ТГ, приводит к значительному сокращению основных сосудистых событий независимо от возраста. Тем не менее среди пациентов в возрасте старше 75 лет прямых доказательств пользы от применения статинов для первичной профилактики существует меньше [36]. Очевидно, что при лечении пожилых лиц следует быть весьма осторожным, вследствие наличия у них сопутствующей патологии и необходимости одновременного приёма нескольких различных препаратов.

Рекомендации по лечению дислипидемий у пожилых людей показаны в таблице 3 [6].

#### Пациенты с острым коронарным синдромом и кандидаты на чрескожные коронарные вмешательства

У пациентов, недавно перенесших острый коронарный синдром (ОКС), повышен риск развития повторных сердечно-сосудистых событий. В таких случаях лечение дислипидемии должно проводиться в контексте комплексной стратегии снижения сердечно-сосудистого риска, которая включает изменение образа жизни, влияние на факторы риска и использование кардиопротективных лекарственных препаратов определенных подгрупп. В идеале этих целей легче достичь при участии пациента в многодисциплинарной реабилитационной программе. Несмотря на общепризнанные клинические преимущества снижения ХС-ЛПНП у пациентов с

Таблица 3.

Рекомендации по лечению дислипидемий у пожилых

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
У пожилых людей с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями лечение статинами рекомендуется проводить таким же образом, как и для более молодых пациентов.	I	A
У пожилых людей в возрасте ≤75 лет применение статинов для первичной профилактики рекомендуется в зависимости от уровня риска	I	A
Можно рассмотреть возможность назначения статинов для первичной профилактики у пожилых людей в возрасте > 75 лет, если они подвержены высокому риску окклюзивных сосудистых событий	IIb	B
Рекомендуется начинать прием статинов в низкой дозе, если имеется значительное нарушение функции почек и/или вероятность взаимодействия препарата, а затем увеличивать дозировку до достижения целевых уровней ЛПНП.	I	C

Примечание: ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

ОКС, риск при достижении субоптимальных целевых значений ХС-ЛПНП остается очень высоким [37].

*Гиполипидемическая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом*

Уровни ХС-ЛПНП имеют тенденцию к снижению в течение первых дней с момента развития ОКС, и поэтому липидный профиль должен быть получен как можно раньше после поступления пациента в лечебное учреждение. Пациенты не должны голодать, так как это мало влияет на уровень ЛПНП [38]. Липид-снижающее лечение следует начинать как можно раньше, чтобы повысить приверженность больного после выписки. Через 4-6 нед. после ОКС следует повторно оценить уровни липидов, чтобы определить, достигнуты ли их целевые значения, проверить наличие нежелательных ПЭ с последующей коррекцией терапевтического режима [6].

Данные рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализов показывают, что раннее регулярное применение высокоинтенсивной терапии статинами связано с быстрым и устойчивым клиническим эффектом. Следует начинать незамедлительно высокоин-

тенсивную терапию статинами у всех пациентов с ОКС, не получавших их ранее, без противопоказаний, независимо от начальных значений ХС-ЛПНП. Цель лечения – добиться снижения уровня ХС-ЛПНП на 50% от исходного уровня. У пациентов с рецидивирующими событиями в течение 2 лет при приеме максимально переносимой дозы статинов следует добиваться целевых цифр <1,0 ммоль/л ЛПНП [39]. Применение низкодозовой терапии статинов следует рассматривать у пациентов с повышенным риском ПЭ на высоких дозах статинов, например у пожилых людей, пациентов с диагнозом печеночной или почечной недостаточности, или в случае потенциального риска лекарственного взаимодействия с другими важными сопутствующими препаратами.

Перипроцедурная нагрузка аторвастатином (две нагрузочные дозы по 80 мг до и через 24 ч после планового чрескожного коронарного вмешательства) и последующая высокодозовая терапия статинами существенно улучшает как непосредственные, так и отдаленные результаты эндоваскулярного лечения [40].

*Н.Т. Ватутин, Г.Г. Тарадин, И.В. Ракитская, А.В. Харченко, Д.В. Борт, Е.В. Харченко*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

#### **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ. СТАТИНЫ**

Обзор посвящен вопросам применения одного из широко используемых лекарственных классов в лечении дислипидемий – статинов. Описаны основные эффекты статинов, механизм действия, особенности их назначения. Дана характеристика побочных эффектов, факторов риска и мер, способных их минимизировать. Кратко представлены особенности терапии у отдельных категорий пациентов (женщин,

пожилых, пациентов с острым коронарным синдромом). Также приведена информация о взаимодействиях статинов с другими лекарственными препаратами.

**Ключевые слова:** дислипидемия, статины, эффекты статинов, побочные эффекты статинов, межлекарственные взаимодействия.

*N.T. Vatutin, G.G. Taradin, I.V. Rakitskaya, A.V. Kharchenko, D.V. Bort, E.V. Kharchenko*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

#### **MEDICATION FOR TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA. STATINS**

The review is devoted to the use of statins, one of the classes of medication widely used in the treatment of dyslipidemia. The main effects of statins, the mechanism of action, and the specifics of there are described. The characteristics of possible side effects, risk factors for their development, measures that can minimize them are given. The features of therapy in certain administration

categories of patients (women, the elderly, patients with acute coronary syndrome) are briefly presented. There is also information on interactions of statins with other medication.

**Key words:** dyslipidemia, statins, statin effects, side effects of statins, drug-drug interactions.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Helkin A., Stein J.J., Lin S., Siddiqui S., Maier K.G., Gahtan V. Dyslipidemia Part 1 – review of lipid metabolism and vascular cell physiology. *Vasc Endovascular Surg.* 2016; 50 (2): 107–118. doi: 10.1177/1538574416628654
2. Багрий А.Э., Дядык А.И., Хоменко М.В., Цыба И.Н., Ефременко В.А., Шукина Е.В., Приколола О.А. Гиполипидемические средства: возможности и перспективы применения. Сообщение 2. Общие вопросы применения статинов. *Атеросклероз.* 2016; 12 (2): 48–57.
3. Bellosta S., Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update Expert Opin Drug Saf. 2018 Jan; 17 (1): 25–37. doi: 10.1080/14740338.2018.1394455
4. Newman C.B., Preiss D., Tobert J.A., Jacobson T.A., Page R.L., Goldstein L.B. et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39 (2): e38–e81. doi: 10.1161/ATV.0000000000000073
5. Дядык А.И., Куглер Т.Е., Сулиман Ю.В., Зборовский С.Р., Эдиховская И.И. Побочные эффекты статинов: механизмы развития, диагностика, профилактика и лечение. *Архивь внутренней медицины.* 2018; 8 (4): 266–276. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276
6. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41 (1): 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. PMID: 31504418
7. Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S., Arsenault B.J., Amarencu P., Pedersen T.R. et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64 (5): 485–494. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.615
8. Tiwari V., Khokhar M. Mechanism of action of anti-hypercholesterolemia drugs and their resistance. *Eur J Pharmacol.* 2014; 741: 156–170. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.048
9. Chasman D.I., Giulianini F., MacFadyen J., Barratt B.J., Nyberg F., Ridker P.M. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012; 5 (2): 257–264. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961144
10. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014; 24 (10): 1057–1066. doi: 10.1016/j.numecd.2014.05.009
11. Moriarty P.M., Thompson P.D., Cannon C.P., Guyton J.R., Bergeron J., Zieve F.J. et al. Efficacy and safety of alirocumab in statin-intolerant patients over 3 years: open-label treatment period of the ODYSSEY ALTERNATIVE trial. *J Clin Lipidol.* 2020; 14 (1): 88–97.e2. doi: 10.1016/j.jacl.2020.01.001
12. Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013; 23 (9): 799–807. doi: 10.1016/j.numecd.2013.05.002
13. Sharma A., Joshi P.H., Rinehart S., Thakker K.M., Lele A., Voros S. Baseline very low-density lipoprotein cholesterol is associated with the magnitude of triglyceride lowering on statins, fenofibric acid, or their combination in patients with mixed dyslipidemia. *J Cardiovasc Transl Res.* 2014; 7: 465–474. doi: 10.1007/s12265-014-9559-3
14. Khera A.V., Everett B.M., Caulfield M.P., Hantash F.M., Wohlgenuth J., Ridker P.M. Lipoprotein (a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation.* 2014; 129: 635–642. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004406
15. De La Cruz J.A., Mihos C.G., Horvath S.A., Santana O. The pleiotropic effects of statins in endocrine disorders. *Immune Disord Drug Targets.* 2019; 19: 787–793. doi: 10.2174/1871530319666190329115003

**REFERENCES**

1. Helkin A., Stein J.J., Lin S., Siddiqui S., Maier K.G., Gahtan V. Dyslipidemia Part 1 – review of lipid metabolism and vascular cell physiology. *Vasc Endovascular Surg.* 2016; 50 (2): 107–118. doi: 10.1177/1538574416628654
2. Bagrii A.E., Dyadyk A.I., Khomenko M.V., Tsyba I.N., Efrementko V.A., Shchukina E.V., Prikolota O.A. Gipolipidicheskie sredstva: vozmozhnosti i perspektivy primeneniya. Soobshchenie 2. Obshchie voprosy primeneniya statinov. *Ateroskleroz.* 2016; 12 (2): 48–57 (in Russian).
3. Bellosta S., Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update Expert Opin Drug Saf. 2018 Jan; 17 (1): 25–37. doi: 10.1080/14740338.2018.1394455
4. Newman C.B., Preiss D., Tobert J.A., Jacobson T.A., Page R.L., Goldstein L.B. et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39 (2): e38–e81. doi: 10.1161/ATV.0000000000000073
5. Dyadyk A.I., Kugler T.E., Suliman Yu.V., Zborovskii S.R., Zdikhovskaya I.I. Pobochnye efekty statinov: mekhanizmy razvitiya, diagnostika, profilaktika i lechenie. *Arkhiv' vnutrennei meditsiny.* 2018; 8 (4): 266–276 (in Russian). doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276
6. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41 (1): 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. PMID: 31504418
7. Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S., Arsenault B.J., Amarencu P., Pedersen T.R. et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64 (5): 485–494. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.615
8. Tiwari V., Khokhar M. Mechanism of action of anti-hypercholesterolemia drugs and their resistance. *Eur J Pharmacol.* 2014; 741: 156–170. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.048
9. Chasman D.I., Giulianini F., MacFadyen J., Barratt B.J., Nyberg F., Ridker P.M. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012; 5 (2): 257–264. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961144
10. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014; 24 (10): 1057–1066. doi: 10.1016/j.numecd.2014.05.009
11. Moriarty P.M., Thompson P.D., Cannon C.P., Guyton J.R., Bergeron J., Zieve F.J. et al. Efficacy and safety of alirocumab in statin-intolerant patients over 3 years: open-label treatment period of the ODYSSEY ALTERNATIVE trial. *J Clin Lipidol.* 2020; 14 (1): 88–97.e2. doi: 10.1016/j.jacl.2020.01.001
12. Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013; 23 (9): 799–807. doi: 10.1016/j.numecd.2013.05.002
13. Sharma A., Joshi P.H., Rinehart S., Thakker K.M., Lele A., Voros S. Baseline very low-density lipoprotein cholesterol is associated with the magnitude of triglyceride lowering on statins, fenofibric acid, or their combination in patients with mixed dyslipidemia. *J Cardiovasc Transl Res.* 2014; 7: 465–474. doi: 10.1007/s12265-014-9559-3
14. Khera A.V., Everett B.M., Caulfield M.P., Hantash F.M., Wohlgenuth J., Ridker P.M. Lipoprotein (a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation.* 2014; 129: 635–642. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004406
15. De La Cruz J.A., Mihos C.G., Horvath S.A., Santana O. The pleiotropic effects of statins in endocrine disorders. *Immune Disord Drug Targets.* 2019; 19: 787–793. doi: 10.2174/1871530319666190329115003

- 4/1871530319666190329115003
16. Oesterle A., Laufs U., Liao J.K. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res.* 2017; 120 (1): 229-243. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537
  17. Kavalipati N., Shah J., Ramakrishan A., Vasawala H. Pleiotropic effects of statins. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015; 19 (5): 554-562. doi: 10.4103/2230-8210.163106
  18. Kunal S., Gupta K., Gupta S. Statins in COVID-19: a new ray of hope. *Heart Lung.* 2020\$ V. 49, 6: 887-889. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.07.012
  19. Mortensen M.B., Falk E., Li D., Nasir K., Blaha M.J., Sandfort V. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018; 11 (2 Pt 1): 221-230. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.01.029
  20. Fulcher J., O'Connell R., Voysey M., Emberson J., Blackwell L., Mihaylova B. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015. 385 (9976): 1397-1405. doi: 10.1016/s0140-6736 (14) 61368-4
  21. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhalra N. et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010; 376 (9753): 1670-1681. doi: 10.1016/S0140-6736 (10) 61350-5
  22. Naci H., Brugts J.J., Fleurence R., Tsoi B., Toor H., Ades A.E. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2013; 20 (4): 641-657. doi: 10.1177/2047487313480435
  23. Mach F., Ray K.K., Wiklund O., Corsini A., Catapano A.L., Bruckert E. et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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): 2526-2539. doi: 10.1093/eurheartj/ehy182
  24. Collins R., Reith C., Emberson J., Armitage J., Baigent C., Blackwell L. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016; 388 (10059): 2532-2561. doi: 10.1016/S0140-6736 (16) 31357-5
  25. Stroes E.S., Thompson P.D., Corsini A., Vladutiu G.D., Raal F.J., Ray K.K. et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J.* 2015; 36 (17): 1012-1022. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043
  26. Gupta A., Thompson D., Whitehouse A., Collier T., Dahl-of B., Poulter N. et al. ASCOT Investigators. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet.* 2017; 389 (10088): 2473-2481. doi: 10.1016/S0140-6736 (17) 31075-9
  27. Naci H., Brugts J., Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013; 6 (4): 390-399. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000071
  28. Keating A.J., Campbell K.B., Guyton J.R. Intermittent nondaily dosing strategies inpatientswithpreviousstatin-inducedmyopathy. *Ann Pharmacother.* 2013; 47 (3): 398-404. doi: 10.1345/aph.1R509
  29. Dongiovanni P., Petta S., Mannisto V., Mancina R.M., Pipitone R., Karja V. et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol.* 2015; 63 (3): 705-712. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.006
  30. Mach F., Ray K.K., Wiklund O., Corsini A., Catapano A.L., Bruckert E. et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cog-
  16. Oesterle A., Laufs U., Liao J.K. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res.* 2017; 120 (1): 229-243. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537
  17. Kavalipati N., Shah J., Ramakrishan A., Vasawala H. Pleiotropic effects of statins. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015; 19 (5): 554-562. doi: 10.4103/2230-8210.163106
  18. Kunal S., Gupta K., Gupta S. Statins in COVID-19: a new ray of hope. *Heart Lung.* 2020\$ V. 49, 6: 887-889. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.07.012
  19. Mortensen M.B., Falk E., Li D., Nasir K., Blaha M.J., Sandfort V. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018; 11 (2 Pt 1): 221-230. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.01.029
  20. Fulcher J., O'Connell R., Voysey M., Emberson J., Blackwell L., Mihaylova B. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015. 385 (9976): 1397-1405. doi: 10.1016/s0140-6736 (14) 61368-4
  21. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhalra N. et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010; 376 (9753): 1670-1681. doi: 10.1016/S0140-6736 (10) 61350-5
  22. Naci H., Brugts J.J., Fleurence R., Tsoi B., Toor H., Ades A.E. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2013; 20 (4): 641-657. doi: 10.1177/2047487313480435
  23. Mach F., Ray K.K., Wiklund O., Corsini A., Catapano A.L., Bruckert E. et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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): 2526-2539. doi: 10.1093/eurheartj/ehy182
  24. Collins R., Reith C., Emberson J., Armitage J., Baigent C., Blackwell L. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016; 388 (10059): 2532-2561. doi: 10.1016/S0140-6736 (16) 31357-5
  25. Stroes E.S., Thompson P.D., Corsini A., Vladutiu G.D., Raal F.J., Ray K.K. et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J.* 2015; 36 (17): 1012-1022. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043
  26. Gupta A., Thompson D., Whitehouse A., Collier T., Dahl-of B., Poulter N. et al. ASCOT Investigators. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet.* 2017; 389 (10088): 2473-2481. doi: 10.1016/S0140-6736 (17) 31075-9
  27. Naci H., Brugts J., Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013; 6 (4): 390-399. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000071
  28. Keating A.J., Campbell K.B., Guyton J.R. Intermittent nondaily dosing strategies inpatientswithpreviousstatin-inducedmyopathy. *Ann Pharmacother.* 2013; 47 (3): 398-404. doi: 10.1345/aph.1R509
  29. Dongiovanni P., Petta S., Mannisto V., Mancina R.M., Pipitone R., Karja V. et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol.* 2015; 63 (3): 705-712. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.006
  30. Mach F., Ray K.K., Wiklund O., Corsini A., Catapano A.L., Bruckert E. et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cog-



- tion vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract *Eur Heart J.* 2018; 39 (27): 2526-2539. doi: 10.1093/eurheartj/ehy182
31. Sattar N., Preiss D., Murray H.M., Welsh P., Buckley B.M., de Craen A.J.M. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010; 375 (9716): 735-742. doi: 10.1016/S0140-6736 (09) 61965-6
  32. Waters D.D., Ho J.E., Boekholdt S.M., DeMicco D.A., Kastelein J.J.P., Messig M. et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61 (2): 148-152. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.042
  33. Hackam D.G., Woodward M., Newby L.K., Bhatt D.L., Shao M., Smith E.E. et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2011; 124 (20): 2233-2242. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055269
  34. Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 748-755. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.09.110
  35. Geng Q., Ren J., Song J., Li S., Chen H. Meta-analysis of the effect of statins on renal function. *Am J Cardiol.* 2014; 114 (4): 562-570. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.05.033
  36. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019; 393 (10170): 407-415. doi: 10.1016/S0140-6736 (18) 31942-1
  37. Gitt A.K., Lautsch D., Ferrières J., De Ferrari G.M., Vyas A., Baxter C.A. et al. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: results from the dyslipidemia International study II. *Atherosclerosis.* 2017; 266: 158-166. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.013
  38. Chapman M.J., Ginsberg H.N., Amarenco P., Andreotti F., Borén J., Catapano A.L. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011; 32 (11): 1345-1361. doi: 10.1093/eurheartj/ehr112
  39. Schwartz G.G., Fayyad R., Szarek M., DeMicco D., Olsson A.G. Early, intensive statin treatment reduces 'hard' cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24 (12): 1294-1296. doi: 10.1177/2047487317708677
  40. Berwanger O., Santucci E.V., de Barros E.S.P.G.M., Jesuino I.D.A., Damiani L.P., Barbosa L.M. Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome. *JAMA.* 2018; 319 (13): 1331. doi: 10.1001/jama.2018.2444
  41. Sattar N., Preiss D., Murray H.M., Welsh P., Buckley B.M., de Craen A.J.M. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010; 375 (9716): 735-742. doi: 10.1016/S0140-6736 (09) 61965-6
  42. Waters D.D., Ho J.E., Boekholdt S.M., DeMicco D.A., Kastelein J.J.P., Messig M. et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61 (2): 148-152. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.042
  43. Hackam D.G., Woodward M., Newby L.K., Bhatt D.L., Shao M., Smith E.E. et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2011; 124 (20): 2233-2242. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055269
  44. Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 748-755. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.09.110
  45. Geng Q., Ren J., Song J., Li S., Chen H. Meta-analysis of the effect of statins on renal function. *Am J Cardiol.* 2014; 114 (4): 562-570. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.05.033
  46. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019; 393 (10170): 407-415. doi: 10.1016/S0140-6736 (18) 31942-1
  47. Gitt A.K., Lautsch D., Ferrières J., De Ferrari G.M., Vyas A., Baxter C.A. et al. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: results from the dyslipidemia International study II. *Atherosclerosis.* 2017; 266: 158-166. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.013
  48. Chapman M.J., Ginsberg H.N., Amarenco P., Andreotti F., Borén J., Catapano A.L. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011; 32 (11): 1345-1361. doi: 10.1093/eurheartj/ehr112
  49. Schwartz G.G., Fayyad R., Szarek M., DeMicco D., Olsson A.G. Early, intensive statin treatment reduces 'hard' cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24 (12): 1294-1296. doi: 10.1177/2047487317708677
  50. Berwanger O., Santucci E.V., de Barros E.S.P.G.M., Jesuino I.D.A., Damiani L.P., Barbosa L.M. Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome. *JAMA.* 2018; 319 (13): 1331. doi: 10.1001/jama.2018.2444