

ВСЕ ЛИ ВОЗМОЖНОСТИ СТАТИНОТЕРАПИИ МЫ ИСПОЛЬЗУЕМ?

Ватулин Н.Т., д.мед.н., профессор зав.кафедрой внутренних болезней №3

Канана Н.Н., к.мед.н., доцент кафедры внутренних болезней №3

Моногарова Н.Е., д.мед.н., профессор зав.кафедрой факультетской терапии им.

А.Я.Губергриц

Баешко Г.И., к.мед.н., доцент кафедры педиатрии №3

Приходько Д.П. студентка медицинского факультета, 4 курс, 4 группа

Нерешенные проблемы дислипидемий в РФ: большинство пациентов не достигают целевых значений ХС-ЛНП

Каждый 2-й взрослый в РФ имеет гиперхолестеринемию, каждый 4-й – гипертриглицеридемию, каждый 5-й – гиперлипопротеидемию (а)

Ezhov MV et al, 2021



58%
ОХС >5 ммоль/л

60%
ЛНП >3 ммоль/л

25%
ТГ >1,7 ммоль/л

1,1%
ТГ >5 ммоль/л

21%
Лп(а) >30 мг/дл

14%
Лп(а) >50 мг/дл

Достижение целевых значений ЛНП и частота приема статинов у больных АСССЗ очень высокого риска

DOI: 10.1016/j.ajpc.2024.100921

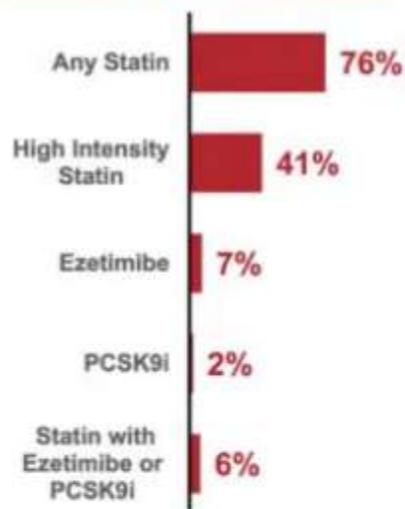
POPULATION: Very-high-risk (VHR) patients with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and type 2 diabetes (DM2)

PRIMARY OUTCOME: Achievement of guideline-based lipid goals (LDL-C <70 mg/dL or receiving PCSK9i monoclonal antibody)

48%

Не достигают целевых значений ЛНП

Гиполипидемическая терапия



Factors Associated with Not Achieving Lipid Goals

Female Sex
HR: 0.64
(95% CI: 0.61-0.66)

Black Race
HR: 0.67
(95% CI: 0.63-0.72)

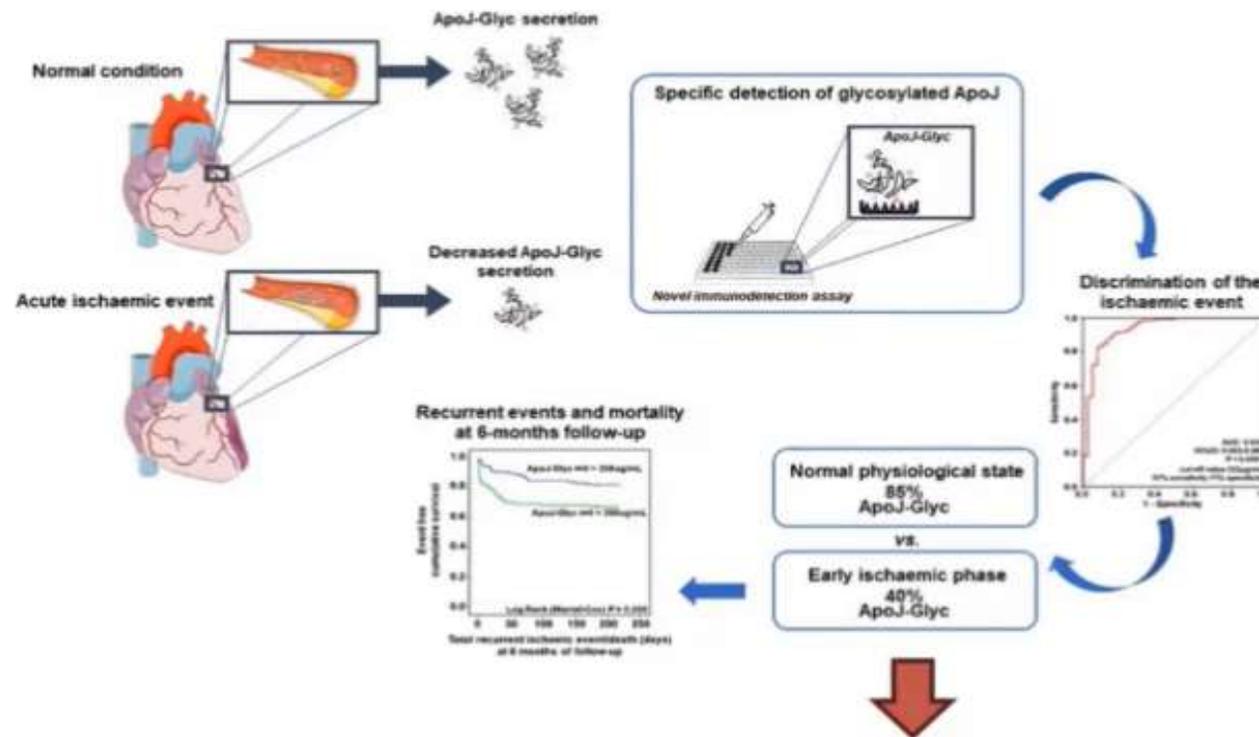
Medicaid Insurance
HR: 0.92
(95% CI: 0.86-0.97)

Conclusions

Almost half of VHR patients with ASCVD and DM2 currently achieve guideline-recommended lipid goals.

Females, Black persons, and those on Medicaid were less likely to achieve lipid goals, suggesting the need for further quality improvement interventions.

Уменьшение гликированных форм аполипопротеина J (ApoJ-Glyc) – цитопротекторного и антиоксидантного белка на ранних стадиях ИМ



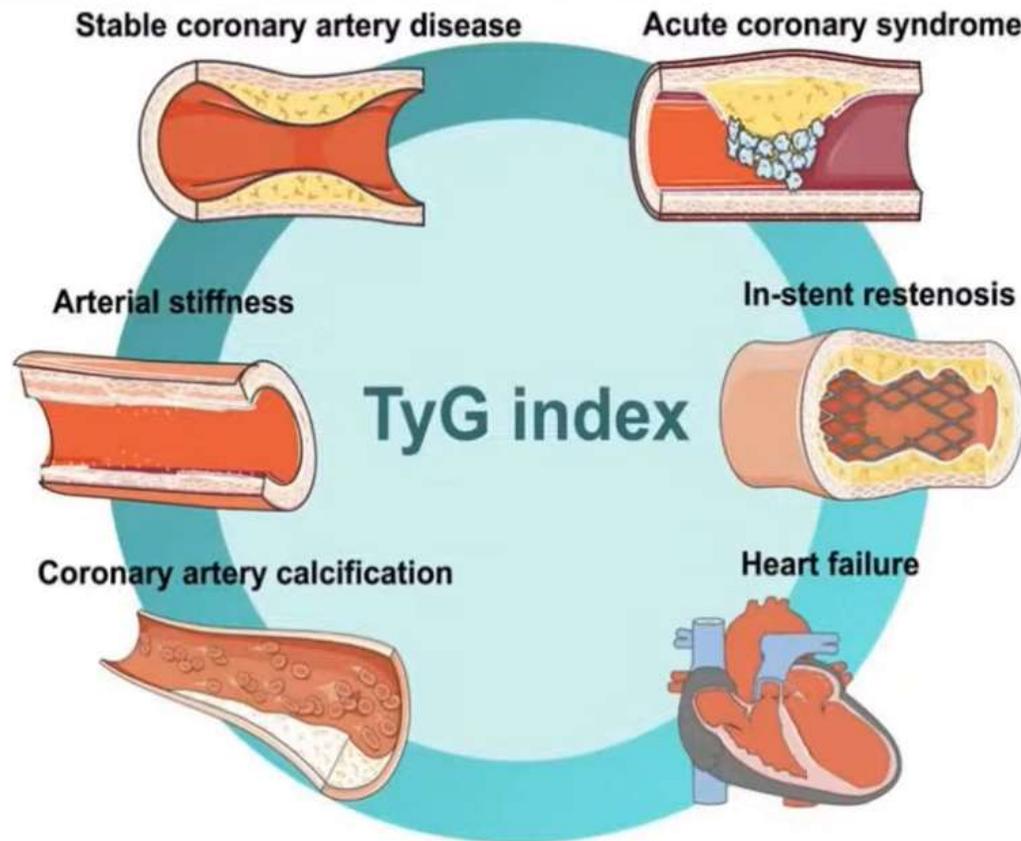
Индекс ТГ/Глюкоза – новый биомаркер кардиоваскулярного риска

[Prev Med Rep.](#) 2022 Oct; 29: 101941

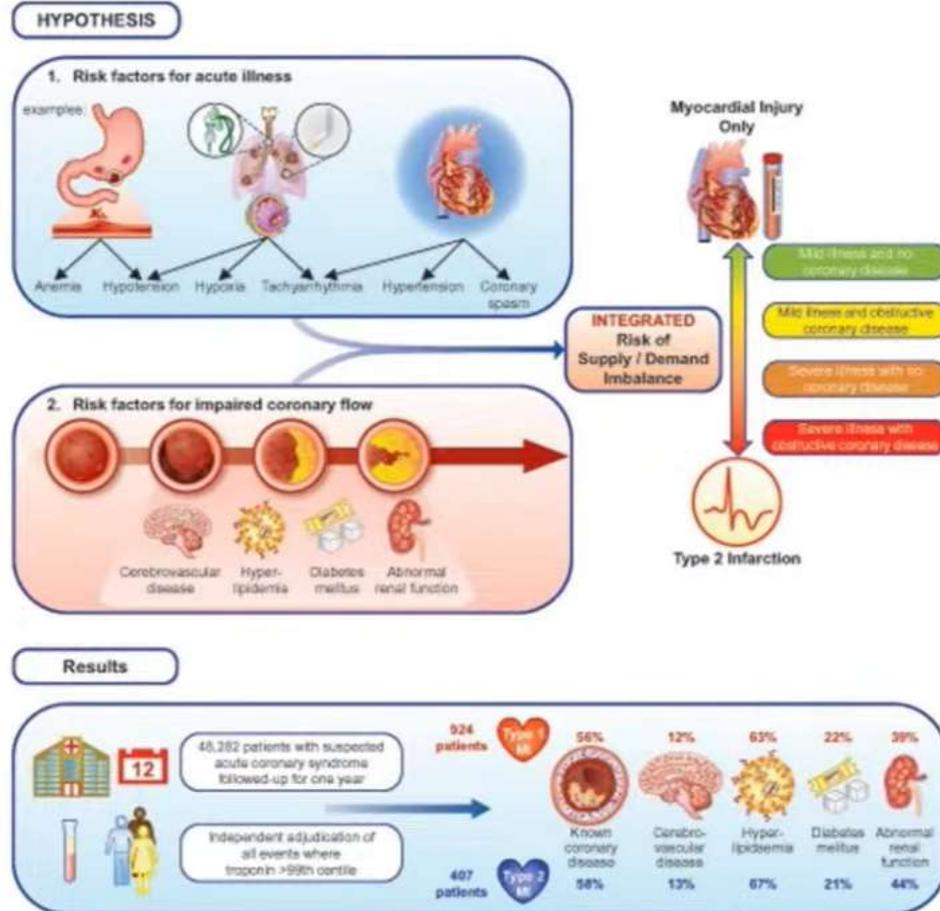
Published online 2022 Aug 24. doi: [10.1016/j.pmedr.2022.101941](https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2022.101941)



From: [Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations](#)



Высокая частота ГЛП при инфаркте миокарда не только 1, но и 2 типа



Лipoproteины (a) – предиктор АСССЗ, аортального стеноза, смертности

Лп (a) – макромолекулярный комплекс ЛНП и аполипопротеина, генетически детерминированный на 90%

В 6 раз атерогеннее ЛНП

Маркер риска раннего атеросклероза и АСССЗ, аортального стеноза, ССС, общей смертности

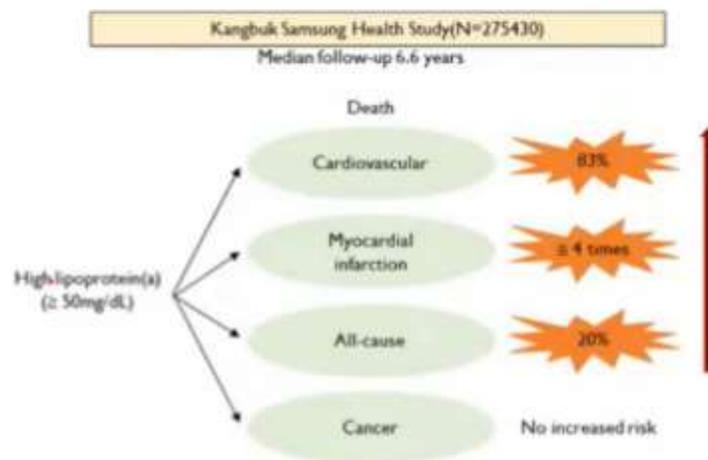
Провоспалительные

Проатерогенные

Протромботические свойства

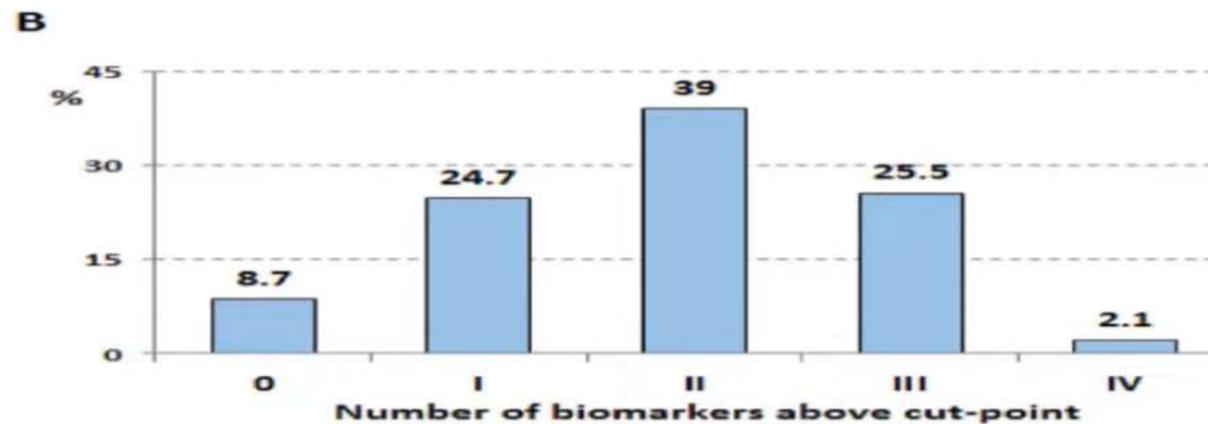
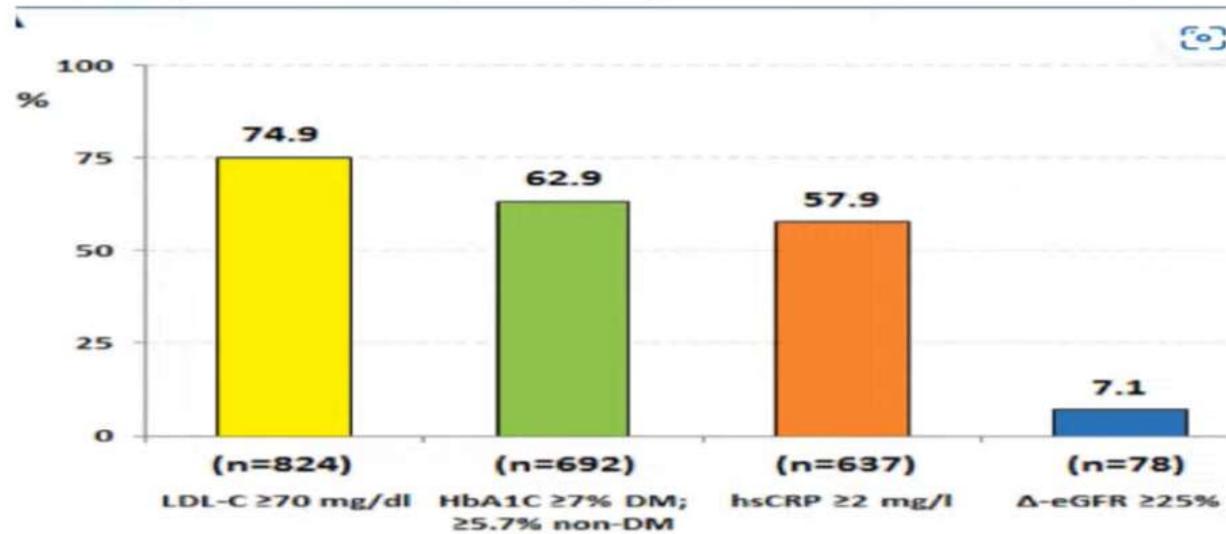
Лп(a) > 180 мг/дл - ОВКВР

Лп(a) > 50 мг/дл - ВКВР



Биомаркеры КВР через месяц после перенесенного ОКС

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=39896052>



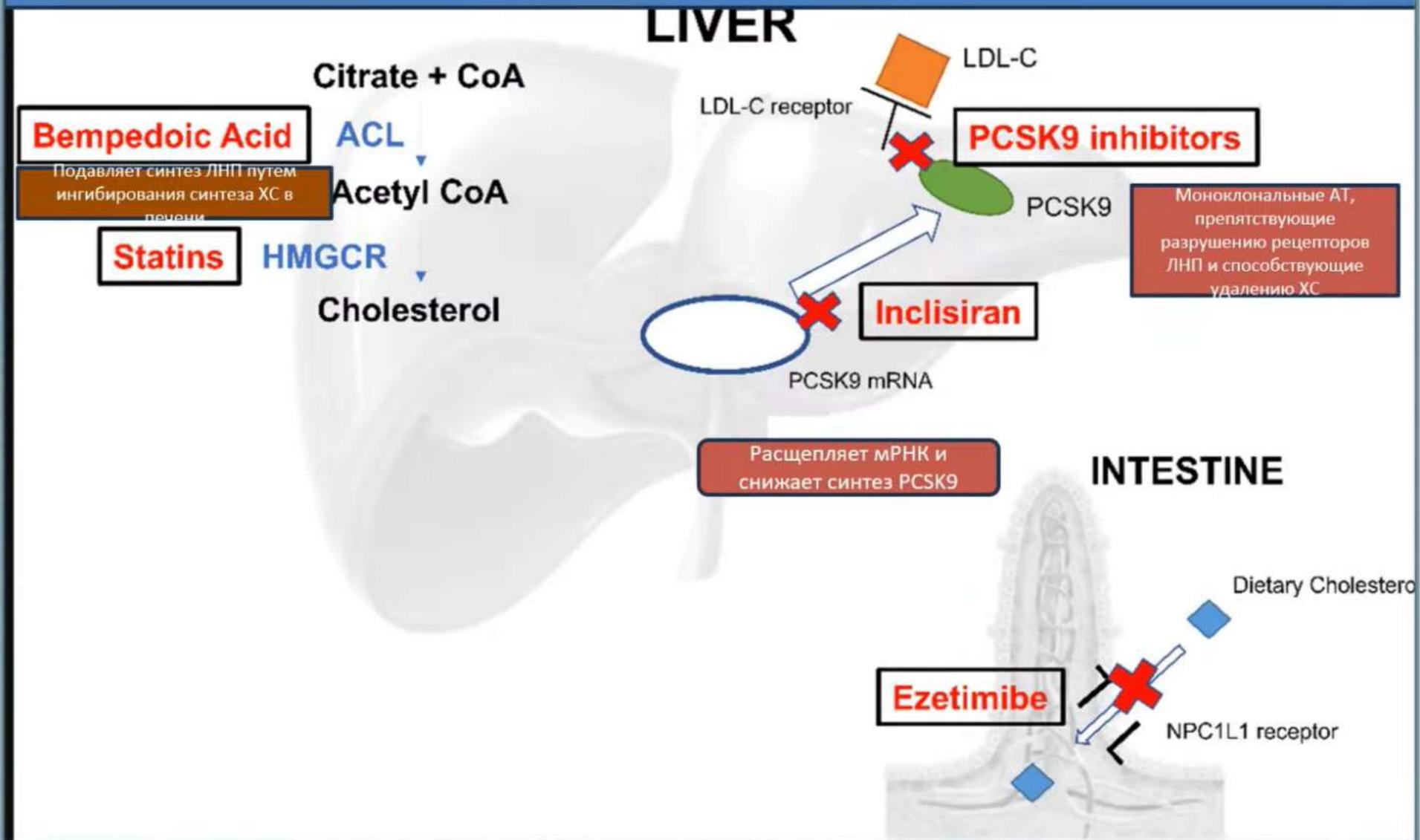
Распределение пациентов по категориям риска в соответствии со шкалами SCORE и SCORE2

Ерина А.М. С соавт. РКЖ. 2022; 27 (5): 5006.
[https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5006.](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5006)

Coronary Risk Estimation) scales, %

Уровень риска / Risk level	SCORE	SCORE2
Высокий / High	6	46
Очень высокий / Very high	1	49
Умеренный / Moderate	52	5
Низкий / Low	41	

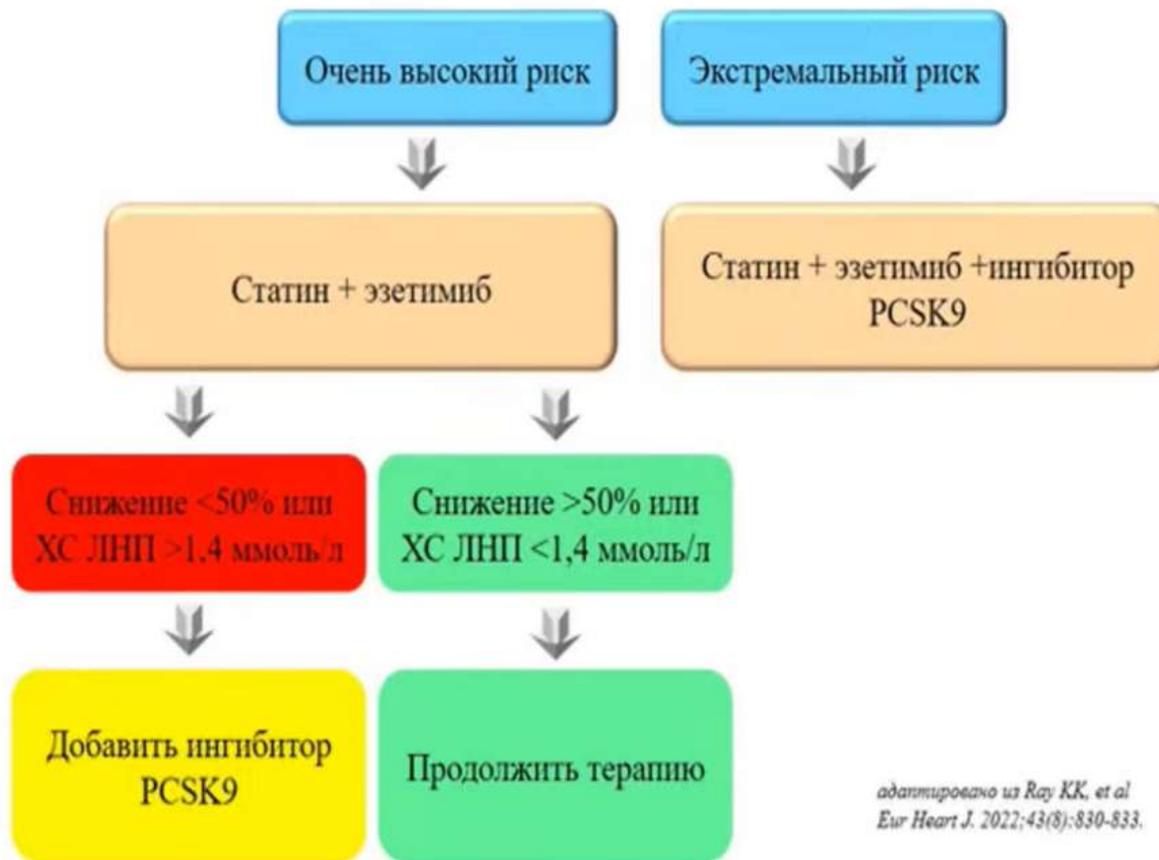
Биохимический механизм действия препаратов, воздействующих на ЛНП



История создания статинов (по Сергиенко И.В. С соавт., 2024)

- 1962 – синтез альфа-фенилмасляной кислоты для снижения уровня ХС
- 1987 – Ловастатин (продукт ферментации грибов *Aspergillus terreus*– 1-й статин, одобренный FDA)
- 1992 – Симвастатин (4S, HPS)
- 2003 – Правастатин (активная лекарственная форма), питавастатин
- 1996 – Аторвастатин
- 2003 – Розувастатин – синтетические статины последнего поколения

Алгоритм стартовой ГЛП-терапии больных очень высокого и экстремального КВР



адаптировано из Ray KK, et al
Eur Heart J. 2022;43(8):830-833.

Клинические
рекомендации –
Нарушения липидного
обмена – 2023
Утверждены
Минздравом РФ

Интенсивная гиполипидемическая терапия по сравнению с низкодозовой снижает риск:

Смертности
от ССЗ/ИБС¹



↓ **16%**

Инсульта¹



↓ **20%**

Коронарных
событий¹



↓ **26%**

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИБС – ишемическая болезнь сердца

Reference: 1. Chan DKY, O'Rourke F, Shen Q, et al. Meta-analysis of the cardiovascular benefits of intensive lipid lowering with statins. Acta Neurol Scand 2011; 124: 188-95. CVD – cardiovascular disease, CHD – coronary heart disease, LDL-C – LDL-cholesterol;

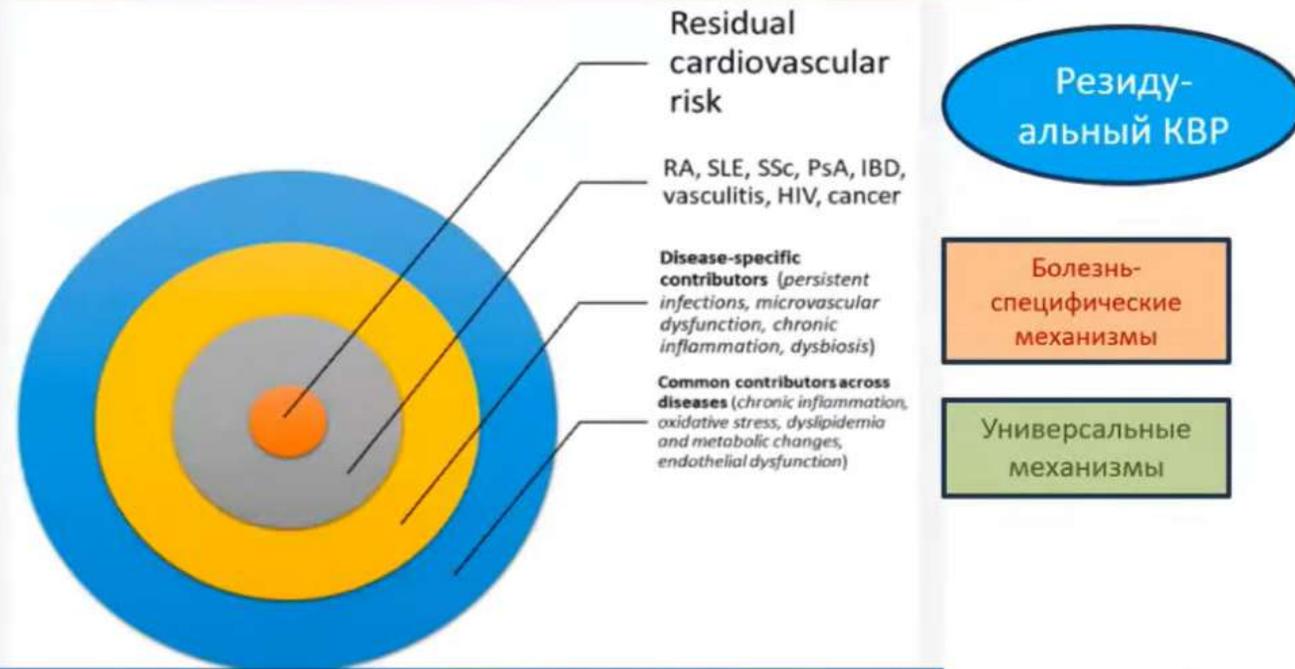
Резидуальный сердечно-сосудистый риск при нетрадиционных атеросклеротических состояниях

Int. J. Mol. Sci. **2025**, *26*(2), 535; <https://doi.org/10.3390/ijms26020535>

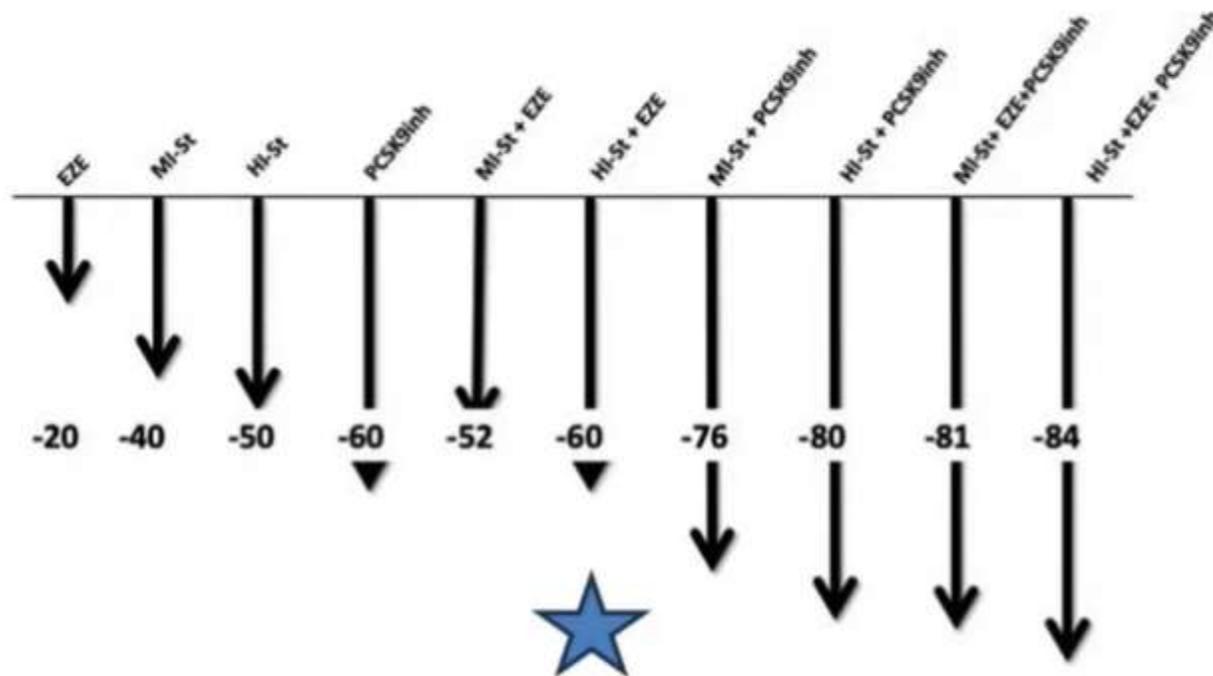
Ревматоидный артрит, СКВ, псориаз, ВИЧ и др

Общие ФР:

- Хроническое воспаление
- Оксидативный стресс
 - ДЛП
 - ДЭ



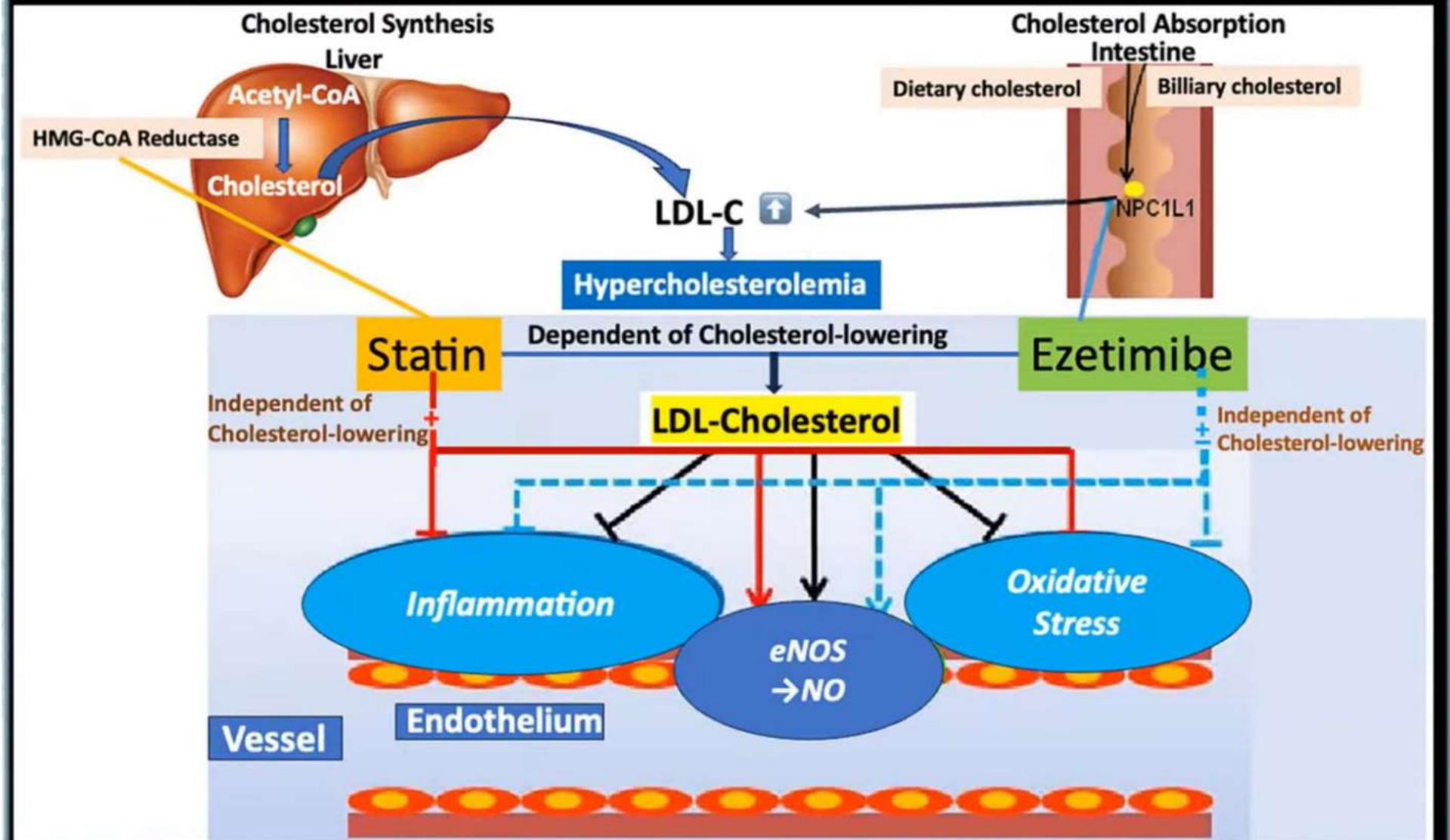
Рекомендованные комбинации липидснижающих препаратов и снижение ХС ЛНП



Множественные эффекты эзетимиба

Manolis AA et al, 2024; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=38827240>

Figure 1. The schema demonstrates the mechanisms of action of ezetimibe vis-a-vis those of statins. The main action relates to inhibition of cholesterol absorption and reduction of its overall delivery to the liver, thus promoting the synthesis of LDL receptors



Эффективность эзетимиба 10 мг в комбинации с любым статином

Добавление эзетимиба к текущей терапии статинами (без изменения дозы)

n=769 пациентов с первичной гиперхолестеринемией (целевые уровни не достигнуты)

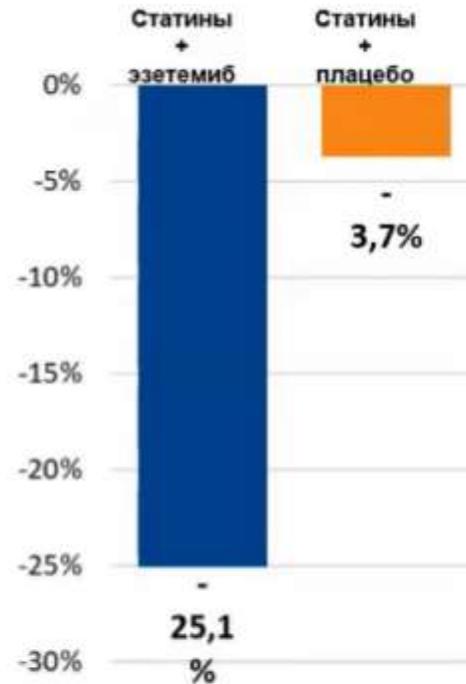
Длительность наблюдения: 8 недель

ПКТ: % ↓ ХС ЛНП

ВКТ: динамика ХС ЛВП, ТГ

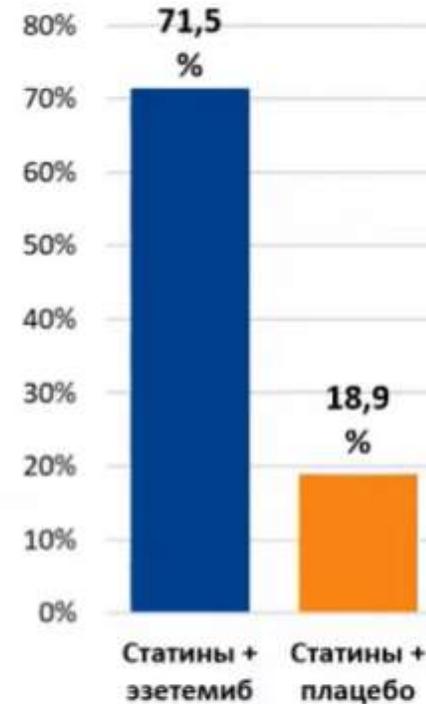
Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование

Снижение уровня ХС ЛНП, %



В группе Э+С ↓ ХС ЛНП на 25%

Достижение целевых уровней ХС ЛНП, %



В группе Э+С достигли целевых уровней 71,5% пациентов (на 74% эффективнее, чем в гр. плацебо 19% (p<0,05))

Эзетимиб + статины vs монотерапия статинами.

Частота первичной точки

Zhan S., Tang M., Liu F., et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all cause mortality events. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 11 (11): CD012502. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012502.pub2>.

**Риск серьезных СС
событий
-6%**

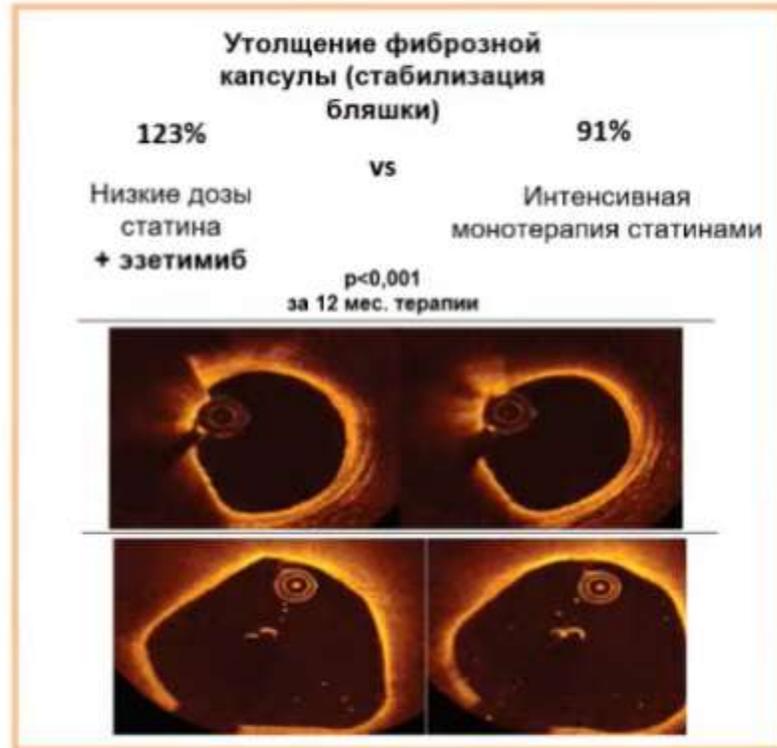
**Риск нефатального
-ИМ 12%**

**-Риск нефатального
инсульта 17%**

**-Потребность в
Реваскуляризации 6%**

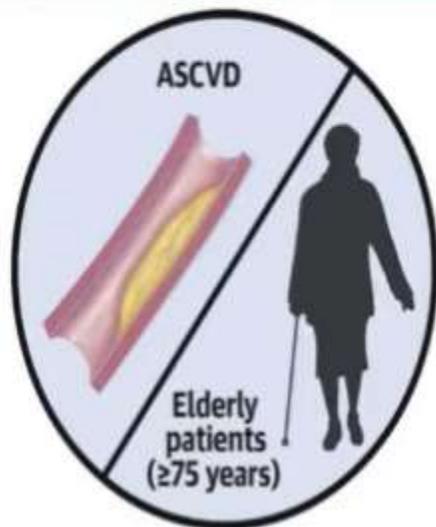
**-Риск общей
смертности 2%**

Добавление эзетимиба к статину вызывает больший регресс бляшки, чем монотерапия статинами

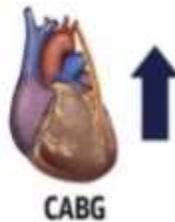
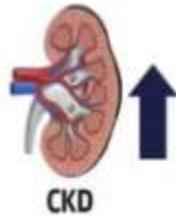
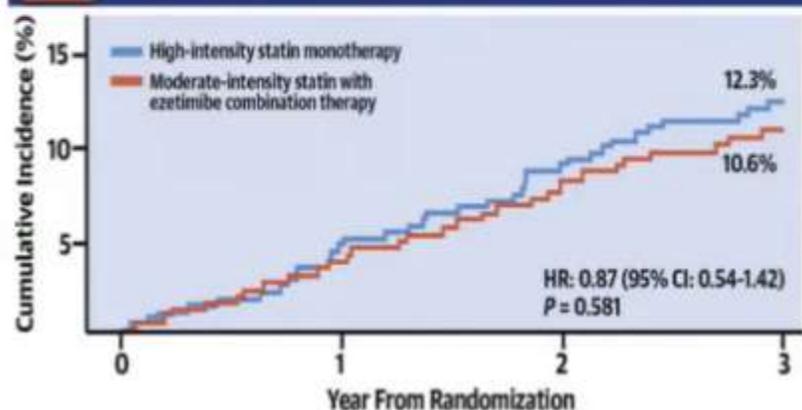


1. Meng PV et al. Chin Med J (Engl). 2020;133(20):2415-2421.
2. Tsujita K et al. J Am Coll Cardiol. 2015;66(5):495-507.

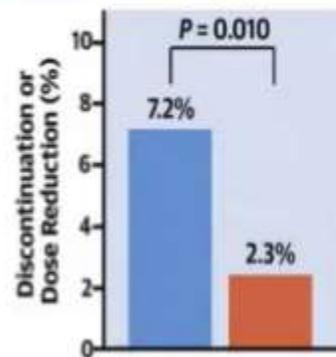
Исследование RACING. Статины/эзетимиб у пожилых



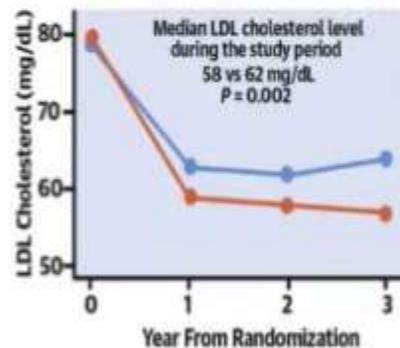
3-Year Composite Cardiovascular Events



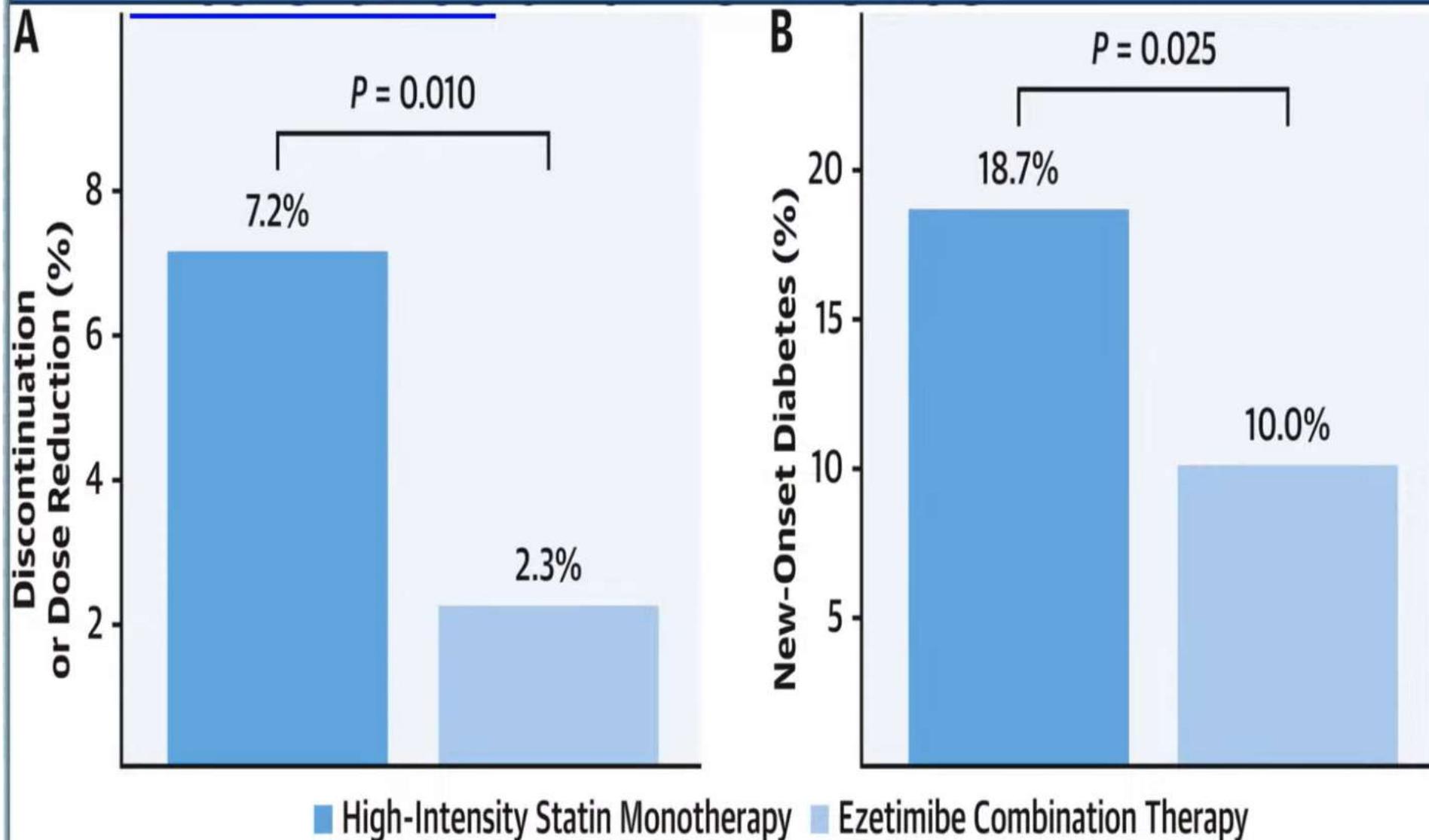
Drug Discontinuation or Dose Reduction



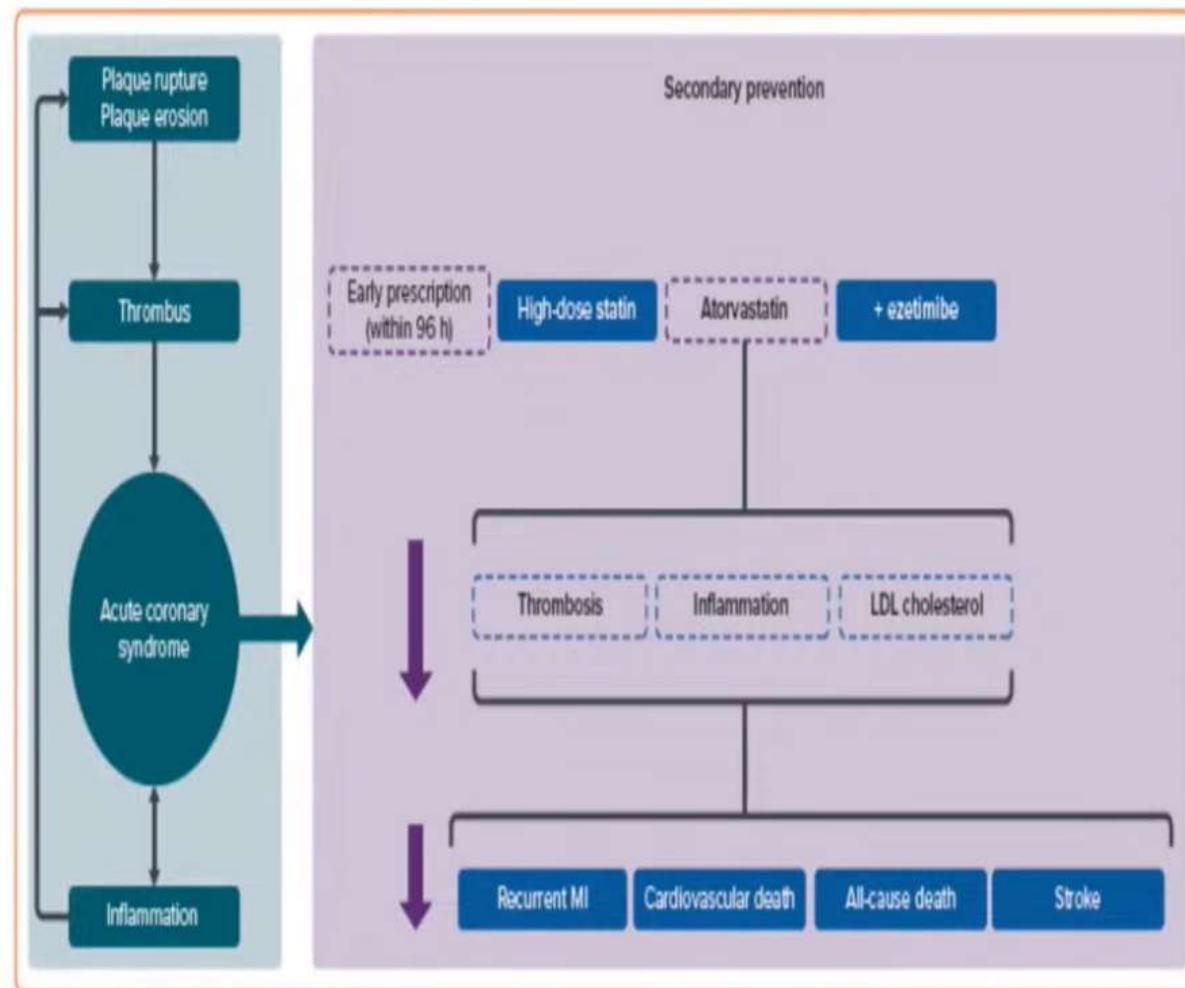
LDL Cholesterol Levels



Непереносимость статинов и новые случаи СД у пациентов > 75 лет



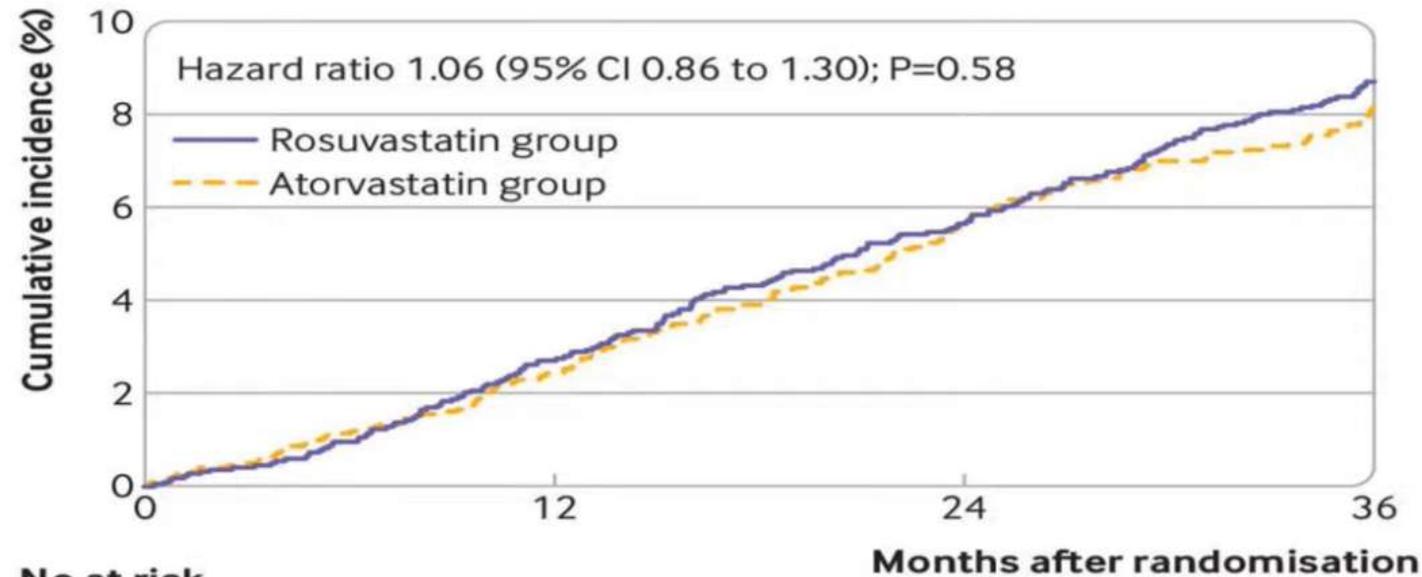
Преимущества раннего назначения аторвастатина и эзетимиба у больных ОКС



LODESTAR

- 4400 пациентов со стабильной ИБС
- Длительность – 3 года
- Средняя доза розувастатина 17 мг, средняя доза аторвастатина – 36 мг

Первичная точка (общая смертность, ИМ, инсульт, коронарная реваскуляризация)



No at risk

Rosuvastatin

2204

2126

2059

1984

Atorvastatin

2196

2124

2051

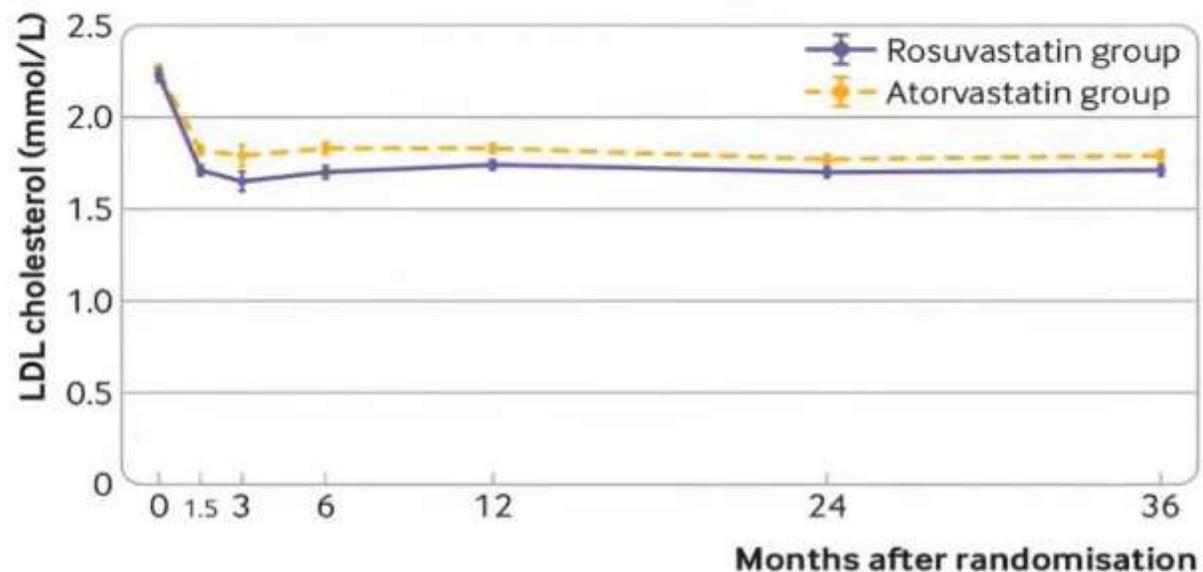
1990

Yong-Joon Lee et al. *BMJ* 2023;383:bmj-2023-075837



LODESTAR. ХС ЛНП

Розувастатин – 1,8
Аторвастатин – 1,9; P<0,001



No at risk						
Rosuvastatin	2204	447	1098	1875	1673	1582
	1570					
Atorvastatin	2196	391	1068	1841	1660	1532
	1629					
Absolute difference		-0.2	-0.1	-0.1	-0.1	-0.1
		-0.1				

Yong-Joon Lee et al. BMJ 2023;383:bmj-2023-075837





LODESTAR. Нежелательные явления

- Розувастатин: выше частота новых случаев СД, требующих назначения противодиабетических препаратов (7,2/5,3%; $P=0,03$) и операций по поводу катаракты (2,5/1,5%; $P=0,02$)
- Не выявлено других различий между группами

Польза и риски приема статинов

Польза статинов

Снижение риска:

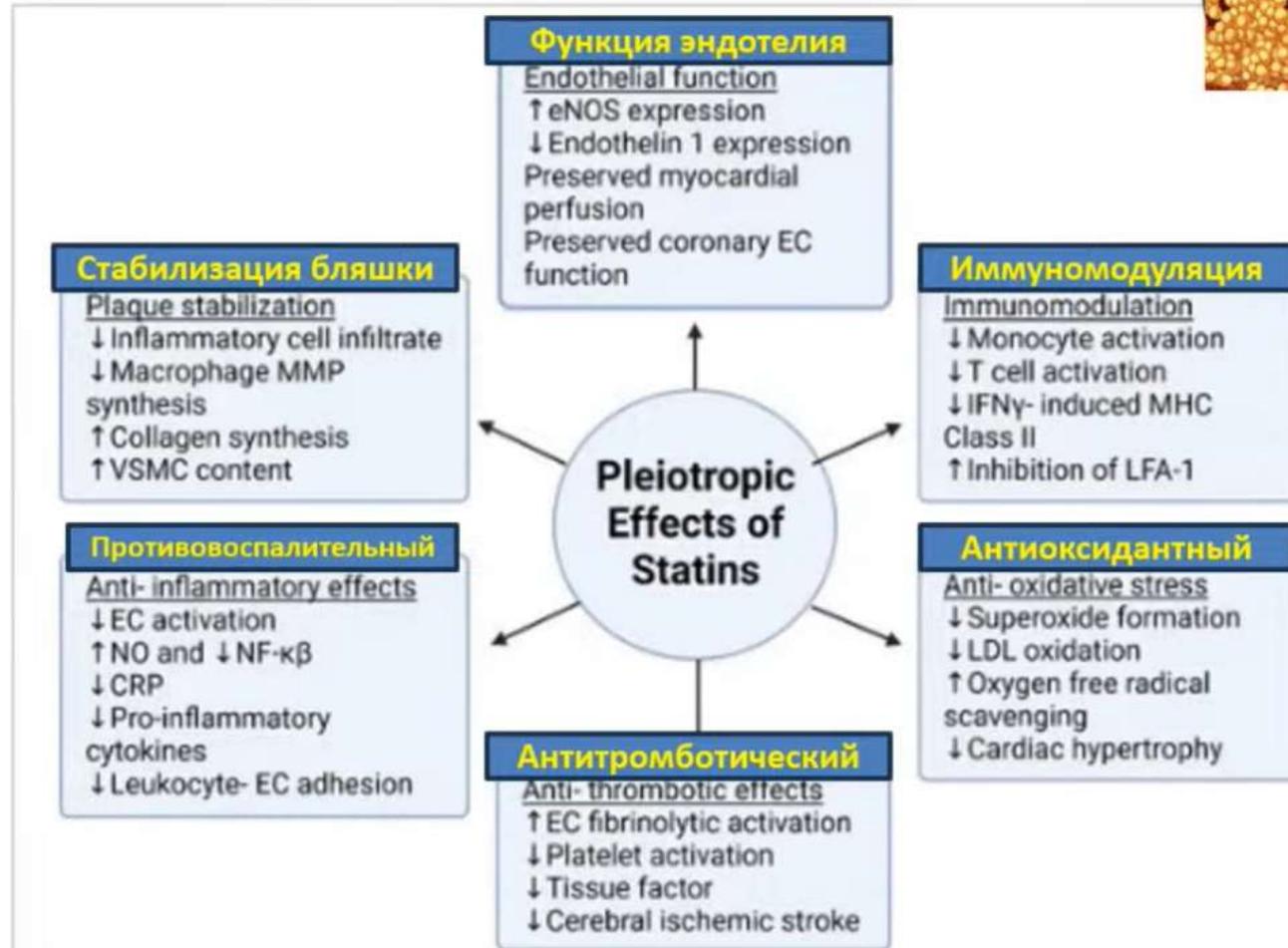
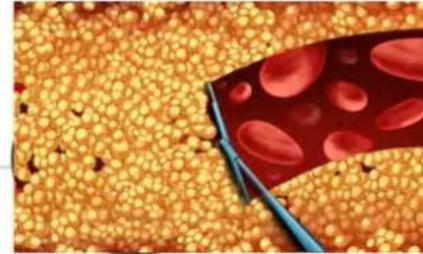
- Сердечно-сосудистых событий: 16-20%
- Инсульта: 16—21%
- Реваскуляризации: 21%

Потенциальные риски статинов

- Неврологические осложнения: нет четких доказательств
- Осложнения со стороны гепатобилиарной системы: 1:100 000
- Новые случаи СД: 0,1%/год
 - Мышечные симптомы/заболевания: 0,1-0,2%

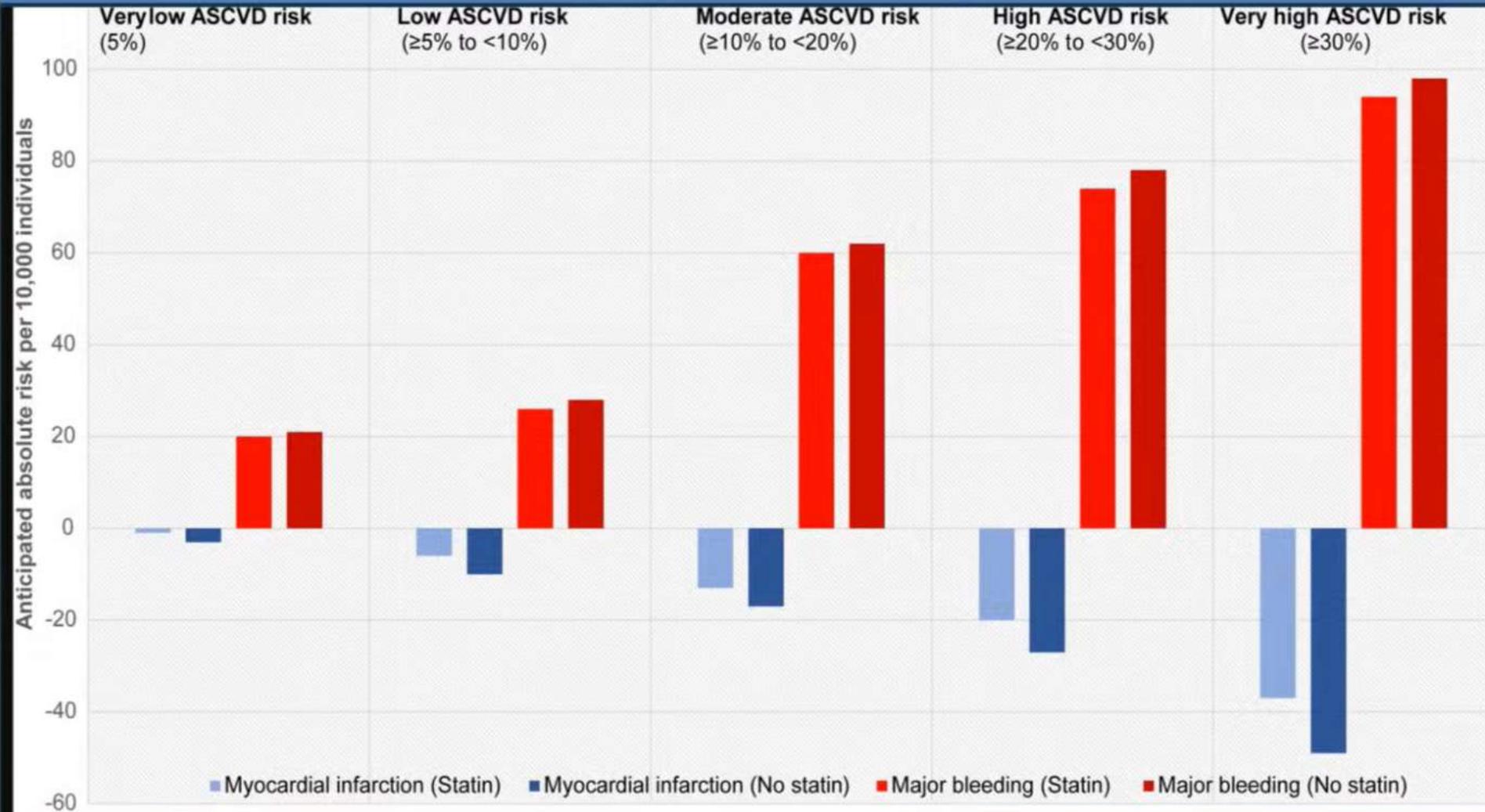


Плейотропные эффекты статинов

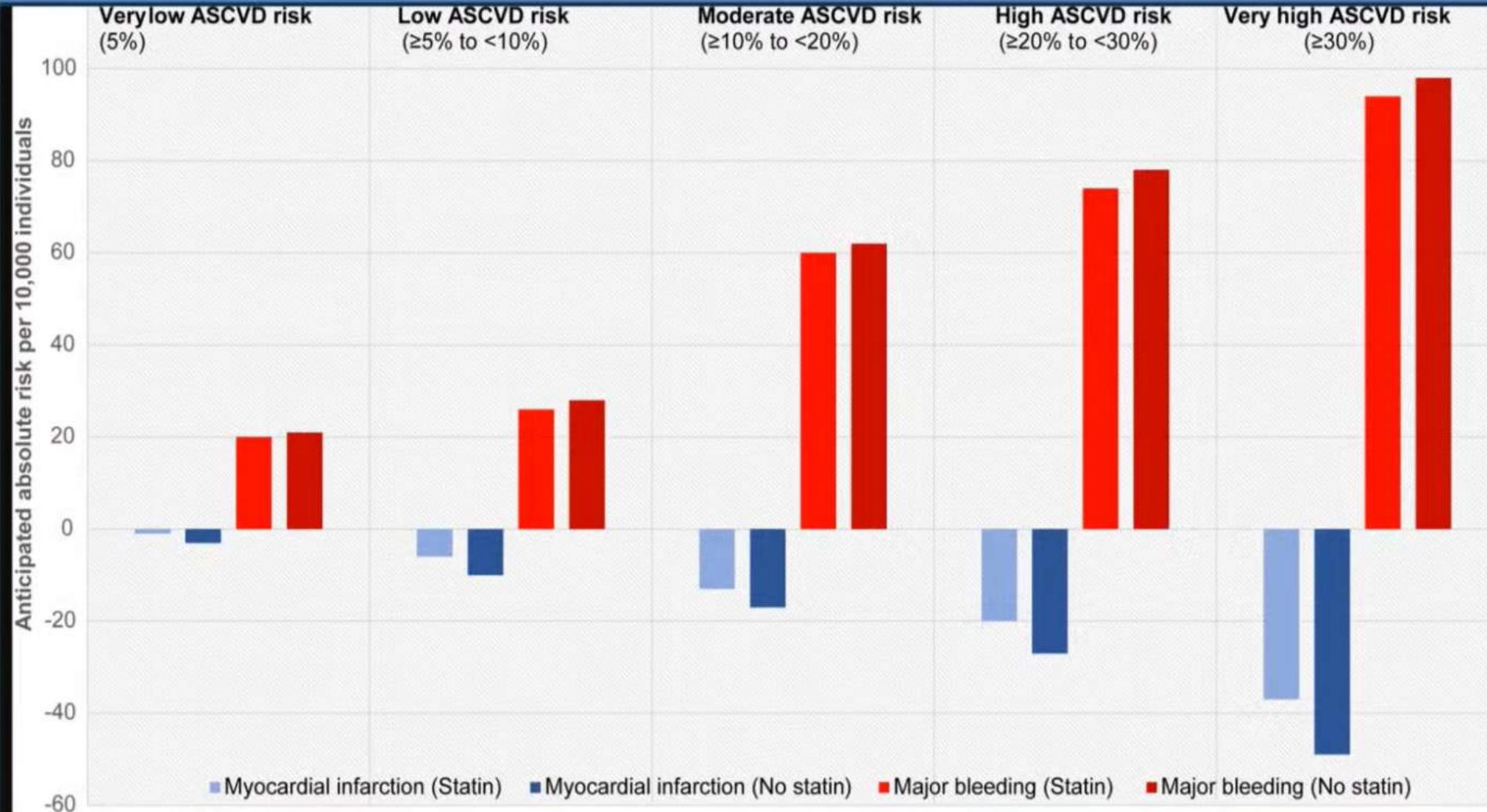


Абсолютный риск ИМ и больших кровотечений при АСССЗ на терапии АСК+статин ниже, чем на терапии АСК независимо от уровня КВР

(V. Kytö et al. Stroke Vasc Neurol 2024;svn-2024-003230)



Абсолютный риск ИМ и больших кровотечений при АСССЗ на терапии АСК+статин ниже, чем на терапии АСК независимо от уровня КВР (V. Kytö et al. Stroke Vasc Neurol 2024;svn-2024-003230)



Эффекты липидснижающей терапии в отношении профилактики венозных тромбозов

Key Question

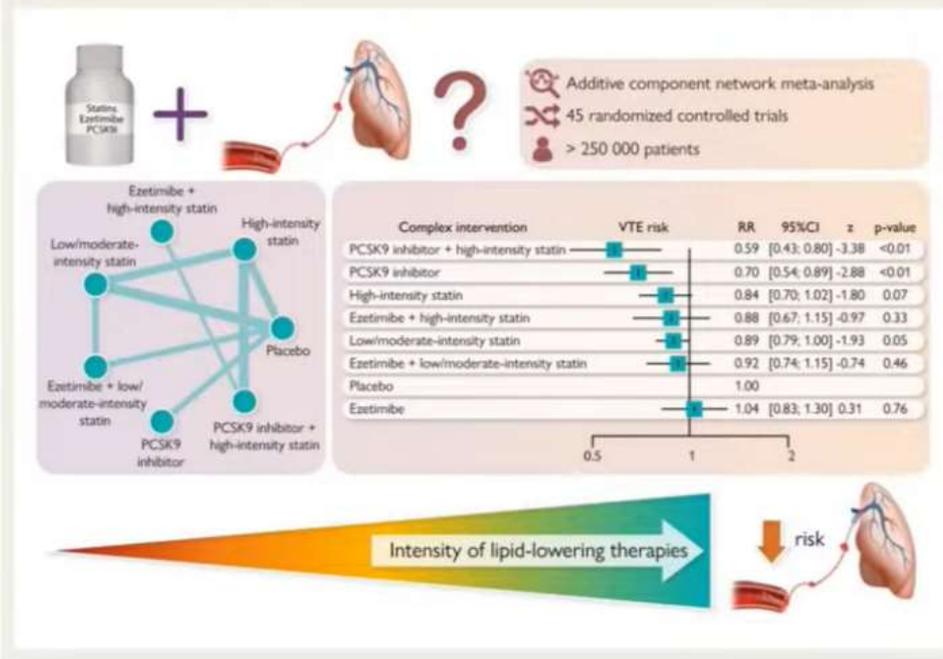
What is the comparative efficacy of lipid-lowering therapies (LLT) in primary prevention of venous thromboembolism (VTE)?

Key Finding

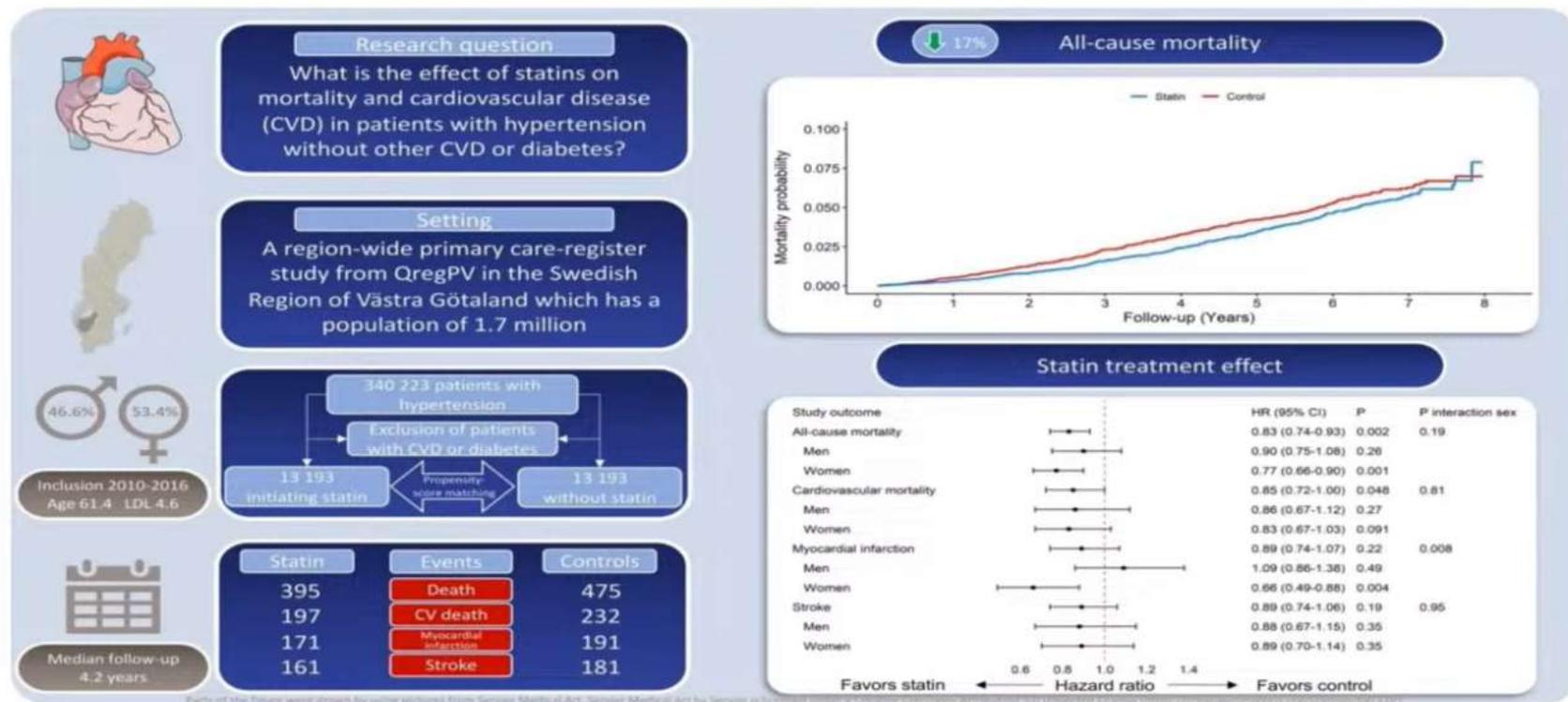
In this meta-analysis, PCSK9 inhibitors combined with high-intensity statin showed the largest reduction in VTE risk compared with both placebo (RR 0.59; 95% CI 0.43–0.80) and with low-/moderate-intensity statin monotherapy (RR 0.66; 95% CI 0.49–0.89).

Take Home Message

LLT treatment might be considered for VTE prevention, the combination of a PCSK9 inhibitor with high-intensity statin being the most promising regimen.



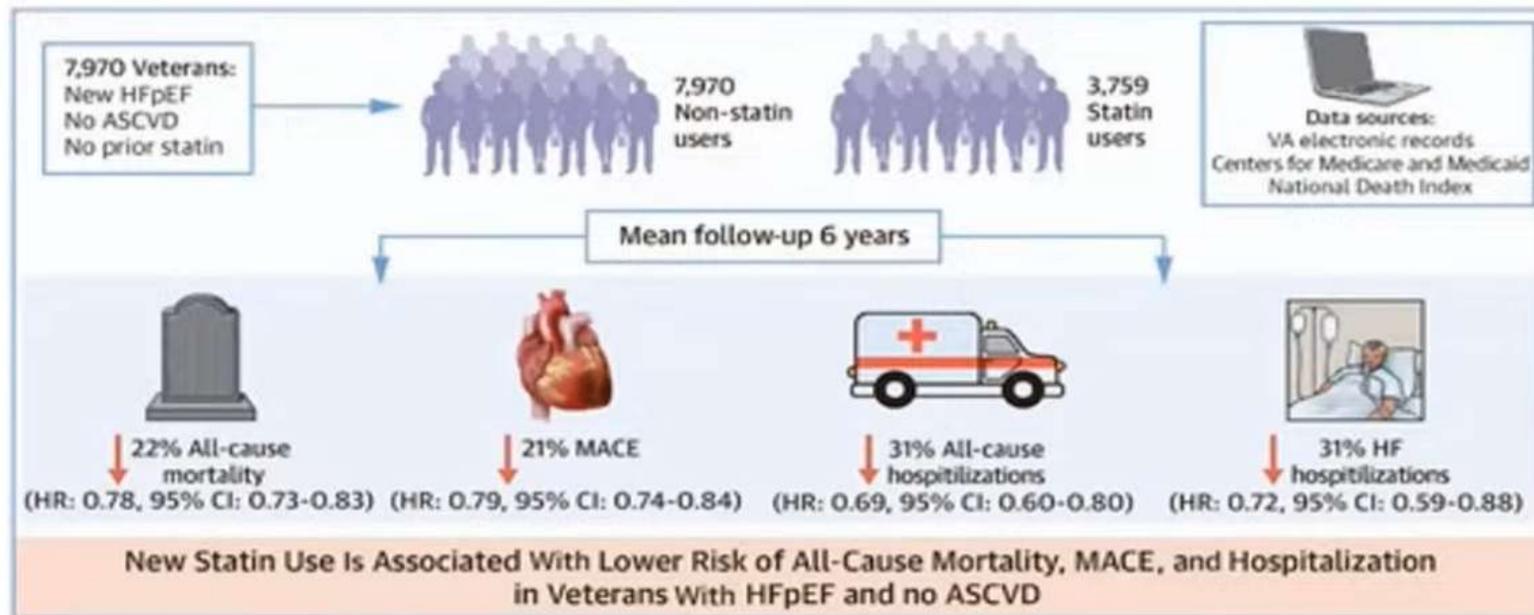
Лечение статинами в популяции больных АГ без ССЗ или СД



Заключение. Снижение риска смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности и снижение риска ИМ у женщин

Исследование реальной клинической практики болных СНсФВ

CENTRAL ILLUSTRATION: Association of New Statin Use With All-Cause Mortality, MACE, and Hospitalizations in Veterans HFpEF and No Atherosclerotic Cardiovascular Disease



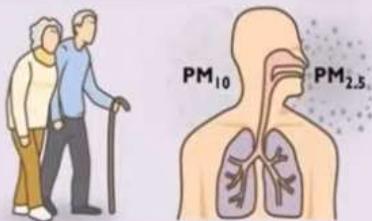
Orkaby AR, et al. JACC Adv. 2024;3(4):100869.

Заключение. У больных старших возрастных групп с СНсФВ без ССЗ статины ассоциированы со снижением смертности от всех причин и MACE, госпитализаций по всем причинам

Риск ССЗ на фоне загрязнения окружающего воздуха ниже у получающих статины

European Journal of Preventive Cardiology (2024). DOI: 10.1093/eurjpc/zwae061

Study Population



More than 1.2 million adults aged 60 years and older exposed to fine particulate matter (PM)

PM₁₀ High PM₁₀ (>50 µg/m³) exposure

Exposure



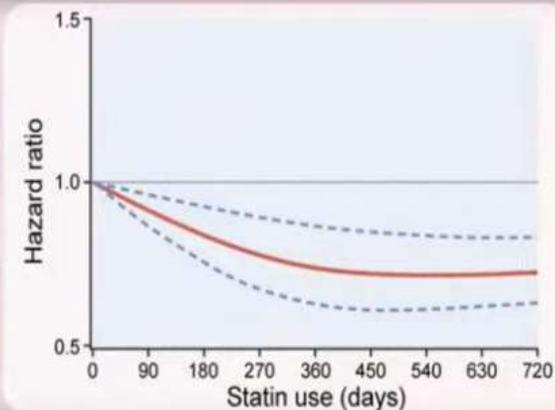
Statin Non-Use

Reference



Statin Use

20% ↓ risk of CVD



Outcome



Stroke

PM_{2.5} High PM_{2.5} (>25 µg/m³) exposure

Exposure



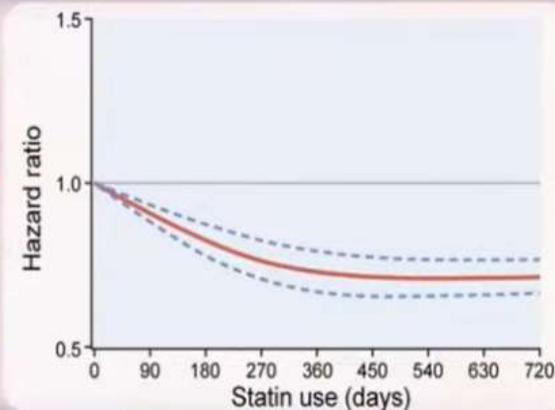
Statin Non-Use

Reference



Statin Use

17% ↓ risk of CVD



Outcome



Stroke

Статины и ХБП при длительном наблюдении

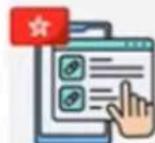
Long-Term Benefits and Safety of Statins in Patients with Kidney Failure

JASN

Journal of the American Society of Nephrology

Clinical Research

Target Trial Emulation Study



Public Electronic Health Records
Hong Kong



Investigate Cardiovascular Diseases

Statin
Initiators



Statin
Noninitiators



N = 3,019



LDL Cholesterol
≥ 100 mg/dL



Kidney
Failure

Significant Risk Reduction with Statins

(HR [95% CI])



Major Cardiovascular Events

(ITT: 0.78 [0.62, 0.98]; PP: 0.66 [0.50, 0.87])



All-Cause Mortality

(ITT: 0.80 [0.68, 0.95]; PP: 0.60 [0.48, 0.76])



5-year Absolute
Risk Reduction*

6.9%

10-year Absolute
Risk Reduction*

11.2%

No Major Adverse
Events Were Observed

*Per-protocol (PP) analysis for cardiovascular disease
ITT: Intention-to-treat

Conclusions: Statin therapy was associated with lower risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with kidney failure without a risk of major adverse events.

Franco Wing-Tak Cheng, Wanchun Xu, Sydney C.W. Tang, Eric Yuk-Fai Wan.
Long-Term Benefits and Safety of Statins in Patients with Kidney Failure: A Target Trial Emulation Study. JASN doi: 10.1681/ASN.0000000554. Visual Abstract by Hector M. Madariaga, MD, FASN

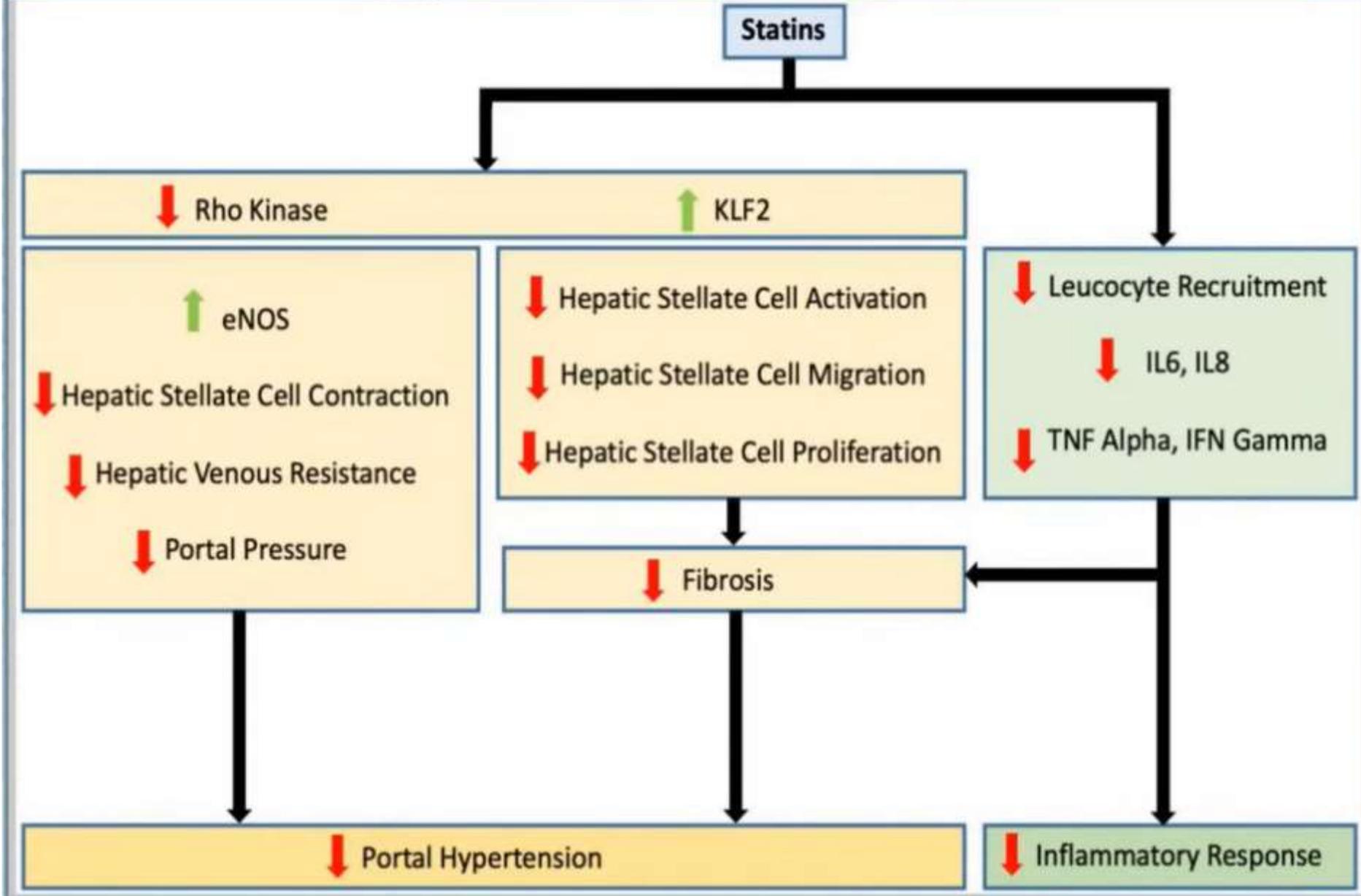
СТАТИНЫ И СНИЖЕНИЕ РИСКА ПЕРЕЛОМОВ

2024 DOI: [10.1371/journal.pone.0313583](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0313583)

Заболеваний	Бета-версия	ОШ (95% ДИ)	Значение P
Диабет (5938)			
Да (1829)	-0.8041	0.4475(0.2052, 0.9761)	0.0435
Нет (4109)	-0.1013	0.3632(0.1712, 0.7704)	0.0091
Гипертония (7134)			
Да (4225)	-0.9264	0.3960(0.2369, 0.6619)	0.0006
Нет (2909)	-0.3309	0.7183(0.2581, 1.9991)	0.5201
Артрит (7134)			
Да (2255)	-0.7112	0.4910(0.2606, 0.9251)	0.0284
Нет (4879)	-0.9077	0.4034(0.1816, 0.8963)	0.0265
Гипертония/инсульт/застойная сердечная недостаточность (7134)			
Да (4294)	-0.8288	0.4366(0.2664, 0.7154)	0.0014
Нет (2840)	-0.4016	0.6692(0.2038, 2.1977)	0.5017
Гипертония и диабет (5938)			
Да (1349)	-0.6174	0.5393(0.2391, 1.2165)	0.1341
Нет (1849)	-0.0977	0.9069(0.2860, 2.8759)	0.8661



Статины снижают давление в воротной вене и уменьшают воспаление при циррозе печени *Review Gastroenterol Res. 2022;15(1):1-12*



Нейропротективный потенциал статинов

Систематический обзор и мета-анализ PubMed, Embase и Cochrane 2024 DOI: 10.1002/trc2.70039P



- **Риск деменции:**

Получающие/неполучающие статины ОР 0,86;
95% ДИ: 0,82-0,91; $p < 0,001$

- **Риск деменции при СД 2 типа** ОР 0,87; 95% ДИ:
0,85–0,89; $p < 0,001$

- **Риск деменции при приеме статинов > 3 лет**
ОР 0,37; 95% ДИ: 0,30-0,46; $p < 0,001$

- **Риска болезни Альцгеймера**

Получающие/неполучающие статины ОР 0,82;
95% ДИ: 0,74-0,90; $p < 0,001$

Статины улучшают функцию эндотелия у хронических курильщиков DOI: [10.1253/circj.cj-09-0345](https://doi.org/10.1253/circj.cj-09-0345)

За 4 недели лечения:

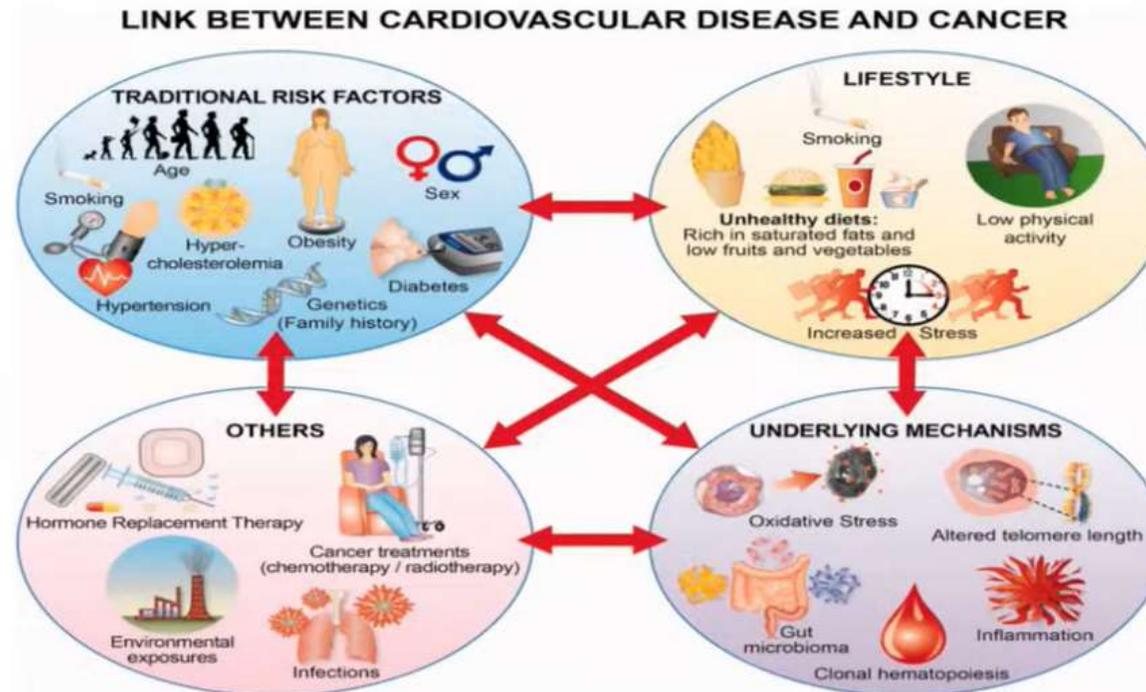
- Прирост ЭЗВД – 50%
- Прирост ЭнЗВД – 27%
- Уменьшение оксидативного стресса- 17%

Статины улучшают функцию эндотелия у хронических курильщиков DOI: [10.1253/circj.cj-09-0345](https://doi.org/10.1253/circj.cj-09-0345)

За 4 недели лечения:

- Прирост ЭЗВД – 50%
- Прирост ЭнЗВД – 27%
- Уменьшение оксидативного стресса- 17%

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОСТАЮТСЯ ОСНОВНЫМИ ПРИЧИНАМИ СМЕРТИ В МИРЕ



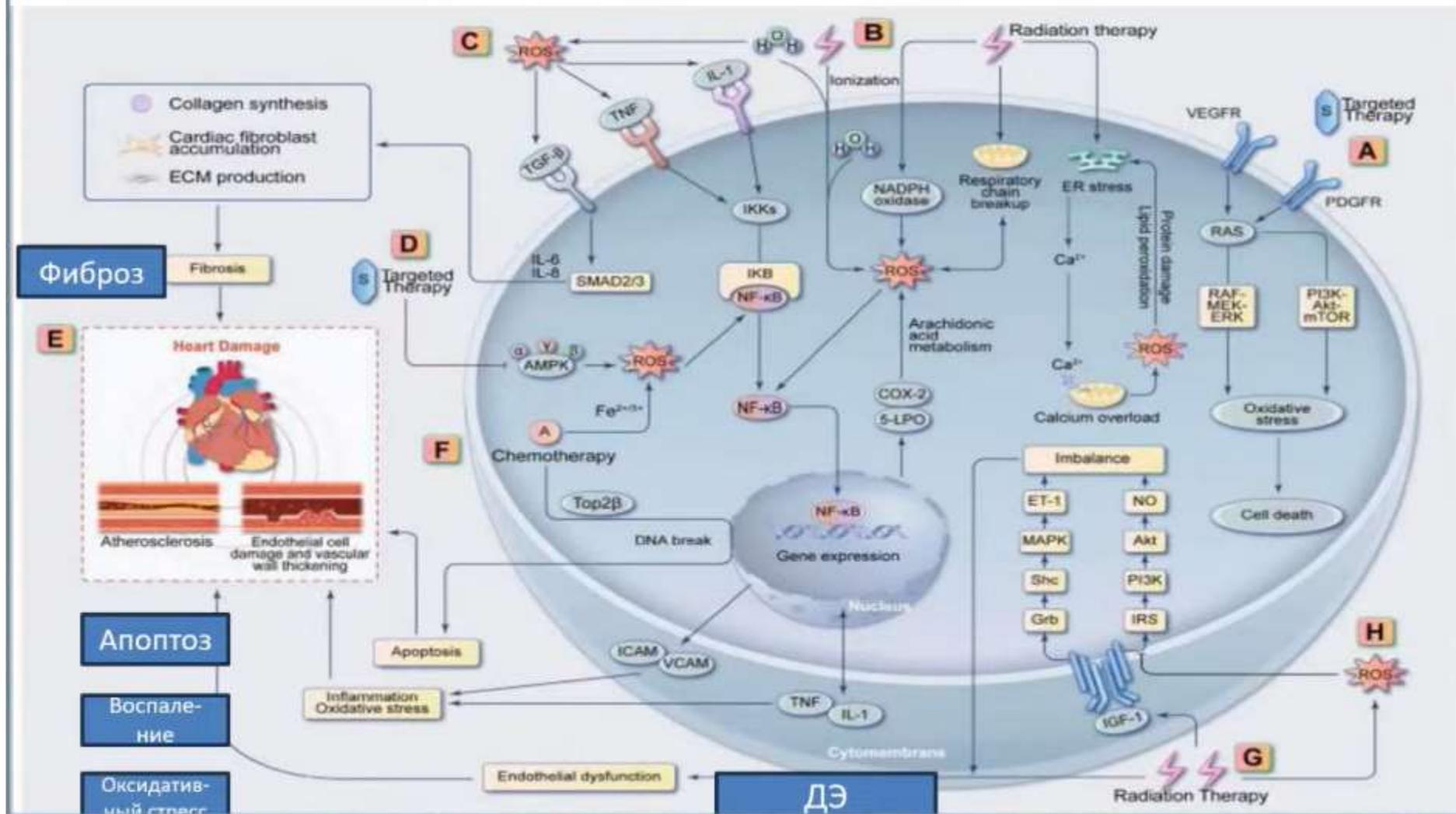
Метаанализы. Статины при различных видах рака

(Rico N, Kron SO, 2023)

Тип рака	Исследования	Цель	Результаты
Рак в целом	10 исследований, >1800 участников, рак 3-4 стадии	Добавление статинов к стандартной п/опухолевого терапии	Не влияли на выживаемость
Солидный рак	8 РКИ, >1700 участников	Статины в добавление к п/опухолевого терапии	Не увеличивалась частота высоких стадий рака
Рак поджелудочной железы	6 РКИ, > 12000 участников	То же	Улучшение выживаемости
Рак почки	12 исследований, >18000 участников	Динамика стадии рака и выживаемости	Увеличение онкологической и общей выживаемости
Рак легкого	17 РКИ, >98000 участников	Влияние статинов на смертность	Уменьшение потенциального риска смертности. Повышают эффект ПХТ на выживаемость при немелкоклеточном раке

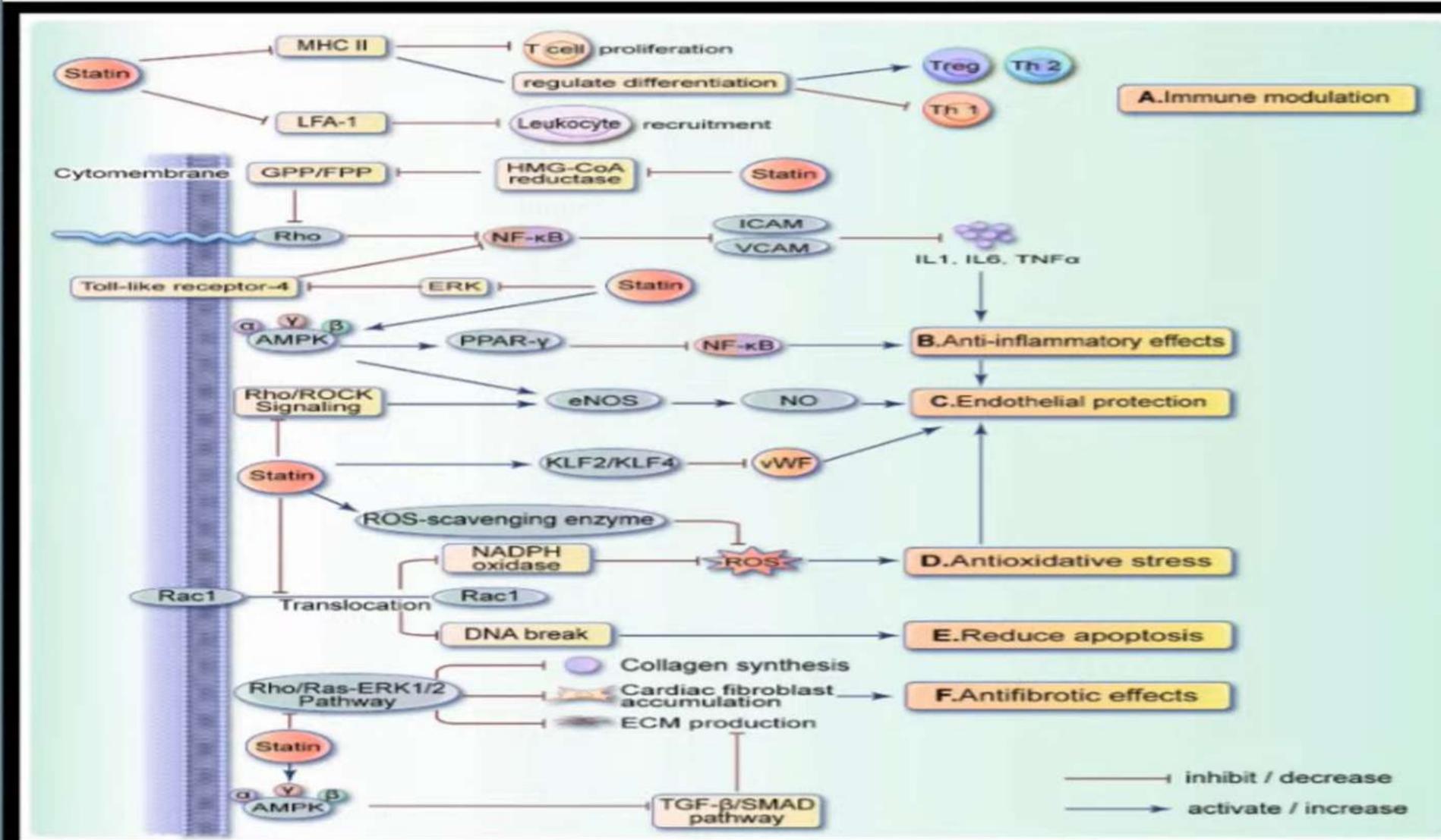
Потенциальные механизмы повреждения ССС на фоне химиотерапии, лучевой терапии и таргетной терапии

DOI: [10.3390/ijms251810177](https://doi.org/10.3390/ijms251810177)



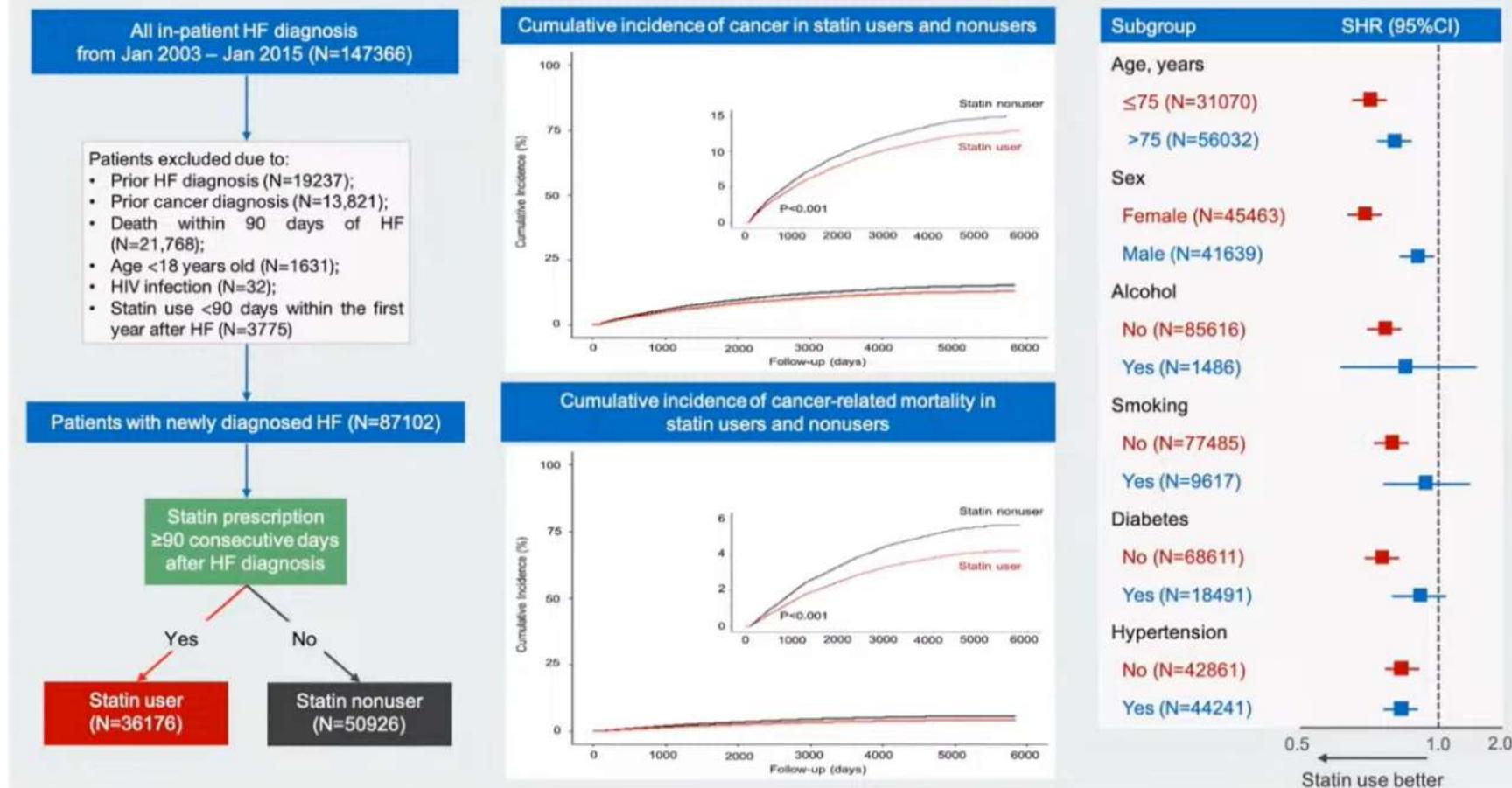
Эффекты статинов при онкологических заболеваниях

DOI: [10.3390/ijms251810177](https://doi.org/10.3390/ijms251810177)



Статины ассоциированы с значимым уменьшением риска рака и смертности от рака у пациентов с ХСН (данные регистра)

Statin associated lower cancer risk and related mortality in patients with heart failure



Добавление статины к химиотерапии больных раком молочной железы может улучшить ответ на лечение

<https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.07.011>



-19.8 (-41.5, 9.5)	Δ Tumor size *	Размер опухоли	-5.0 (-15.5, 0.0)
-20.0 (-50.0, 0.0)	Δ Ki67 index	% активного деления клеток	-3.5 (-15.0, 4.0)
-10.0 (-20.2, -2.9)	Δ Cyclin D1 *	Маркеры пролиферации	14.8 (4.1, 56.4)

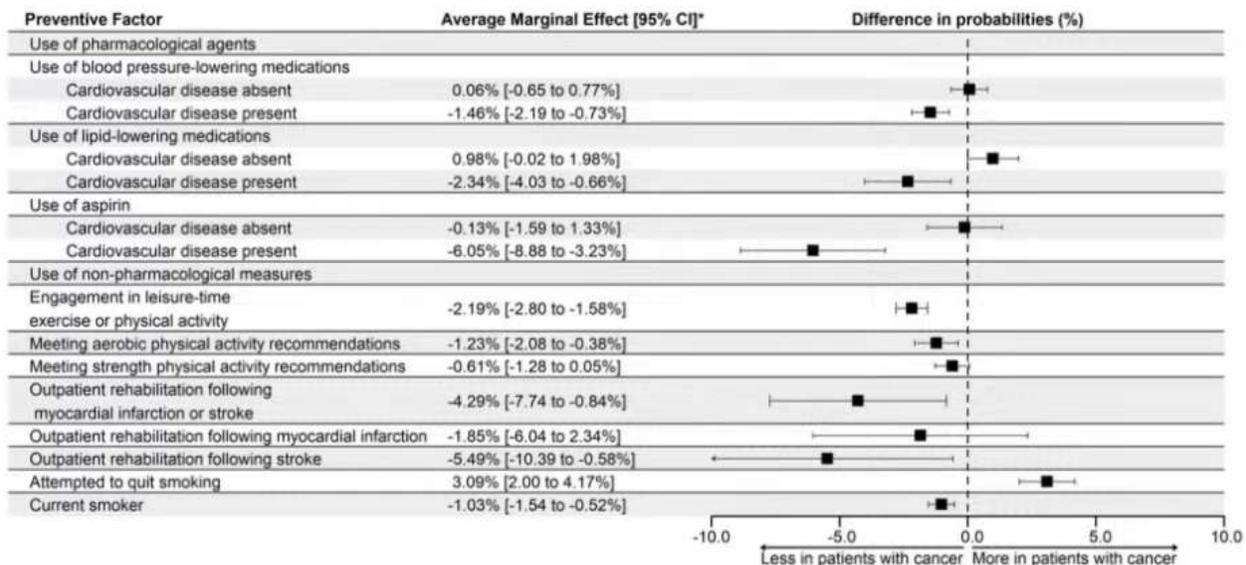
Профилактические кардиоваскулярные мероприятия у пациентов с наличием/отсутствием рака

Differences in the use of preventive cardiovascular measures in people with versus without cancer

АГП

ГЛП-препараты

АСК



*Average marginal effects represent absolute differences per 100 individuals and were obtained from multivariable logistic regression models adjusted for age, sex, race, education, employment, income, insurance status, frequency of medical checkups, the presence of a personal doctor, smoking, the presence of diabetes, hypertension (for analyses other than that for blood pressure-lowering medications), dyslipidemia (for analyses other than that for lipid-lowering medications), and year of survey. For outcomes where heterogeneity was present between those with and without cardiovascular disease (use of blood pressure-lowering therapies, lipid-lowering therapies, and aspirin), estimates are provided for each group separately. For outcomes with no such heterogeneity, overall effect sizes are presented.

Статины в первичной профилактике

ACC/AHA/ASPC/NLA/PCNA. Circulation. 2023; 148(9):e9-e119

Показания, одобренные FDA

- Гиперлипидемия и смешанная дислипидемия
- Гиперлипопротеинемия III типа
- Гипертриглицеридемия
- Первичная профилактика АСССЗ
- Педиатрические пациенты с СГХС
- Взрослые пациенты с гомозиготной СГХС

Использование не по прямому назначению

- НАЖБП (MASLD)
- Прогрессирование васкулопатии сердечного аллотрансплантата
- Профилактика контрастно-индуцированного острого повреждения почек

Унифицированное определение непереносимости статинов международной группы экспертов по липидам (2021)

1. Неспособность переносить по крайней мере два разных статина — один из которых - в минимальной начальной дозе
2. Подтвержденные побочными эффектами статинов, или значительными отклонениями от нормы биомаркеров
3. Уменьшение симптомов/биомаркеров при снижении дозы или прекращении приема препарата
4. Симптомы/изменения биомаркеров, не связанные с взаимодействием ЛС и состояния, повышающие риск непереносимости статинов



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!