

Гиполипидемическая терапия в особых ситуациях

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0008

© Г.П. Арутюнов, М.В. Ежов, А.С. Алиева, И.И. Шапошник, Я.А. Орлова, Н.А. Козиолова, Е.И. Тарловская, Н.Ю. Григорьева, А.И. Чесникова

Для цитирования: Арутюнов Григорий Павлович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, ORCID 0000-0002-6645-2515.

Ежов Марат Владиславович, д.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, ORCID 0000-0002-1518-6552.

Алиева Асият Сайгидовна, к.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID 0000-0002-9845-331X.

Шапошник Игорь Иосифович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, ORCID 0000-0002-7731-7730.

Орлова Яна Артуровна, д.м.н., профессор, МНОЦ «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, ORCID 0000-0002-8160-5612.

Козиолова Наталья Андреевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, ORCID 0000-0001-7003-5186.

Тарловская Екатерина Иосифовна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, ORCID 0000-0002-9659-7010.

Григорьева Наталья Юрьевна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, ORCID 0000-0001-6795-7884.

Чесникова Анна Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, ORCID 0000-0002-9323-592X .

Гиполипидемическая терапия в особых ситуациях. Атеросклероз и дислипидемии. 2024;3(56):84–99. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0008

Абстракт

Ведение пациентов с нарушениями липидного обмена зачастую затруднено наличием сопутствующей патологии и состояний, не позволяющих применять классические схемы диагностики, стратификации риска и подходов к лечению. В рамках данного обзора обсуждены сложные вопросы ведения пациентов с дислипидемиями в особых ситуациях.

Семейная гиперхолестеринемия: диагностика и лечение

Ежов М.В.

В 2023 году исполнилось 110 лет липидной теории атеросклероза Н.Н. Аничкова. Российские ученые показали ведущее значение липидов, главным образом холестерина, в морфо- и патогенезе атеросклероза, и это достижение признано одним из 10 важнейших открытий в медицине XX века [1]. Спустя 60 лет американские ученые Goldstein JL и Brown MS описали молекулярные механизмы обмена холестерина при семейной гиперхолестеринемии [2], и данное открытие в 1985 г. было удостоено Нобелевской премии. В XX веке стало понятно, что данное заболевание: 1) является аутосомно-доминантным и имеет гетеро- и гомозиготную форму, 2) сопровождается очень высокими значениями холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и вследствие этого ранним началом и быстрым прогрессированием атеросклеротического процесса с преимущественным поражением коронарных артерий, 3) без лечения имеет плохой прогноз за счет высокого риска сердечно-сосудистой смерти, 4) может контролироваться с помощью терапии статинами [3].

По сути, гомозиготная семейная гиперхолестеринемия является убедительным доказательством липидной теории и является моделью атеросклероза на человеке. Эти лица имеют крайне высокие значения ХС ЛНП с рождения, и ишемическая болезнь сердца (ИБС) дебютирует в детском и подростковом возрасте, при этом другие факторы риска атеросклероза отсутствуют [4]. По последним данным, ее распространённость 1:300000, тогда как гетерозиготной формы – 1:313 [5]. Данные по Российской Федерации свидетельствуют о более высокой распространённости гетерозиготной формы – 1:173, что допускает наличие около 840000 пациентов, большинство из которых и не подозревает о наличии угроз сердечно-сосудистой катастрофы [6]. Важно отметить, что при своевременной диагностике и адекватном лечении семейной гиперхолестеринемии продолжительность жизни пациентов при гетерозиготной форме не отличается от таковой в популяции, а при гомозиготной – существенно (на декады) возрастает [7]. Последние клинические рекомендации по нарушениям липидного обмена отдельной главой прописывают все направления по ведению пациентов

с семейной гиперхолестеринемией [8]. Безусловно, все лица относятся к категории высокого сердечно-сосудистого риска, однако при наличии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) или других факторов риска атеросклероза они переходят в категорию очень высокого риска, целевые уровни ХС ЛНП для которых составляют 1,8 и 1,4 ммоль/л соответственно. Достижение оных – сложная клиническая задача, в решении которой используются все существующие классы гиполипидемической терапии: статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK9 и инклисиран. Каждый из них имеет доказательную базу, свидетельствующую о снижении риска сердечно-сосудистых исходов при длительном (от 2 до 7 лет) применении. В России и в мире существует ряд крупных регистров, позволяющих учитывать и обеспечивать адекватной медицинской помощью таких пациентов [9-11]. Все проекты являют собой пример эффективного научного как внешнего, так и внутреннего сотрудничества в решении сложной медико-социальной проблемы. Более того, экспертами Всемирной федерации сердца разработана «Дорожная карта по холестерину 2022», где ясно звучит призыв к действию: каждому человеку по достижении 18 лет нужно обеспечить определение уровня холестерина и липопротеида(а), а в случае отягощенного семейного анамнеза – и в детском возрасте [12].

Что впереди? После успешного результата исследования на макаках инициировано клиническое исследование первой фазы по применению «генетических ножниц» CRISPR-Cas9, выключающих ген PCSK9 в гепатоцитах у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и АССЗ [13], результаты которого ожидаются в 2024 году.

Таким образом, достижения медицины XXI века позволяют рассчитывать на успех в контроле ХС ЛНП и стабилизации атеросклеротического процесса при такой сложной генетической патологии, как семейная гиперхолестеринемия.

Липопротеид (а): влияние на сердечно-сосудистый риск, подходы к оценке и коррекции

Алиева А.С.

Результаты эпидемиологических, наблюдательных и генетических исследований

До 95-97% вклада в величину значения липопротеида (а) вносит генетическая предрасположенность [14]. Несмотря на наличие ряда гипотез о его физиологической роли, единства мнений по данному вопросу нет. Результаты серии генетических исследований убедительно свидетельствуют о наличии причинно-следственной связи между повышенным уровнем липопротеида (а) и АССЗ [15]. Более того, недавние исследования, выполненные на данных биобанка Великобритании, демонстрируют линейное возрастание риска по мере увеличения его концентрации в плазме крови [16]. Одним из самых дискуссионных вопросов остается связь его величины с риском развития венозных тромбозов: полученные в рамках наблюдательных исследований данные не подтверждаются исследованиями с применением менделевской рандомизации [17].

Оценка липопротеида (а) в клинической практике

Как европейские, так и российские клинические рекомендации по нарушениям липидного обмена рекомендуют оценку уровня липопротеида (а) однократно каждому взрослому с целью выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском [18, 8]. Скрининг рекомендуется молодым людям с АССЗ в анамнезе или с семейным анамнезом высокого уровня липопротеида (а) или раннего дебюта ССЗ без классических факторов риска. Каскадный скрининг на выявление высокого уровня липопротеида (а) рекомендован при установлении диагноза семейной гиперхолестеринемии, а также лицам с семейным анамнезом очень высокого уровня липопротеида (а) и раннего дебюта развития АССЗ.

Как включить липопротеид (а) в оценку риска ССЗ

С учетом того, что классические шкалы оценки сердечно-сосудистого риска, такие как SCORE и SCORE2, учитывают лишь традиционные факторы риска, советом экспертов предложена модель оценки риска, включающая и уровень липопротеида(а) (табл.1) [19].

Ведение пациентов с высоким уровнем липопротеида (а)

С учетом отсутствия специфической терапии, таргетно снижающей уровень липопротеида (а), для лиц с его повышением приоритетной представляется ранняя коррекция традиционных

факторов риска с целью снижения их абсолютного сердечно-сосудистого риска, а значит, кумулятивного бремени атеросклероза. Накопленные данные свидетельствуют о снижении уровня липопротеида (а) на фоне терапии ингибиторами PCSK9 на 18-24%, что может быть рассмотрено в качестве терапевтического инструмента при наличии показаний у пациента к назначению данной группы препаратов для снижения ХС ЛНП [20]. Аферез липопротеидов должен быть рассмотрен для пациентов с очень высоким уровнем липопротеида(а) и/или прогрессированием атеросклеротического процесса, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию. В настоящее время вторую и третью фазы клинических исследований проходят препараты, таргетно воздействующие на липопротеид (а), что позволяет надеяться на расширение терапевтического «окна» возможностей в ближайшее десятилетие.

Таблица 1. Оценка сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE с учетом значений липопротеида (а)

Сердечно-сосудистый риск (SCORE) %		Концентрация уровня Лп(а)					
		<10 мг/дл <25 ммоль/л	10–<30 мг/дл 25–<75 ммоль/л	30–<50 мг/дл 75–<125 ммоль/л	50–<75 мг/дл 125–<188 ммоль/л	75–<100 мг/дл 188–<250 ммоль/л	≥100 мг/дл ≥250 ммоль/л
Первичная профилактика	<1 Низкий риск	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни, рассмотреть назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии
	≥1–<5 Умеренный риск	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни, рассмотреть назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни, рассмотреть назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии
	≥5–<10 Высокий риск	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни, рассмотреть назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии
	≥10 Очень высокий риск	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни, рассмотреть назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии
Вторичная профилактика	Очень высокий риск	Модификация образа жизни, рассмотреть назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии	Модификация образа жизни. Назначение медикаментозной терапии

Гиполипидемическая терапия у пациентов после развившегося мышечного синдрома

Шапошник И.И.

В настоящее время различают следующие статин-ассоциированные мышечные симптомы (САСМС-SAMS) [21]:

- миалгия (5-25% случаев по данным наблюдательных исследований) – необъяснимый мышечный дискомфорт, часто описываемый как «гриппоподобные» симптомы, при нормальном уровне креатинфосфокиназы (КФК);
- миопатия (1 на 1000 случаев) – мышечная слабость, не связанная с болью, и не обязательно сопровождающаяся повышением КФК;
- миозит – воспаление мышц по результатам биопсии скелетных мышц и/или результатам магнитно-резонансной томографии;
- мионекроз – повышение уровня КФК: лёгкое – ≥ 3 от исходного уровня или верхней границы нормы (ВГН); умеренное – ≥ 10 от исходного

уровня или ВГН; тяжёлое – ≥ 50 от исходного уровня или ВГН;

- рабдомиолиз (1 на 10 000 случаев) – мионекроз с миоглобулинурией или острым почечным повреждением.

Предложена шкала вероятности наличия САСМС – NLA Statin Myalgia Clinical Index (NLA-SMCI), где каждый из симптомов оценивается в баллах [21]. Она представлена в таблице 2.

При наборе 9–11 баллов имеется высокая вероятность наличия САСМС, при 7-8 баллах возможна САСМС, если менее 7 баллов – маловероятно её развитие.

Выделяют факторы риска, предрасполагающие к развитию САСМС [22]: возраст более 80 лет, женский пол, низкий индекс массы тела, значительная физическая активность, чрезмерное потребление

Таблица 2. Шкала вероятности наличия САСМС

Симптомы	Баллы
Локализация и характер	
Симметричная боль в сгибателях бедра	3
Симметричная боль в икрах	2
Симметричная боль в проксимальных отделах рук	2
Асимметричная, неспецифическая или приступообразная боль	1
Время возникновения (от начала приема статинов)	
Менее 4 недель	3
4-12 недель	2
Более 12 недель	1
Эффект от отмены статина	
Улучшение после отмены (в течение <2 недель)	2
Улучшение после отмены (в течение 2-4 недель)	1
Нет улучшения после отмены (>4 недель)	0
Эффект от возобновления приема статина	
Симптомы возобновляются в течение <4 недель	3
Симптомы возобновляются в течение 4-12 недель	1
Симптомы возобновляются более чем через 12 недель или не возникают	0
Вероятность статин-ассоциированных мышечных симптомов	
Вероятно	9-11
Возможно	7-8
Маловероятно	<7

грейпфрута, клюквенного сока, злоупотребление алкоголем или наркотиками. Следует также иметь в виду, что боли в мышцах, суставах, сухожилиях и повышение уровня КФК наблюдаются при воспалительных, эндокринных заболеваниях (сахарный диабет, гипотиреоз), нервно-мышечных болезнях, при нарушении функций почек, печени, обструкции желчевыводящих путей, тяжёлых травмах, хирургических вмешательствах, ВИЧ-инфекции [23]. Необходимо также исключить миотоксическое действие других принимаемых пациентами препаратов и возможные нежелательные их взаимодействия со статинами [22, 24].

В 2019 году в совместных Рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS 2019) по коррекции дислипидемий представлен алгоритм действий при развитии мышечного синдрома и бессимптомном повышении КФК (рис. 1) [18].

В клинических рекомендациях «Нарушения липидного обмена» Российского кардиологического общества (РКО) при участии Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) и целого ряда других медицинских сообществ, одобренных Научно-практическим советом при

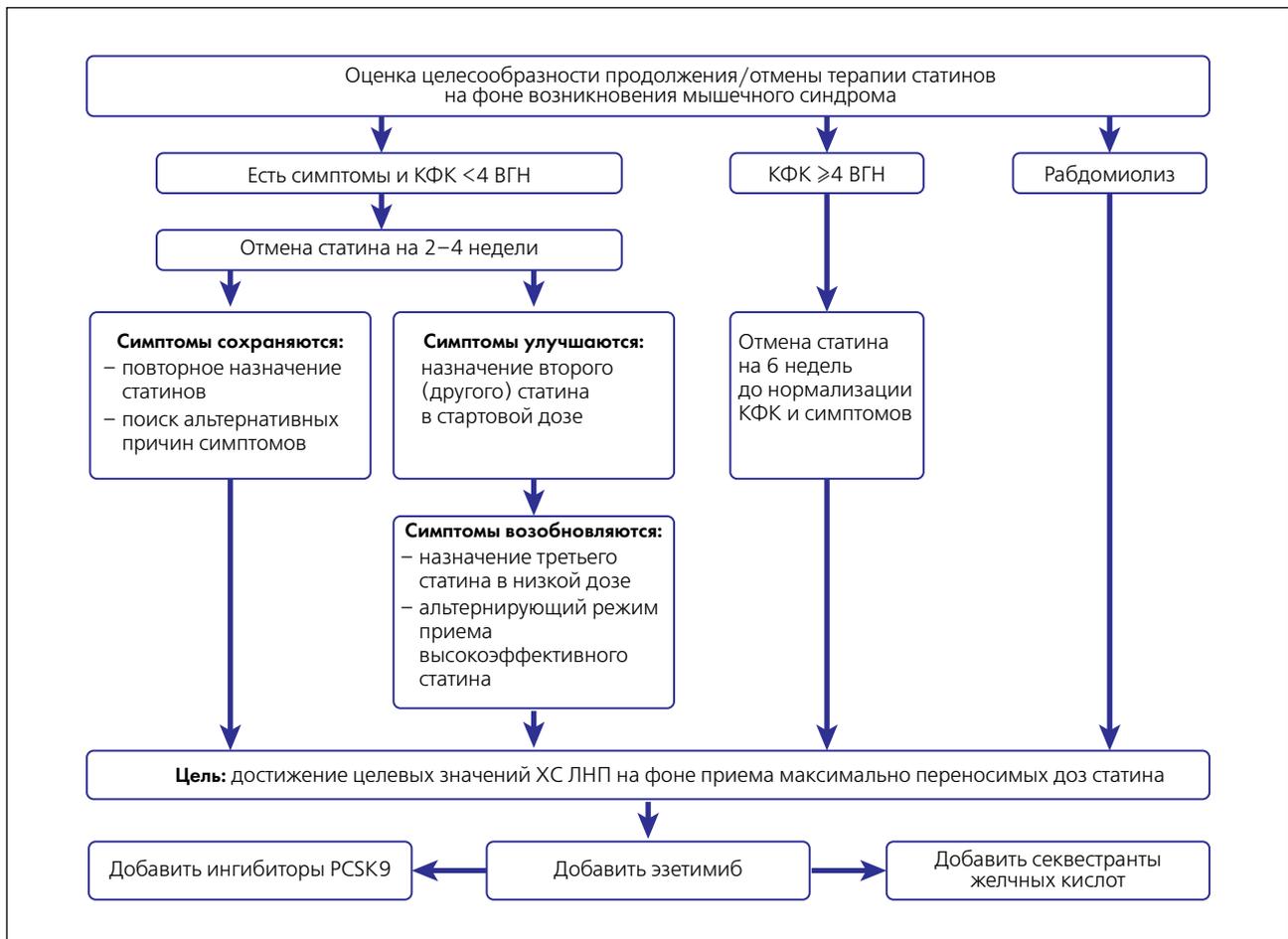
Минздраве России, представлен мониторинг КФК при лечении статинами [8]. Основные его положения следующие:

- до начала лечения статинами следует определить величину КФК крови и при повышении исходного уровня более 4 норм (N) гиполипидемическую терапию не начинать;
- мониторинг на фоне гиполипидемической терапии не рекомендован. Он выполняется при появлении миалгии или мышечной слабости.

Повышение КФК <4N:

- при отсутствии симптомов миопатии приём статина продолжить;
- если симптомы миопатии появляются, необходимо отменить приём статина и провести повторную оценку симптомов и КФК через 6 недель после отмены;
- после исчезновения симптомов и нормализации КФК возобновить назначение статина в меньшей дозе с режимом приёма через день или 2 раза в неделю;
- возможна комбинированная гиполипидемическая терапия.

Рисунок 1. Алгоритм действий при развитии мышечного синдрома и бессимптомном повышении КФК [18]



Повышение КФК $\leq 4N$:

- оценить показания для назначения статинов.

Повышение КФК $> 10N$:

- отмена статина, контроль функции почек, мониторинг КФК каждые 2 недели.

Повышение КФК $< 10N$, симптомы миопатии отсутствуют:

- продолжить терапию статинами;
- мониторинг КФК осуществлять каждые 2-6 недель.

Повышение $< 10N$, симптомы миопатии присутствуют:

- отмена статина, мониторинг уровня КФК до его нормализации;
- после нормализации уровня КФК рестарт терапии статином в меньшей дозе;
- исключение других причин повышения КФК (физическая нагрузка);
- если уровень КФК сохраняется высоким при мониторинге – подтверждение развития миопатии.

Гиперлипидемия у пожилых

Орлова Я.А.

Старение является одним из основных факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний, однако возраст не делает человека подверженным высокому риску автоматически [25]. В пожилом и старческом возрасте увеличивается распространенность большинства факторов сердечно-сосудистого риска, в том числе и гиперлипидемии [26]. Гиполипидемическая терапия у пожилых людей с известными ССЗ в настоящее время считается необходимой, в то время как ее польза в первичной профилактике менее очевидна [27, 28]. Метаанализ 8 исследований по первичной профилактике у людей ≥ 65 лет с высоким сердечно-сосудистым риском выявил значительное снижение риска инфаркта миокарда (на 39,4%) и инсульта (на 23,8%) при приеме статинов по сравнению с плацебо [29]. Количество исследований гиполипидемической терапии в первичной профилактике у людей старше 75 лет ограничено, кроме того, трудно экстраполировать данные, полученные в более молодых возрастных группах, на эту категорию больных [27, 29, 30]. Метаанализ 28 исследований статинов выявил, что при снижении ЛНП на 1,0 ммоль/л риск ССО у пациентов старше 75 лет снижался на 13%, однако только 8% участников были в этой возрастной группе [27].

С одной стороны, возраст не может являться препятствием для старта терапии, направленной на контроль факторов риска. С другой, при планировании профилактических стратегий необходимо учитывать, что цель вмешательств у пожилых людей состоит не только в снижении заболеваемости и смертности, но и, что более важно, в поддержании функционального статуса и качества жизни.

Пожилые люди имеют наиболее высокий риск развития ССЗ, что увеличивает потенциальную пользу статинов, но они и более подвержены старческой астении, саркопении, у них чаще встречаются коморбидные состояния, что в целом увеличивает риск побочных эффектов лекарственной терапии. Кроме того, нежелательные явления терапии статинами могут развиваться в довольно

короткое время, а чтобы она принесла пользу, требуется по крайней мере 2–2,5 года. Это делает ожидаемую продолжительность жизни очень важным обстоятельством при принятии решения о назначении статинов пожилым в целях первичной профилактики [31, 32]. Ожидаемая продолжительность жизни пожилых людей в РФ приведена в таблице 3. Дополнительно приведен расчет ожидаемой продолжительности жизни с учетом снижения, связанного с ограничением мобильности или наличием дефицитов базовой функциональной активности [33–35].

В настоящее время проводятся два исследования (STAREE и PREVENTABLE), результаты которых, как предполагается, представят доказательства эффективности и безопасности статинов в первичной профилактике у пациентов ≥ 70 –75 лет [36, 37]. Руководство ESC 2021 г. по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике содержит рекомендацию класса IIb (может быть рассмотрена) о начале приема статинов для первичной профилактики у пожилых людей в возрасте ≥ 70 лет при высоком 10-летнем риске сердечно-сосудистых заболеваний при оценке с помощью SCORE2-OP [38, 39]. Российские эксперты в 2023 году в Клинических рекомендациях по нарушениям липидного обмена выразили больше уверенности в необходимости гиполипидемической терапии для пожилых. Рекомендация назначения статинов пациентам старше 75 лет высокого и очень высокого риска для первичной профилактики является сильной (УУР 1, УДД 1), что предполагает практически обязательное назначение статинотерапии этой категории пациентов [8]. Для пожилых пациентов оговаривается старт с более низких доз с последующим титрованием до целевых уровней ЛНП. При наличии очень высокого и экстремального риска и необходимости достижения более низкого уровня ЛНП предусмотрена возможность назначения комбинированной терапии статина и эзетимиба [8].

В заключение необходимо сказать, что российские эксперты в области кардиологии и гериатрии сходятся во мнении [35], что решение об использовании статинотерапии для первичной профилактики у пожилых людей должно приниматься

индивидуально, исходя из абсолютного сердечно-сосудистого риска, наличия старческой астении, ожидаемой продолжительности жизни, сопутствующих заболеваний и предпочтений пациента.

Таблица 3. Ожидаемая продолжительность жизни мужчин и женщин старше 75 лет в Российской Федерации в 2018 г., по данным Росстата

Возраст, годы	Мужчины	Мужчины с наличием хотя бы одного дефицита базовой функциональной активности*	Женщины	Женщины с наличием хотя бы одного дефицита базовой функциональной активности*
75	9,05	4,05	10,95	5,95
80	7,15	2,15	7,97	2,97
85	5,67	0,67	5,62	0,62
90	4,75	0	4,01	0
95	4,22	0	3,14	0

* Базовая функциональная активность: самостоятельное питание, купание, одевание, передвижение, пользование туалетом, контроль выделительной системы.

Гиполипидемическая терапия и болезни печени

Козиолова Н.А.

Известно, что гиполипидемическая терапия такими препаратами, как статины, фибраты, может вызывать лекарственные поражения печени.

При применении статинов бессимптомное увеличение трансаминаз более чем в 3 раза выше верхней границы нормальных значений (ВГН), подтвержденное повторным измерением, регистрируется в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) у $\approx 1\%$ пациентов [40]. Риск тяжелой гепатотоксичности при использовании статинов составляет $\approx 0,001\%$ [41].

Повышение только трансаминаз на фоне приема статинов определяется как трансаминит и отражает высвобождение ферментов из гепатоцитов при повышенной проницаемости клеточных мембран [42]. Это явление не имеет конкретного отношения к нарушениям функций печени или гепатоцеллюлярному повреждению.

Для выявления гепатотоксичности потребуется не только определение увеличения трансаминаз, но и демонстрация изменений, связанных со снижением концентрации альбумина, увеличением протромбинового времени или прямого билирубина в крови [43, 44].

Согласно анализу централизованной глобальной базы данных (LiverTox), собирающей все случаи поражения печени лекарственными препаратами

и биологически активными добавками, аторвастатин и симвастатин отнесены к препаратам категории А, обладающим очень высокой вероятностью поражения печени, а розувастатин и питавастатин – к препаратам категории В – высокой вероятности поражения печени [45]. Есть предположение, что идиосинкразическое лекарственное повреждение печени, вызванное препаратами, связано с различными печеночными путями их метаболизма. Так в метаанализе 73 РКИ, в который был включен 123051 больной, аторвастатин, который метаболизируется через CYP3A4, увеличивал ОР повышения трансаминаз в 2,66 раза, а розувастатин, метаболизирующийся через CYP2C9 лишь на 10% – только на 35% [46].

Тем не менее в последнее десятилетие были получены убедительные данные о гепатопротекторном действии статинов как у лиц без заболеваний печени, так и у больных с печеночной патологией.

Так, в наблюдательном исследовании, в котором участвовали более 1,7 миллиона человек, у лиц без патологии печени при приеме статинов относительный риск (ОР) развития заболеваний печени был на 15% (95% ДИ: 0,78–0,92; $p < 0,001$) ниже, чем у пациентов, не принимающих статины [47]. Кроме того, применение статинов было связано со снижением ОР смерти, обусловленного с заболеваниями

печени, на 28% (95% ДИ: 0,59–0,88; $p = 0,001$) и ОР развития гепатоцеллюлярной карциномы на 42% (95% ДИ: 0,35–0,96; $p = 0,04$). Гепатопротекторное действие зависело от длительности приема и дозы статинов: чем больше экспозиция и доза, тем лучше эффект.

Метаанализ 21 РКИ показал, что лечение статинами дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в течение 26 недель улучшает липидный профиль без увеличения АЛТ, АСТ, общего билирубина или щелочной фосфатазы в конце периода лечения [48].

Метаанализ 13 наблюдательных исследований с включением более полумиллиона больных продемонстрировал, что статины снижают ОР развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническим вирусным гепатитом В на 48%, у больных хроническим вирусным гепатитом С – на 42% [49].

В метаанализе 3 РКИ и 10 наблюдательных исследований в течение 7 лет лечения статины у больных с алкогольным поражением печени обеспечили снижение общей смертности на 16% (95% ДИ: 0,75–0,94), печень-ассоциированной смертности – на 34% (95% ДИ: 0,56–0,77), печень-ассоциированных осложнений – на 11% (95% ДИ: 0,81–0,97) [50].

Статины в течение 3 лет использования привели к улучшению выживаемости больных после трансплантации печени, как было показано в наблюдательном исследовании с включением 998 пациентов [51].

Одним из механизмов гепатопротекторного действия статинов является их плеiotропный интегральный эффект подавления неспецифического воспаления [52].

Также статины подавляют экспрессию и активность рокиназ (ROCKs), которые представляют собой ферментные соединения – протеин/серин/треонинкиназы [53].

Ингибитор кишечной абсорбции жиров – эзетимиб в комбинации со статинами также

демонстрирует гепатопротекторное действие у больных НАЖБП за счет уменьшения процента жира в печени в сравнении с монотерапией статинами, как было показано в РКИ через 24 недели лечения с использованием магнитно-резонансной томографии [54]. Механизмы гепатопротекторного эффекта эзетимиба представлены в обзоре. Tzanaki I. et al. [55].

Хроническая терапия фибратами связана с легким повышением уровня трансферазы в сыворотке крови и с редкими случаями острого повреждения печени, которое может быть тяжелым и перерасти в хронический гепатит с прогрессирующим фиброзом и циррозом печени [56].

Последние метаанализы подтвердили наличие гепатопротекторного эффекта при использовании омега-3-ПНЖК. В метаанализе, включающем 8 выполненных ранее метаанализов с участием 6561 обследуемого, было определено благоприятное влияние омега-3-ПНЖК на снижение АЛТ, АСТ, γ -глутамилтранспептидазы в крови и жира в печени у больных НАЖБП [57].

Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) проявляют очень низкую частоту побочных эффектов. В метаанализе 39 РКИ, включающих 66 478 пациентов, использование ингибиторов PCSK9 не было связано с повышенным риском нейрокогнитивных побочных эффектов ($p = 0,91$), повышения ферментов печени ($p = 0,34$), рабдомиолиза ($p = 0,58$) или нового сахарного диабета ($p = 0,97$) [58].

Тем не менее имеются данные экспериментального исследования, в котором ингибиторы PCSK9, увеличивая поглощение липопротеидов низкой плотности печенью, усиливают воздействие холестерина на печень, что может привести к более высокому риску стеатогепатита и канцерогенеза [59].

Малые интерферирующие РНК ни в одном из РКИ не продемонстрировали побочные эффекты, связанные с повреждением печени [60].

Гиполипидемическая терапия и онкологические заболевания

Тарловская Е.И.

В настоящее время известно, что существует тесная связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и онкологической патологией. Анализ более 7 миллионов онкологических пациентов, проведенный в 2020 году, показал, что смертность у них, связанная с ССЗ, в 2,24 раза выше, чем в общей популяции [61].

В исследовании Wang Z. et al. показано, что у женщин, переживших рак молочной железы, в 2,4 раза больше риск развития атеросклероза, чем у женщин без рака. Атеросклеротические

ССЗ обычно являются отсроченным эффектом, и заболевание возникает примерно через 7 лет после завершения лечения рака молочной железы [62]. Значительную роль в возникновении и прогрессировании атеросклеротических ССЗ у онкологических пациентов играют нарушения липидного обмена, возникающие при раке [63], и под влиянием препаратов для химиотерапии [62, 64].

Например, антрациклины способствуют снижению уровня ХС ЛВП и повышению уровня общего холестерина (ХС) и ХС ЛНП, паклитаксел

способствует повышению уровней аполипопротеида В и ХС ЛНП [65]. Дислипидемия (ДЛП) не только способствует повышению риска ССЗ, но и негативно влияет на течение онкологического заболевания. Так, исследование Dong S et al. показало, что высокие уровни триглицеридов (ТГ) как исходно, так и через 1 год после операции повышают риск рецидива, тогда как высокие уровни ЛВП служат защитным метаболическим маркером и связаны с более благоприятными исходами заболевания [64]. Таким образом, гиполипидемическая терапия может быть необходимой пациентам с онкологическими заболеваниями для коррекции возникшей и/или прогрессирующей ДЛП.

С другой стороны, многие исследования свидетельствуют, что гиполипидемическая терапия снижает заболеваемость раком, риск рецидивов и смертность онкологических пациентов. Это прежде всего касается статинов [66-68], однако есть исследования, касающиеся фибратов [69], комбинированной терапии статинами с эзетимибом или фибратами [70], а также эволокумаба [71].

Интересным является тот факт, что доклинические исследования показали, что статины оказывают терапевтический эффект при онкологических заболеваниях за счет усиления эффекта химиотерапевтических препаратов [72].

Кроме того, известно, что статины снижают риск кардиотоксичности химиотерапии. Например,

в метаанализе 7 исследований (среди которых 2 РКИ, 5 – наблюдательных) Kim J et al. [73] показано, что применение статинов может предупреждать снижение фракции выброса левого желудочка и частоту кардиомиопатии при кардиотоксической химиотерапии. В связи с этим статины включены в рекомендации Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии в качестве средств для первичной профилактики кардиотоксичности химиотерапии у пациентов с высоким и очень высоким риском кардиотоксичности [74].

Таким образом, онкологические заболевания способствуют возникновению и/или прогрессированию атеросклеротических ССЗ у пациентов, выживших после рака. Многие препараты для химиотерапии также способны вызывать развитие ДЛП, что может негативно влиять на течение и прогноз онкологического заболевания. Препараты для гиполипидемической терапии и прежде всего статины, возможно, снижают риск заболеваемости, рецидивов и смертности при онкологических заболеваниях, а также риск кардиотоксичности химиотерапии. Статины рекомендованы как препараты для первичной профилактики кардиотоксичности химиотерапии у пациентов с онкологическими заболеваниями и высоким или очень высоким риском кардиотоксичности.

Гиполипидемическая терапия при хронической обструктивной болезни легких

Григорьева Н.Ю.

Персистирующее системное воспаление (а не только локальное воспаление в бронхах), свойственное больным хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), вносит существенный вклад в развитие атеросклероза у указанной категории больных [75, 76]. Так, у больных ХОБЛ увеличен риск острых коронарных событий, особенно во время обострений [75, 76, 77] из-за хронического системного воспаления, которое приводит к ускорению роста атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и их нестабильности.

Существует крупномасштабное исследование ассоциации генома больных ХОБЛ с такими признаками, как частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень артериального давления (АД), ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт. Понимание генетического совпадения между ХОБЛ и ССЗ важно для профилактики заболеваний, своевременной диагностики и лечения обоих заболеваний. Выявленные генетические полиморфизмы могут служить общими мишенями для лекарств как при ХОБЛ, так и при ССЗ [78]. Таким образом,

в недалеком будущем могут быть раскрыты возможности гиполипидемической терапии у больных ХОБЛ по лечению и профилактике не только сопутствующих ССЗ, но и самой ХОБЛ.

В настоящее время имеются доказательства того, что статины способны оказывать положительное влияние не только на развитие ССЗ, но и на течение самой ХОБЛ [76] путем ингибирования ключевых воспалительных и ремоделирующих эффектов при ХОБЛ [79, 80], в связи с чем реализуется ряд важных клинических проявлений, таких как замедление скорости снижения показателя ОФВ1, достоверное снижение С-реактивного белка (СРБ), снижение общей смертности, снижение смертности от ХОБЛ, уменьшение количества обострений, уменьшение случаев госпитализации по причине ХОБЛ, повышение толерантности к физической нагрузке [79-81]. Снижение ОФВ1 является независимым маркером ССЗ, которые, в свою очередь, являются основной причиной смерти у пациентов с ХОБЛ [81]. Следовательно, терапию статинами можно инициировать у пациентов ХОБЛ даже без

ССЗ с целью их первичной профилактики. Однако этот факт требует дальнейшего изучения, так как имеются противоречивые данные о пользе статинов у больных ХОБЛ без ССЗ. Так, в Копенгагенском исследовании, длившимся 3 года, было показано уменьшение СРБ и обострений у больных ХОБЛ, однако в подгруппе с наиболее тяжелой ХОБЛ и без сердечно-сосудистой сопутствующей патологии не выявлено корреляционной зависимости между использованием статинов и обострениями ХОБЛ [82]. Очевидно, необходимы дальнейшие исследования для проверки потенциальных преимуществ статинов у пациентов с ХОБЛ, особенно на этапе еще не развившихся сопутствующих ССЗ.

Существуют доказательства, что использование статинов у больных ХОБЛ с легочной гипертензией (ЛГ) позволяет снизить не только риск смертности,

уровень СРБ, но и степень выраженности ЛГ, но при наличии сопутствующих ССЗ [83]. При ХОБЛ и ЛГ без ССЗ использование статинов лишь снижает систолическое давление в легочной артерии, не влияя на смертность [84].

Лучшая выживаемость при 3-летнем наблюдении при использовании статинов была показана у пациентов ХОБЛ старческого возраста (более 80 лет), перенесших острое обострение и госпитализированных по причине ХОБЛ [85].

Таким образом, в настоящее время существуют убедительные данные о пользе использования статинов у больных ХОБЛ и ССЗ. Возможность их назначения у больных ХОБЛ без ССЗ видится перспективной, но требует дальнейших исследований.

Лекарственное взаимодействие и гиполипидемическая терапия

Чесникова А.И.

Наибольшую проблему в клинической практике представляет фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств (ЛС), которое сопровождается изменением концентрации ЛС в результате метаболизма при участии системы цитохромов Р450, системы Р-гликопротеина или непосредственного конфликта механизмов действия препаратов.

В ряде исследований продемонстрировано, что при приеме статинов, которые метаболизируются цитохромом 3А4 (аторвастатин, симвастатин, ловастатин), одновременно с препаратами-ингибиторами этой изоферментной системы (амиодарон, кларитромицин, эритромицин, дилтиазем, верапамил, нитрендипин, нифедипин, ингибиторы ВИЧ-протеаз, флюконазол, циметидин, кортикостероиды, циклоспорин А и многие другие) повышается концентрация этих статинов, а следовательно, повышается риск нежелательных побочных явлений [86-88].

Минимизировать риск лекарственного взаимодействия можно при применении розувастатина (около 10% метаболизируется СYP2С9); питавастатина (минимально метаболизируется цитохромом Р450, лекарственные взаимодействия маловероятны); правастатина (минимально метаболизируется СYP3А4, серьезные лекарственные взаимодействия маловероятны) [89-91].

В последнее время активно обсуждается проблема лекарственного взаимодействия статинов с противовирусными препаратами. В 3 открытых клинических исследованиях представлена оценка лекарственных взаимодействий противовирусных препаратов гразопревира

и элбасвира с питавастатином, розувастатином, правастатином и аторвастатином. Установлено, что статины не оказывали существенного влияния на фармакокинетику гразопревира и элбасвира. Одновременное применение элбасвира/гразопревира не приводило к клинически значимым изменениям концентрации питавастатина или правастатина. Однако прием элбасвира/гразопревира сопровождался увеличением концентрации розувастатина (на 126%) и аторвастатина (на 94%), вероятно, через ингибирование белка устойчивости к раку молочной железы, следовательно, при необходимости применения элбасвира/гразопревира дозу розувастатина и аторвастатина следует уменьшить [92].

При приеме аторвастатина и симвастатина с препаратами-индукторами СYP3А4 (дексаметазон, фенobarбитал, рифампицин, лансопризол, циклофосфамид и другие) происходит ускорение метаболизма, что приводит к снижению концентрации статинов и низкой их эффективности [89].

Заслуживают внимания исследования последних лет, в которых показано, что статины могут увеличивать клеточную концентрацию противоопухолевых препаратов и тем самым усиливать их цитотоксическое действие на раковые клетки. Причем отмечено, что гидрофильные статины (правастатин, розувастатин) в меньшей степени оказывают влияние на противоопухолевые препараты, чем липофильные статины (аторвастатин). Однако вопрос требует дальнейшего изучения [93].

При назначении эзетимиба пациентам, получающим циклоспорин, необходимо соблюдать

осторожность в связи с увеличением экспозиции как эзетимиба, так и циклоспорина. При назначении эзетимиба пациентам, находящимся на терапии варфарином, необходим мониторинг МНО (возможно увеличение) [8].

Как известно, фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повысить риск кровотечений, что связано с вытеснением антикоагулянта из мест связывания с белками плазмы крови. В начале лечения фенофибратом рекомендуется снизить дозу антикоагулянтов с последующим подбором дозы под контролем МНО. Описано несколько тяжелых случаев обратимого нарушения функции почек при одновременном лечении фенофибратом и циклоспорином, поэтому необходим контроль функции почек у таких пациентов [8, 94].

О лекарственных взаимодействиях ингибиторов PCSK9 мало известно. Алирокумаб не влияет на изоферменты цитохрома P450

(CYP3A4 и CYP2C9) и белки-транспортёры, такие как Р-гликопротеин и ОАТР (белок транспортёр органических анионов). Изучение лекарственных взаимодействий с эволокумабом не проводилось. Коррекция доз статинов при назначении с эволокумабом не требуется [8].

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

All authors declare no conflict of interest

Список литературы / References

1. Anitchkow N, Chalatou S. Iber die Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. *Zentrabl Aeg Patbol Anat.* 1913;24:1-9.
2. Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia: Identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity associated with overproduction of cholesterol. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1973;70(10):2804-2808. doi: 10.1073/pnas.70.10.2804.
3. Lan NSR, Bajaj A, Watts GF, Cuchel M. Recent advances in the management and implementation of care for familial hypercholesterolaemia. *Pharmacol Res.* 2023;194:106857. doi: 10.1016/j.pbrs.2023.106857.
4. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J.* 2023;44(25):2277-2291. doi: 10.1093/eurheartj/ehad197.
5. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 million Subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2553-2566. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.057.
6. Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, Shalnova SA, Drapkina OM, Boytsov SA, On Behalf of The Fh-Esse-Rf Investigators. The Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF Study. *J Pers Med.* 2021;11(6):464. doi: 10.3390/jpm11060464.
7. Brandts J, Ray KK. Familial Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar 4/4. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(18):1831-1843. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.004.
8. Ezbov MV, Kubarcbuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Anciferov MB, Ansheles AA, et al. Dislipidemia. Guidelines 2023. *Russian cardiological journal.* 2023;28(5):250-297. In Russian. (Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аниселес А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):250-297). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471.
9. Chubykina UD, Ezbov MV, Rozbkova TA, Tamaeva BM, Sokolov AA, Ershova AI, et al. Five-year observation period of patients with homo- and heterozygous familial hypercholesterolemia in the RENAISSANCE registry. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2023;1(50):5-18. In Russian. (Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А., Тамаева Б.М., Соколов А.А., Еришова А.И. и др. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;1(50):5-18). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001.
10. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet.* 2021;398(10312):1713-1725. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01122-3.
11. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolaemia International Clinical Collaborators. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet.* 2022;399(10326):719-728. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02001-8.
12. Ray KK, Ference BA, Süverin T, Blom D, Nicholls SJ, Shiba MH, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. *Glob Heart.* 2022;17(1):75. doi: 10.5334/gh.1154.

13. Musunuru K, Chadwick AC, Mizoguchi T, Garcia SP, DeNizio JE, Reiss CW, et al. *In vivo* CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates. *Nature*. 2021;593(7859):429-434. doi: 10.1038/s41586-021-03534-y.
14. Kenet G, Lutkboff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2010;121:1838-1847. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673.
15. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein (a) levels, LPA risk genotypes and increased risk of heart failure in the general population. *JACC Heart Fail* 2016;4:78-87. doi: 10.1016/j.jchf.2015.08.006.
16. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, Varbo A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a)-Lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) May Be Needed to Reduce Cardiovascular Disease 20% in Secondary Prevention: A Population-Based Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(1):255-266. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312951.
17. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res*. 2016;57:1953-1975. doi: 10.1194/jlr.R071233.
18. 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. *Eur Heart J*. 2020;41:111-188.
19. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3925-3946. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361.
20. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP. Lipoprotein (a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation*. 2019;139(12):1483-1492. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.
21. 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 National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2023;17(1):19-39. doi: 10.1016/j.jacl.2022.09.001.
22. Stock J. Statin-associated muscle symptoms EAS Consensus Panel paper focuses on this neglected patient group. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):346-350. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.049.
23. Penson PE, Bruckert E, Marais D, Reiner J, Pirro M, Sabekkar A, et al. International Lipid Expert Panel (ILEP). Step-by-step diagnosis and management of the nocebo/druceno effect in statin-associated muscle symptoms patients: a position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(3):1596-1622. doi: 10.1002/jcsm.12960.
24. Bannay A, Bories M, Le Corre P, Riou C, Lemordant P, Van Hille P, et al. Leveraging National Claims and Hospital Big Data: Cohort Study on a Statin-Drug Interaction Use Case. *JMIR Med Inform*. 2021;9(12):e29286. doi: 10.2196/29286.
25. Stam-Slob MC, Visseren FL, Wouter Jukema J, van der Graaf Y, Poulter NR, Gupta A, et al. Personalized absolute benefit of statin treatment for primary or secondary prevention of vascular disease in individual elderly patients. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(1):58-68. doi: 10.1007/s00392-016-1023-8.
26. Rosada A, Kassner U, Weidemann F, Kunig M, Buchmann N, Steinbagen-Thiessen E, et al. Hyperlipidemias in elderly patients: results from the Berlin Aging Study II (BASEII), a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):92. doi: 10.1186/s12944-020-01277-9.
27. Fulcher J, Mihalova B, O'Connell R, Emberson J, Blackwell L, Reit C et al. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomized controlled trials. *Lancet*. 2019;393(10170):407-415. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
28. Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP, Sever P, Keech A, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10263):1637-1643. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32332-1.
29. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(22):2090-2099. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.069. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(11):1122.
30. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623-1630. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11600-x.
31. Yourman LC, Cenzer IS, Boscardin WJ, Nguyen BT, Smith AK, Schonberg MA, et al. Evaluation of Time to Benefit of Statins for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Adults Aged 50 to 75 Years: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2021;181(2):179-185. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6084.
32. Holmes HM, Min LC, Yee M, Varadhan R, Basran J, Dale W, et al. Rationalizing prescribing for older patients with multimorbidity: considering time to benefit. *Drugs Aging*. 2013;30(9):655-666. doi: 10.1007/s40266-013-0095-7.
33. Federal state statistics service. Life expectancy in Russian Federation. Av. at: <https://rosinfostat.ru/prodolzhitelnost-zhizni/#i-6>. 2019. In Russian. (Федеральная служба государственной статистики. Ожидаемая продолжительность жизни в Российской Федерации. Доступно на: <https://rosinfostat.ru/prodolzhitelnost-zhizni/#i-6>. 2019).
34. Keeler E, Guralnik JM, Tian H, Wallace RB, Reuben DB. The Impact of Functional Status on Life Expectancy in Older Persons. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2010;65(7):727-733. doi: 10.1093/geron/65(7):727-733.

35. Kotovskaya YV, Tkacheva ON, Sergienko IV. Lipid-Lowering Therapy for Primary Cardiovascular Prevention in Older Adults. Consensus Statement of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, National Society on Atherosclerosis, Russian Society of Cardiology, Association of Clinical Pharmacologists. *Kardiologiya*. 2020;60(6):119-132. In Russian. (Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Сергиенко И.В. Липидснижающая терапия для первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше. Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского кардиологического общества, Ассоциации клинических фармакологов. *Кардиология*. 2020;60(6):119-132. doi: 10.18087/cardio.2020.6.n1037.
36. Zoungas S, Curtis A, Spark S, Wolfe R, McNeil JJ, Beilin L, et al. STAREE investigator group. Statins for extension of disability-free survival and primary prevention of cardiovascular events among older people: protocol for a randomized controlled trial in primary care (STAREE trial). *BMJ Open*. 2023;13(4):e069915. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069915.
37. Joseph J, Pajewski NM, Dolor RJ, Sellers MA, Perdue LH, Peeples SR, et al. PREVENTABLE Trial Research Group. Pragmatic evaluation of events and benefits of lipid lowering in older adults (PREVENTABLE): Trial design and rationale. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(6):1701-1713. doi: 10.1111/jgs.18312.
38. I. de Vries T, Cooney MT, Selmer R, Hageman S, Pennells S, Wood A, et al. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2455-2467. doi: 10.1093/eurheartj/ehab312.
39. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022;43(42):4468.
40. Dujovne CA, Chremos AN, Pool JL, Schnaper H, Bradford RH, Shear CL, et al. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results: IV. Additional perspectives on the tolerability of lovastatin. *Am J Med*. 1991;91(1B):25S-30S. doi: 10.1016/0002-9343(91)90053-z.
41. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, Goldstein LB, et al. American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. 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. Erratum in: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(5):e158.
42. Senior JR. Evolution of the Food and Drug Administration approach to liver safety assessment for new drugs: current status and challenges. *Drug Saf*. 2014;37(Suppl 1):S9-17. doi: 10.1007/s40264-014-0182-7.
43. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*. 2005;172(3):367-379. doi: 10.1503/cmaj.1040752.
44. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA. The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S47-57. doi: 10.1016/j.jacl.2014.02.011.
45. U.S. Food and Drug Administration. 2012: FDA Drug Safety Communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm>. (Accessed 28.07.2024).
46. Villani R, Navarese EP, Cavallone F, Kubica J, Bellanti F, Facciorusso A, et al. Risk of Statin-Induced Hypertransaminasemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3(2):131-140. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.01.003.
47. Vell MS, Loomba R, Krishnan A, Wangenstein KJ, Trebicka J, Creasy KT, et al. Association of Statin Use with Risk of Liver Disease, Hepatocellular Carcinoma, and Liver-Related Mortality. *JAMA Netw Open*. 2023;6(6):e2320222. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.20222.
48. Abdallab M, Brown L, Provenza J, Tariq R, Gowda S, Singal AK. Safety and efficacy of dyslipidemia treatment in NAFLD patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hepatol*. 2022;27(6):100738. doi: 10.1016/j.aohp.2022.100738.
49. Li X, Sheng L, Liu L, Hu Y, Chen Y, Lou L. Statin and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus or hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):98. doi: 10.1186/s12876-020-01222-1.
50. Stokkeland K, Lageborn CT, Ekblom A, Huijjer J, Bottai M, Stel P, et al. Statins and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors are Associated with Reduced Mortality and Morbidity in Chronic Liver Disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;122(1):104-110. doi: 10.1111/bcpt.12844.
51. Becchetti C, Dirchwolf M, Schropp J, Magini G, Müllhaupt B, Immer F, et al. Swiss Transplant Cohort Study. Use of statins after liver transplantation is associated with improved survival: results of a nationwide study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(7):1194-1204. doi: 10.1111/apt.17192.
52. Kandelouei T, Abbasifard M, Imani D, Aslani S, Razi B, Fasibi M, et al. Effect of Statins on Serum level of hs-CRP and CRP in Patients with Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Mediators Inflamm*. 2022;8732360. doi: 10.1155/2022/8732360.
53. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017;120(1):229-243. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537. Erratum in: *Circ Res*. 2018;123(8):e20.
54. Cho Y, Rhee H, Kim YE, Lee M, Lee BW, Kang ES, et al. Ezetimibe combination therapy with statin for non-alcoholic fatty liver disease: an open-label randomized controlled trial (ESSENTIAL study). *BMC Med*. 2022;20(1):93. doi: 10.1186/s12916-022-02288-2.

55. Tzanaki I, Agouridis AP, Kostapanos MS. Is there a role of lipid-lowering therapies in the management of fatty liver disease? *World J Hepatol.* 2022;14(1):119-139. doi: 10.4254/wjhb.v14.i1.119.
56. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Fibrates. 2017 Jan 24. PMID: 31643229.
57. Musazadeh V, Karimi A, Malekabmadi M, Abrabi SS, Dehghan P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2023;50(5):327-334. doi: 10.1111/1440-1681.13750.
58. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, Claessen BE, Camaj A, Kalkman DN, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2019;ebz430. doi: 10.1093/eurheartj/ehz430.
59. Ioannou GN, Lee SP, Linsley PS, Gersuk V, Yeh MM, Chen YY, et al. Pcsk9 Deletion Promotes Murine Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatic Carcinogenesis: Role of Cholesterol. *Hepatol Commun.* 2022;6(4):780-794. doi: 10.1002/hep4.1858.
60. Ebenezer O, Comoglio P, Wong GK, Tuszynski JA. Development of Novel siRNA Therapeutics: A Review with a Focus on Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):4019. doi: 10.3390/ijms24044019.
61. Mubandirange J, Zalcborg JR, van Londen GJ, Warner ET, Carr PR, Haydon A, Orchard SG. Cardiovascular Disease in Adult Cancer Survivors: a Review of Current Evidence, Strategies for Prevention and Management, and Future Directions for Cardio-oncology. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(11):1579-1592. doi: 10.1007/s11912-022-01309-w.
62. Wang Z, Li J. Lipoprotein(a) in patients with breast cancer after chemotherapy: exploring potential strategies for cardioprotection. *Lipids Health Dis.* 2023;22(1):157. doi: 10.1186/s12944-023-01926-9.
63. Li Y, Wu S, Zhao X, Hao S, Li F, Wang Y, et al. Key events in cancer: Dysregulation of SREBPs. *Front Pharmacol.* 2023;14:1130747. doi: 10.3389/fphar.2023.1130747.
64. Dong S, Yu J, Chen X, Shen K. Association of serum lipid levels and clinical outcomes in early breast cancer patients. *Ther Adv Med Oncol.* 2023;15:17588359231177004.
65. Sharma M, Tuaine J, McLaren B, Waters DL, Black K, Jones LM, et al. Chemotherapy Agents Alter Plasma Lipids in Breast Cancer Patients and Show Differential Effects on Lipid Metabolism Genes in Liver Cells. *PLoS One.* 2016;11(1):e0148049. doi: 10.1371/journal.pone.0148049.
66. Heiston EM, Humdley WG. Statins for Cardiac and Vascular Protection During and After Cancer Therapy. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(5):555-561. doi: 10.1007/s11912-022-01212-4.
67. Kbazaaleb S, Sarmini MT, Alomari M, Al Momani L, El Kurdi B, Asfari M, et al. Statin Use Reduces the Risk of Hepatocellular Carcinoma: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(7):e27032. doi: 10.7759/cureus.27032.
68. Jaiswal V, Agrawal V, Ang SP, Saleeb M, Isbak A, Hameed M, et al. Post-diagnostic statin use and its association with cancer recurrence and mortality in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2023;9(8):731-740. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad057.
69. Iakobishvili Z, Hasin T, Klempfner R, Sblomo N, Goldenberg I, Brenner R, et al. Association of Bezafibrate Treatment with Reduced Risk of Cancer in Patients With Coronary Artery Disease. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(7):1171-1179. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.10.026.
70. Han KT, Kim S. Lipid-lowering drug adherence and combination therapy effects on gastrointestinal cancer in patients with dyslipidemia without diabetes: a retrospective cohort study in South Korea. *BMC Cancer.* 2022;22(1):156. doi: 10.1186/s12885-022-09250-8.
71. Mohammadi KA, Brackin T, Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Manvelian G, et al. Effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition on cancer events: A pooled, post hoc, competing risk analysis of alirocumab clinical trials. *Cancer Med.* 2023;12(16):16859-16868. doi: 10.1002/cam4.6310.
72. Lufling LL, Stuer NC, Andreassen BK, Ursin G, Botteri E. Low-dose aspirin, statins, and metformin and survival in patients with breast cancers: a Norwegian population-based cohort study. *Breast Cancer Res.* 2023;25(1):101. doi: 10.1186/s13058-023-01697-2.
73. Kim J, Nishimura Y, Kewcharoen J, Yess J. Statin Use Can Attenuate the Decline in Left Ventricular Ejection Fraction and the Incidence of Cardiomyopathy in Cardiotoxic Chemotherapy Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021;10(16):3731. doi: 10.3390/jcm10163731.
74. Lyon AR, Lypez-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244. Erratum in: *Eur Heart J.* 2023;44(18):1621.
75. Cavaillus A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev.* 2013;22(130):454-475. doi: 10.1183/09059180.00008612.
76. Ambrosino P, Lupoli R, Iervolino S, De Felice A, Pappone N, Storino A, et al. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Intern Emerg Med.* 2017;12(6):877-885. doi: 10.1007/s11739-017-1690-0.

77. Fruchter O, Yigla M, Kramer MR. Lipid profile and statin use: the paradox of survival after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci.* 2015;349(4):338-343. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000435.
78. Zhu Z, Wang X, Li X, Lin Y, Shen S, Liu CL, et al. Genetic overlap of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease-related traits: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *Respir Res.* 2019;20(1):64. doi: 10.1186/s12931-019-1036-8.
79. Gütgez E, van der Palen J, Koeborst-Ter Huurne K, Movig K, van der Valk P, Brusse-Keizer M. Statins and morbidity and mortality in COPD in the COMIC study: a prospective COPD cohort study. *BMJ Open Respir Res.* 2016;3(1):e000142. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000142.
80. Labousse L, Loth DW, Joos GF, Hofman A, Leufkens HG, Brusselle GG, Stricker BH. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26(2):212-217. doi: 10.1016/j.pupt.2012.10.008.
81. Young RP, Hopkins R, Eaton TE. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD. *Eur Respir Rev.* 2009;18(114):222-232. doi: 10.1183/09059180.00005309.
82. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2015;70(1):33-40. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205795.
83. Lu Y, Chang R, Yao J, Xu X, Teng Y, Cheng N. Effectiveness of long-term using statins in COPD - a network meta-analysis. *Respir Res.* 2019;20(1):17. doi: 10.1186/s12931-019-0984-3.
84. Wang G, Shang W, Ren Y, Liu S, Ren X, Wei S, et al. Benefits of statins in chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary hypertension: A meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2019;70:39-42. doi: 10.1016/j.ijim.2019.09.009.
85. Chen YY, Li TC, Li CI, Lin SP, Fu PK. Statins Associated with Better Long-Term Outcomes in Aged Hospitalized Patients with COPD: A Real-World Experience from Pay-for-Performance Program. *J Pers Med.* 2022;12(2):299. doi: 10.3390/jpm12020299.
86. Franco D, Henao Y, Monsalve M, Gutiérrez F, Hincapié J, Amariles P. Interacciones medicamentosas de agentes hipolipemiantes: Aproximación para establecer y valorar su relevancia clínica. Revisión estructurada. *Farm Hosp.* 2013;37(6):539-557. doi: 10.7399/FH.2013.37.6.1077
87. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol.* 2004;94(9):1140-1146. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.07.080.
88. Hougaard Christensen MM, Bruun Haastrup M, Illblenskløger T, Esbech P, Arnspang Pedersen S, Bach Dunvald AC, et al. Interaction potential between clarithromycin and individual statins - A systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020;126(4):307-317. doi: 10.1111/bcpt.13343.
89. Calza L. Long-term use of rosuvastatin: a critical risk benefit appraisal and comparison with other antihyperlipidemics. *Drug Healthc Patient Saf.* 2009;1:25-33. doi: 10.2147/dhps.s4928.
90. Neuwonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(6):565-581. doi: 10.1016/j.clpt.2006.09.003.
91. Neuwonen PJ. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010;11(3):323-332.
92. Caro L, Prueksaritanont T, Fandozzi C, Feng HP, Guo Z, Wolford D, et al. Evaluation of Pharmacokinetic Drug Interactions of the Direct-Acting Antiviral Agents Elbasvir and Grazoprevir with Pitavastatin, Rosuvastatin, Pravastatin, and Atorvastatin in Healthy Adults. *Clin Drug Investig.* 2021;41(2):133-147. doi: 10.1007/s40261-020-00974-8.
93. Ahmadi Y, Karimian R, Panabi Y. Effects of statins on the chemoresistance - The antagonistic drug-drug interactions versus the anti-cancer effects. *Biomed Pharmacother.* 2018;108:1856-1865. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.122.
94. Franssen R, Vergeer M, Stoes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(2):89-94. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00917.x.