

# Опыт ведения пациента очень высокого сердечно-сосудистого риска с развитием миозита на фоне высокоинтенсивной терапии статинами

Д.Ю. Седых<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7058-2008>, md-sedih@mail.ru

В.В. Кашталап, <https://orcid.org/0000-0003-3729-616X>, v\_kash@mail.ru

О.Л. Барбараш, <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>, olb61@mail.ru

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

## Резюме

Основная цель настоящей статьи – транслировать имеющийся опыт успешной оптимизации липидснижающего лечения у пациентки с очень высоким сердечно-сосудистым риском и длительным анамнезом дислипидемии, церебральным атеросклерозом и миозитом, развившимся на высокоинтенсивном режиме терапии статинами. На примере пациентки 56 лет, наблюдающейся в липидном центре г. Кемерово, было показано, что комбинация питавастина в максимально переносимой дозе 2 мг и ингибитора абсорбции холестерина эзетимиба 10 мг может быть не только эффективной для достижения целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (1,4 ммоль/л) после перенесенной каротидной реваскуляризации, но и безопасной при зарегистрированных мышечных симптомах, возникших на высокоинтенсивном режиме терапии статинами. Продемонстрировано, что на фоне высокой приверженности к подобранному лечению и гипохолестериновой диете, поддержания регулярной физической активности у пациентки полностью исчезли как мышечные боли, так и мышечная слабость, не отмечается клинического и инструментального прогрессирования церебральных стенозов. В статье приводятся актуальные данные о распространенности мышечных симптомов при приеме статинов в реальной практике и в рандомизированных клинических исследованиях, обсуждаются существующие предрасполагающие факторы и потенциальные механизмы возникновения, описываются варианты клинических проявлений и предположительные критерии диагностического поиска. Кроме того, систематизированы рекомендации по тактике ведения пациентов с их развитием при различном кардиоваскулярном риске. Продемонстрирована система классификации экспертами статин-ассоциированных мышечных симптомов. Также представлена принятая в г. Кемерово маршрутизация пациентов с побочными эффектами, развивающимися на фоне терапии статинами.

**Ключевые слова:** дислипидемия, церебральный атеросклероз, мышечные симптомы статинов, комбинированная липидснижающая терапия, достижение целевого холестерина липопротеидов низкой плотности

**Благодарности:** работа выполнена в рамках поискового научного исследования НИИ КПССЗ «Эффекты комбинированной липидснижающей терапии в отношении показателя минерального гомеостаза (кальций-фосфатных бионов) у пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца и тяжелыми нарушениями липидного обмена» темы №2 «Управление рисками, ассоциированными с коморбидностью, у пациентов с болезнями системы кровообращения на основе применения инновационных лечебно-диагностических реабилитационных медицинских технологий».

**Для цитирования:** Седых ДЮ, Кашталап ВВ, Барбараш ОЛ. Опыт ведения пациента очень высокого сердечно-сосудистого риска с развитием миозита на фоне высокоинтенсивной терапии статинами. *Медицинский совет*. 2024;18(6):164–169. <https://doi.org/10.21518/ms2024-175>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Management of a patient at very high cardiovascular risk with myositis during high-intensity statin therapy

Darya Yu. Sedykh<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7058-2008>, md-sedih@mail.ru

Vasily V. Kashtalap, <https://orcid.org/0000-0003-3729-616X>, v\_kash@mail.ru

Olga L. Barbarash, <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>, olb61@mail.ru

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia

## Abstract

The main purpose of this article is to translate the existing experience of successful optimization of lipid-lowering treatment in a patient with a very high cardiovascular risk and a long history of dyslipidemia, cerebral atherosclerosis and myositis, which developed on a high-intensity statin therapy regimen. Using the example of a 56-year-old patient observed in the lipid center of the city of Kemerovo, it was shown that the combination of pitavastatin in the maximum tolerated dose of 2 mg and the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe 10 mg can not only be effective in achieving target values of low-density lipoprotein cholesterol (1.4 mmol/l) after undergoing carotid revascularization, but also safe for registered muscle symptoms

that arose during a high-intensity statin therapy regimen. It was demonstrated that, against the background of high adherence to the selected treatment and low-cholesterol diet, and maintenance of regular physical activity, the patient completely disappeared both muscle pain and muscle weakness, and there was no clinical or instrumental progression of cerebral stenosis. The article provides current data on the prevalence of muscle symptoms when taking statins in real practice and in randomized clinical trials, discusses existing predisposing factors and potential mechanisms of occurrence, describes variants of clinical manifestations and tentative diagnostic search criteria. In addition, recommendations on the tactics of managing patients with their development at various cardiovascular risks have been systematized. An expert classification system for statin-associated muscle symptoms is demonstrated. Also presented is the routing of patients with side effects developing during statin therapy, adopted in the city of Kemerovo.

**Keywords:** dyslipidemia, cerebral atherosclerosis, muscle symptoms of statins, combination lipid-lowering therapy, achieving target low-density lipoprotein cholesterol

**Acknowledgments:** the work as part of the pilot scientific study of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases: Effects of Combination Lipid-Lowering Therapy on Mineral Homeostasis Parameters (Calcium-Phosphate Bions) in Patients with Acute Forms of Coronary Heart Disease and Severe Lipid Metabolism Disorders under Topic No. 2 Management of Comorbidity-Associated Risks in Patients with Circulatory System Diseases Based on the Innovative Therapeutic and Diagnostic Rehabilitation Medical Technologies.

**For citation:** Sedykh DYu, Kashtalap VV, Barbarash OL. Management of a patient at very high cardiovascular risk with myositis during high-intensity statin therapy. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(6):164–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-175>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Эффективным инструментом профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциирующихся с атеросклерозом, являются статины, их эффект связывают со стойким снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), замедлением формирования и прогрессирования атеросклероза [1, 2]. В клинической практике врач все чаще встречаются с отменой или снижением дозы статинов самим пациентом, чаще всего это связано с боязнью развития побочных эффектов данной группы препаратов, а также со стойкими мифами об их негативном влиянии на здоровье человека (развитие эректильной дисфункции, болезни Альцгеймера, катаракты на фоне приема высоких доз статинов) [3, 4]. Между тем согласно результатам рандомизированных клинических испытаний терапия статинами в целом безопасна для пациентов, а частота возникновения побочных эффектов при их приеме сопоставима с таковой для плацебо (исследование STOMP – Effects of Statins on Muscle Performance), кроме того, доля побочных эффектов, развивающихся на фоне статинов, аналогична доле, регистрируемой при приеме других препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторов) [5, 6].

При этом установлено, что при приеме статинов у пациентов фиксируются такие дозозависимые осложнения, как поражение мышечной ткани (мышечные симптомы (миалгии, миопатии), связанные со статинами), манифестирующие в проксимальных и крупных мышечных группах, включая мышцы бедра и ягодиц, икроножные мышцы и мышцы спины, изолированно или гораздо реже в сочетании с повышением в крови креатинфосфокиназы (КФК – фермент, отражающий повреждение миоцитов) [7, 8]. Согласно статистике, до 1 500 000 человек в год испытывают побочные эффекты, связанные с мышцами, при приеме статинов [9]. Доля пациентов с любыми

мышечными симптомами на фоне приема статинов, по данным регистровых исследований, колеблется от 7 до 29% [10–12]. Наиболее часто их развитие отмечается в первые 4–6 нед. от начала приема статина, его возобновления или после увеличения его дозировки. Следует отметить, что среди лиц с развившимися мышечными симптомами на фоне приема одного статина назначение другого статина может их не вызывать, что говорит об отсутствии класс-эффекта и вероятном наличии иных причин такой «непереносимости», требующих выявления и модификации. В литературе описано, что в зависимости от применяемого статина и его дозы, наличия факторов риска миопатии у пациента частота повышения КФК (>10 верхних границ нормы (ВГН)) на фоне мышечных симптомов составляет от 1 на 1 000 до 1 на 10 000 человек в год [12].

Предрасполагающими факторами развития мышечных симптомов на фоне приема статинов рассматривают генетическую предрасположенность и некоторые клинико-анамнестические характеристики больного (возраст старше 80 лет, женский пол, монголоидная раса, высокая физическая активность, низкий индекс массы тела, сопутствующие заболевания – гипотиреоз, ревматическая полимиалгия, врожденная нейромышечная патология, заболевания почек, печени и желчного пузыря, сахарный диабет, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), реципиент органов). Показано, что накопление статинов в миоцитах усиливается при одновременном их приеме с лекарственными препаратами, подавляющими изоферменты цитохрома P450 (CYP450), а также белок 1B1 – переносчик органических анионов (БА1B1-ПО) или Р-гликопротеин 1-го типа, таких как опиоиды, фибраты, ингибиторы протеаз ВИЧ, кортикостероиды, антибиотики, нейрорепрессанты и иммунодепрессанты, полифармакотерпии и прием алкоголя [13, 14]. При этом сам патогенез развития мышечных симптомов, обусловленных приемом статинов, остается недостаточно изученным. В качестве версий обсуждаются аутоиммунный механизм, нарушение стабильности

мембраны миоцитов за счет снижения холестерина, изменение выработки клетками энергии (дефицит коэнзима Q10), дисфункция митохондрий, дефицит витамина D.

Проявления мышечных симптомов у пациентов на фоне приема статинов полиморфны: чаще всего отмечается плохая переносимость физической нагрузки, жалобы на мышечную слабость, повышенный тонус мышц (ригидность) и болезненность мышц (ноющие, тянущие миалгии) или судороги, имеющие симметричный характер [15]. В реальной клинической практике мышечные симптомы связаны с достигающей 75%-ной частотой отказа от терапии статинами или периодическим прекращением приема статинов, что существенно снижает результативность коррекции нарушений липидного обмена и негативно влияет на дальнейший прогноз пациентов [11]. По экспертной классификации все статин-индуцированные поражения мышц принято подразделять на: 1) миалгии (мышечные симптомы + нормальный уровень КФК); 2) миопатии (мышечная слабость + потенциальные гистопатологические изменения в мышцах); 3) миозиты (мышечные симптомы + повышение КФК до 10 верхних границ нормы (ВГН)); 4) рабдомиолиз (мышечные симптомы + повышение КФК свыше 10 ВГН); 5) бессимптомное повышение КФК (легкая степень > 3 ВГН, умеренная ≥ 10 ВГН и тяжелая ≥ 50 ВГН) [12].

На сегодняшний день не существует единого диагностического теста для верификации обозначенных выше мышечных проявлений: помимо субъективных жалоб, лабораторной оценки уровня КФК и установления факта связи их развития со временем начала приема статина или регресса после прекращения терапии. Крайне редко в практическом здравоохранении прибегают к использованию биопсии мышц для установления гистопатологической картины поражения. Национальная ассоциация по дислипидемиям США предложила использовать в рандомизированных клинических испытаниях опросник для определения мышечных симптомов, однако в клиническую практику он до сих пор не имплементирован [16]. В связи со сложностями диагностики статин-индуцированной миопатии представление опыта ведения таких пациентов является актуальным [17].

С 2016 г. в Кемеровской области на базе Кузбасского кардиологического диспансера им. академика Л.С. Барбараша функционирует липидный центр. Основными показаниями к направлению на специализированный липидологический прием являются: 1) наличие у пациентов тяжелых нарушений липидного обмена (исходные значения концентраций в крови общего холестерина (ОХС) > 7,5 ммоль/л, или ЛПНП > 4,9 ммоль/л, или триглицеридов (ТГ) > 5 ммоль/л), требующих подбора высокодозовой и/или комбинированной терапии липидснижающими препаратами; 2) ранний анамнез кардиоваскулярного заболевания, ассоциированного с атеросклерозом и/или хирургическим вмешательством на сосудистых бассейнах (до 55 лет), требующего «агрессивной» вторичной профилактики; 3) пациенты, нуждающиеся в гиполипидемической терапии в сложных клинических ситуациях (сочетанная патология). Здесь же

наблюдаются пациенты с недостаточной эффективностью липидснижающей терапии или подозрением на непереносимость терапии статинами из-за развития побочных эффектов [18, 19]. В настоящей статье на клиническом примере из практической деятельности липидного центра представлена возможность эффективной и безопасной оптимизации липидснижающей терапии при развитии миозита на фоне высоких доз статина у пациента с дислипидемией и с очень высоким сердечно-сосудистым риском.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., 56 лет. С 2019 г. регулярно наблюдается в липидном центре г. Кемерово с диагнозом: Основное заболевание: Дислипидемия по Фредриксону IIA-типа. Возможная семейная гиперхолестеринемия (балл по DLCNC – 3). Атеросклероз церебральных артерий. Состояние после каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) внутренней сонной артерии (ВСА) слева от 2018 г. (стеноз 80%). Стеноз ВСА справа – 30% (очень высокий риск, целевой уровень ЛПНП < 1,4 ммоль/л).

Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4, медикаментозно контролируемая артериальная гипертензия. Целевой уровень АД < 130/80 мм рт. ст.

Сопутствующие заболевания: Поллиноз, вне обострения. Лекарственная аллергия.

Анамнез заболевания: Клиника артериальной гипертензии с 2012 г., максимальное повышение артериального давления до 190/100 мм рт. ст., адаптирована к 120–125/80 мм рт. ст. Диагноз гипертонической болезни установлен. Гипотензивная терапия регулярная. Инфаркты миокарда и инсульты отрицает. Клиники стенокардии, нарушений ритма и проводимости не прослеживаются. В 2018 г. при выполнении ультразвукового обследования экстракраниальных артерий был выявлен церебральный атеросклероз со значимым стенозом ВСА слева (80%) и незначимым справа (30%). Консультирована ангионеврологом, проведена контрольная мультиспиральная компьютерная ангиография ВСА, подтвердившая степень стенозов. Обследована у кардиолога, данных за сопутствующую коронарную патологию не выявлено. В конце 2018 г. была успешно выполнена КЭЭ ВСА слева. Для предотвращения прогрессирования церебрального атеросклероза на амбулаторный этап пациентке при выписке были рекомендованы: ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке 75 мг в обед после еды, бисопролол 2,5 мг утром, периндоприл 2,5 мг вечером, аторвастатин 20 мг на ночь. В последующем пациентка амбулаторно наблюдалась у терапевта по месту жительства и дважды в год консультировалась ангионеврологом в нейрососудистом центре.

Анамнез жизни: туберкулез, вирусные гепатиты, инфекции, передающиеся половым путем, иные хронические заболевания отрицает. Аллергологический анамнез отягощен – поллиноз (береза), лекарственная непереносимость (пенициллин). Гемотрансфузий не проводилось. Травм не было. Операция аппендэктомии в детском возрасте. Акушерско-гинекологический анамнез:

2 беременности, 2 родов, менопауза с 46 лет. Не курит. Имеет отягощенный наследственный анамнез по цереброваскулярным заболеваниям (мать с 50 лет страдала гипертонической болезнью, хронической ишемией головного мозга на фоне церебрального атеросклероза). Пациентка физически активная: 3 раза в неделю занимается плаванием, 2 раза – йогой.

Липидологический анамнез: впервые повышение ОХС по амбулаторной карте отмечено с 40 лет (6,5 ммоль/л), стремилась самостоятельно добиться снижения немедикаментозно (гипохолестериновая диета, регулярная физическая активность, прием биодобавок с омега-3 и омега-6 жирными кислотами) – без существенного эффекта. В 2012 г. на фоне обследования по гипертонической болезни пациентке в виду сохранения нарушений липидного обмена (ОХС – 6,3 ммоль/л, ЛПНП – 4,1 ммоль/л), наличия отягощенного наследственного анамнеза, отсутствия эффекта от немедикаментозных мер коррекции дислипидемии был официально прописан аторвастатин 20 мг, однако в течение длительного времени пациентка от приема воздерживалась по собственным убеждениям. В 2018 г. в виду верификации церебрального атеросклероза и его хирургического лечения впервые был начат прием аторвастатина в дозе 40 мг. Однако ко 2-му мес. приема развилась выраженная слабость в икроножных мышцах, по поводу которой пациентка обращалась к терапевту, исходно было рекомендовано снижение дозы аторвастатина до 20 мг, объективно не изменившее мышечную симптоматику в течение месяца. В силу сохранения жалоб на фоне аторвастатина 20 мг препарат эмпирически был заменен терапевтом на розувастатин 10 мг, однако в течение последующего месяца приема положительной динамики по мышечным симптомам также получено не было. Помимо снижения силы икроножных мышц, добавилась их симметричная, выраженная по интенсивности боль ноющего характера, из-за чего пациентка принимает розувастатин 10 мг лишь раз в 3 дня. Контроля КФК, ферментов цитолиза не производилось. В 2019 г. пациентка впервые направляется на консультацию к кардиологу-липидологу. Предоставленные значения липидов на первом приеме: ОХС – 5,42 ммоль/л, ЛПНП – 2,6 ммоль/л, ТГ – 1,3 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – 1,0 ммоль/л. По рекомендации врача-липидолога дополнительно были назначены анализы на проверку профиля безопасности терапии (АСТ, АЛТ, КФК, глюкозу), пациентка переведена на прием статина средней интенсивности (питавастатин 4 мг на ночь ежедневно). По результатам обследований выявлена нормогликемия, АСТ – 30 Ед/л, АЛТ – 25 Ед/л, КФК – 1800 Ед/л (более 4 ВГН, но до 10 ВГН), что в совокупности с данными жалоб, анамнеза и осмотра было расценено как проявление миозита (миопатии). Биопсии мышц проведено не было. За период сдачи анализов на фоне приема питавастатина 4 мг значительно снизилась выраженность болевого синдрома в икроножных мышцах, однако сохранялась их слабость, в виду чего кардиолог-липидолог принял решение об инициации комбинированной терапии со снижением питавастатина до 2 мг на ночь и добавлением нестатинового препарата эзетимиба 10 мг утром.

Контроль профиля безопасности измененной схемы лечения через 2 нед. подтвердил снижение КФК до 730 Ед/л, через 4 нед. – до 490 Ед/л, через 6 нед. – 165 Ед/л.

В настоящее время пациентка продолжает находиться на данном липидснижающем лечении, полностью исчезли как мышечные боли, так и мышечная слабость, других побочных эффектов не отмечалось. Регулярно контролирует липидограмму и уровень КФК, осматривается липидологом, соблюдает гипохолестериновую диету, продолжает заниматься физической активностью. В 2023 г. самочувствие пациентки удовлетворительное, по церебральным стенозам без отрицательной динамики, артериальная гипертензия компенсирована. Status localis: кантом, ксантелазм, липоидной дуги роговицы нет. Липидограмма от ноября 2023 г.: ОХС – 3,1 ммоль/л, ЛПНП – 1,4 ммоль/л, ЛПВП – 1,02 ммоль/л, ТГ – 1,0 ммоль/л, КФК – 70 Ед/л.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как было показано в настоящем клиническом случае, при сохраняющемся у пациентов высоком кардиоваскулярном риске преимущества продолжения приема статина должны сопоставляться с выраженностью симптомов поражения мышц и лабораторными данными. При развитии у пациента низкого сердечно-сосудистого риска миозита на фоне приема статинов тактика ведения подразумевает необходимость повторной оценки показаний к приему статинов с усилением компонента терапевтических изменений образа жизни (отказ от курения и алкоголя, снижение артериального давления, соблюдение гиполипидемической диеты). Бессимптомное повышение КФК до 4 ВГН в обоих случаях не требует отмены статина, однако подразумевает динамическое наблюдение за концентрацией КФК.

В случае миозита и лабораторного изменения КФК > 4 ВГН, но < 10 ВГН терапия статином может быть продолжена при динамическом наблюдении за концентрацией КФК (через 2 и 6 нед.), 10-кратное превышение должно незамедлительно привести к отмене данного статинового препарата и контролю КФК раз в 2 нед. При развитии рабдомиолиза (КФК > 40 ВГН, с признаками мышечных болей, миоглобинемии, миоглобинурии) прием конкретного индуцировавшего его статина не должен возобновляться вовсе, рекомендуется провести парентеральное введение подщелачивающих растворов, контроль анализа мочи, измерения в динамике КФК, креатинина и мочевины. Кроме того, в алгоритме ведения пациентов с мышечными симптомами следует производить учет и устранение факторов, способствующих развитию статин-индуцированной миопатии. Так, нашей пациентке можно было дополнительно порекомендовать уменьшить частоту занятий спортом.

При снижении мышечных симптомов, нормализации или значимом снижении концентрации КФК производится назначение максимально переносимой пациентом низкой или средней дозы статина (кроме случаев рабдомиолиза и повышения КФК > 10 ВГН) или перевод на другой статин при тщательном наблюдении за выраженностью симптомов поражения мышц и концентрацией КФК



в динамике. Терапевтические стратегии также могут включать: прерывистый режим приема статина (через день или 2 раза в неделю), применение других липидснижающих агентов изолированно или в качестве комбинированной терапии (ингибиторы абсорбции холестерина, ингибиторы фермента пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9), ингибиторы фермента АТФ-цитратлиазы, препараты модифицированной РНК – инклизирин). Такие препараты предлагают в качестве альтернативы применению статинов у больных со стойкими мышечными симптомами, поскольку их прием не сопровождается побочными эффектами в отношении мышечной ткани [20, 21].

Весомым аргументом в пользу комбинированной терапии также является недостижение на монотерапии целевого уровня ЛПНП < 1,4 ммоль/л [22–26]. Прием эзетимиба позволит снизить таким пациентам ЛПНП на 15–20% без изменения КФК [27–30]. В нашем клиническом центре также имеется опыт успешного снижения ЛПНП (от 60 до 85%) на фоне комбинированной терапии

с ингибиторами PCSK9 (в т. ч. в составе со статином в максимально переносимой дозе и эзетимибом) у пациентов с острыми и хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, в т. ч. у пациентов с непереносимостью монотерапии статинами [18, 19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комбинированная липидснижающая терапия, включающая питавастатин в максимально переносимой дозе (2 мг) и ингибитор абсорбции холестерина эзетимиб (10 мг), может быть назначена для достижения целевых значений ЛПНП у пациентов с дислипидемией и установленным высоким кардиоваскулярным риском при развитии мышечных побочных эффектов на монотерапии статином высокой интенсивности.



Поступила / Received 22.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 22.02.2024

Принята в печать / Accepted 29.02.2024

## Список литературы / References

- Tomida J, Sato T, Yoshida T, Senda S, Nakatsuma A, Iihara N. Statin, Ezetimibe, or Fibrate Initiation and Subsequent Use for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases among Japanese Patients Aged ≥55 Years: A Nationwide Cohort Study. *Biol Pharm Bull.* 2023;46(11):1548–1557. <https://doi.org/10.1248/bpb.b23-00336>.
- Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol.* 2021;37(8):1129–1150. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>.
- Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2016;37(11):908–916. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv641>.
- Laufs U, Isermann B. Statin intolerance: myths and facts. *Eur Heart J.* 2020;41(35):3343–3345. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa582>.
- Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation.* 2013;127(1):96–103. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101>.
- Zaleski AL, Taylor BA, Pescatello LS, Dornelas EA, White CM, Thompson PD. Influence of Baseline Psychological Health on Muscle Pain During Atorvastatin Treatment. *J Cardiovasc Nurs.* 2017;32(6):544–550. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000382>.
- Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dose statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19(6):403–414. <https://doi.org/10.1007/s10557-005-5686-z>.
- Rosenbaum D, Dallongeville J, Sabouret P, Bruckert E. Discontinuation of statin therapy due to muscular side effects: a survey in real life. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(9):871–875. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2012.04.012>.
- Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol.* 2016;32(7):S35–S65. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.01.003>.
- Rosenstock RS, Baker S, Banach M, Borow KM, Braun LT, Bruckert E et al. Optimizing Cholesterol Treatment in Patients With Muscle Complaints. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(10):1290–1301. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.752>.
- Иськова ИА, Кляритская ИЛ, Цапьяк ТА, Кривой ВВ, Максимова ЕВ. Статин-индуцированная миопатия. *Крымский терапевтический журнал.* 2021;3(3):64–70. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/statin-indutsirovannaya-miopatiya/viewer>.
- Iskova IA, Klyaritskaya IL, Tsapyak TA, Krivoy VV, Maksimova EV. Statin-induced myopathy. *Crimean Journal of Internal Diseases.* 2021;3(3):64–70. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/statin-indutsirovannaya-miopatiya/viewer>.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK et al. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz007>.
- Xiang Q, Chen SQ, Ma LY, Hu K, Zhang Z, Mu GY et al. Association between SLCO1B1 T521C polymorphism and risk of statin-induced myopathy: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 2018;18(6):721–729. <https://doi.org/10.1038/s41397-018-0054-0>.
- Santos PC, Soares RA, Nascimento RM, Machado-Coelho GL, Mill JG, Krieger JE, Pereira AC. SLCO1B1 rs4149056 polymorphism associated with statin-induced myopathy is differently distributed according to ethnicity in the Brazilian general population: Amerindians as a high risk ethnic group. *BMC Med Genet.* 2011;12:136. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-136>.
- Pedro-Botet J, Millán Núñez-Cortés J, Chillarón JJ, Flores-Le Roux JA, Rius J. Severity of statin-induced adverse effects on muscle and associated conditions: data from the DAMA study. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(12):1583–1587. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1238068>.
- Rosenstock RS, Miller K, Bayliss M, Sanchez RJ, Baccara-Dinet MT, Chibedi-De-Roche D et al. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31(2):179–186. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6723-4>.
- Nikolic D, Banach M, Chianetta R, Luzzu LM, Pantea Stoian A, Diaconu CC et al. An overview of statin-induced myopathy and perspectives for the future. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(5):601–615. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1747431>.
- Барбараш ОЛ, Федорова НВ, Седых ДЮ, Груздева ОВ, Хрячкова ОН, Кашталап ВВ, Филимонова АА. Применение ингибиторов PCSK9 на госпитальном этапе лечения пациентов с острым коронарным синдромом и тяжелыми нарушениями липидного обмена. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(8):75–82. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4010>.
- Barbarash OL, Fedorova NV, Sedykh DYU, Gruzdeva OV, Khryachkova ON, Kashtalap VV, Filimonova AA. PCSK9 inhibitors for in-hospital treatment of patients with acute coronary syndrome and severe lipid metabolism disorders. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(8):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4010>.
- Седых ДЮ, Кашталап ВВ, Хрячкова ОН, Петрова ТС, Барбараш ОЛ. Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов очень высокого риска: возможности комбинации с ингибиторами PCSK9. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(6):36–41. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5030>.
- Sedykh DYU, Kashtalap VV, Khryachkova ON, Petrova TS, Barbarash OL. Intensification of lipid-lowering therapy in very high-risk patients: potential of combination with PCSK9 inhibitors. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(6):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5030>.
- Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgozoğlu LS et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J.* 2022;43(8):830–833. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab718>.
- Bosco G, Di Giacomo Barbagallo F, Spampinato S, Lanzafame L, Di Pino A, Piro S et al. Management of Statin Intolerant Patients in the Era of Novel Lipid Lowering Therapies: A Critical Approach in Clinical Practice. *J Clin Med.* 2023;12(6):2444. <https://doi.org/10.3390/jcm12062444>.

22. Кухарчук ВВ, Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Арабидзе ГГ, Бубнова МГ, Балахонova ТВ и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации IV пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемия*. 2020;38(1):7–42. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/noa.pdf>. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Balakhonova TV et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis: Russian recommendations VII revision. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;38(1):7–42. Available at: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/noa.pdf>.
23. Morales C, Plana N, Arnau A, Matas L, Mauri M, Vila À et al. Causes of failure to achieve the low density lipoprotein cholesterol therapeutic target in patients with high and very high vascular risk controlled in Lipid and Vascular Risk Units. EROMOT study. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30(1):1–9. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2017.07.003>.
24. Russell C, Sheth S, Jacoby D. A Clinical Guide to Combination Lipid-Lowering Therapy. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20(4):19. <https://doi.org/10.1007/s11883-018-0721-2>.
25. Masana L, Ibarretxe D, Plana N. Reasons Why Combination Therapy Should Be the New Standard of Care to Achieve the LDL-Cholesterol Targets: Lipid-lowering combination therapy. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(8):66. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01326-w>.
26. Toth PP, Farnier M, Tomassini JE, Foody JM, Tereshakovec AM. Statin combination therapy and cardiovascular risk reduction. *Future Cardiol*. 2016;12(3):289–315. <https://doi.org/10.2217/fca-2015-0011>.
27. 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(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
28. Jain P. Traditional and novel non-statin lipid-lowering drugs. *Indian Heart J*. 2024;76(1):38–43. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2023.11.003>.
29. Vavlukis M, Vavlukis A. Adding ezetimibe to statin therapy: latest evidence and clinical implications. *Drugs Context*. 2018;7:212534. <https://doi.org/10.7573/dic.212534>.
30. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137(15):1571–1582. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – О.Л. Барбараш  
 Написание текста – Д.Ю. Седых, В.В. Кашталап  
 Сбор и обработка материала – Д.Ю. Седых  
 Обзор литературы – Д.Ю. Седых, В.В. Кашталап  
 Анализ материала – Д.Ю. Седых, В.В. Кашталап  
 Редактирование – О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап  
 Утверждение окончательного варианта статьи – О.Л. Барбараш

### Contribution of authors:

Concept of the article – Olga L. Barbarash  
 Text development – Darya Yu. Sedikh, Vasily V. Kashtalap  
 Collection and processing of material – Darya Yu. Sedikh  
 Literature review – Darya Yu. Sedikh, Vasily V. Kashtalap  
 Material analysis – Darya Yu. Sedikh, Vasily V. Kashtalap  
 Editing – Olga L. Barbarash, Vasily V. Kashtalap  
 Approval of the final version of the article – Olga L. Barbarash

### Информация об авторах:

**Седых Дарья Юрьевна**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; [md-sedih@mail.ru](mailto:md-sedih@mail.ru)

**Кашталап Василий Васильевич**, д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической кардиологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; [v\\_kash@mail.ru](mailto:v_kash@mail.ru)

**Барбараш Ольга Леонидовна**, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; [olb61@mail.ru](mailto:olb61@mail.ru)

### Information about authors:

**Darya Yu. Sedikh**, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Circulatory Pathology, Department of Clinical Cardiology, Cardiologist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; [md-sedih@mail.ru](mailto:md-sedih@mail.ru)

**Vasily V. Kashtalap**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; [v\\_kash@mail.ru](mailto:v_kash@mail.ru)

**Olga L. Barbarash**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; [olb61@mail.ru](mailto:olb61@mail.ru)