

СТАТИНЫ – СТАРЫЕ МИФЫ И НОВЫЕ ФАКТЫ

Смирнова М.Д. - ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Агеев Ф.Т. - ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Статины – наиболее изученная группа препаратов, снижающая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность и занимающая одно из лидирующих мест в российских и международных клинических рекомендациях по лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Статья посвящена распространенным среди пациентов заблуждениям, касающимся статинов, их побочным эффектам, особенностям приема и их влиянию на приверженность терапии. Всесторонне рассматриваются самые популярные заблуждения с целью дать в руки практикующим врачам: кардиологам, терапевтам, неврологам оружие для борьбы с этими мифами и повысить приверженность пациентов терапии статинами. Сопоставляются имеющиеся заблуждения и данные исследований. Освещаются новые данные, касающиеся использования статинов у разных категорий больных, связь их приема с онкопатологией, заболеваниями печени, деменцией и риском развития сахарного диабета и катаракты на фоне приема статинов. Приводится сравнительная характеристика эффективности и особенностей фармакодинамики различных статинов. Представлены новые данные о «дополнительных» эффектах статинов. Ключевые слова: статины, розувастатин, профилактика сердечно-сосудистых осложнений, приверженность терапии.

На сегодняшний день статины – одна из наиболее изученных групп препаратов с доказанной способностью снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Они по праву занимают одно из ключевых мест в международных клинических рекомендациях по лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества атеросклероза и российским рекомендациям [1, 2], терапия статинами в настоящее время показана (табл. 1):

Общий сердечно-сосудистый риск (SCORE), %	Уровень ХС ЛНП, ммоль/л				
	< 1,8	1,8 – <2,6	2,6 – <4,0	4,0 – <4,9	≥4,9
<1	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия
Класс/уровень	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
1 – <5	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия
Класс/уровень	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
5 – <10	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥ 10 или очень высокий риск	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Примечание: а – класс рекомендаций, b – уровень доказательности, с – пациентам с ИМ необходимо назначать статины независимо от уровня ХС ЛНП. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, SCORE – Systemic Coronary Risk Estimation.

1. Лицам категории очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) независимо от исходного уровня холестерина (ХС):

- подтвержденное ССЗ, что включает перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), острый коронарный синдром, реваскуляризацию коронарных и других артерий в анамнезе, инсульт, транзиторную ишемическую атаку, периферический симптомный атеросклероз, а также значимое атеросклеротическое поражение по данным коронарной ангиографии или ультразвука сонных артерий;
- сахарный диабет (СД) с поражением органов-мишеней (например, протеинурия) либо в сочетании с такими факторами риска, как курение, артериальная гипертензия (АГ) или дислипидемия;
- тяжелая хроническая болезнь почек (ХБП) (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²);
- 10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE \geq 10%.

2. Лицам категории высокого риска при уровне ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) \geq 1,8 ммоль/л:

- 10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE \geq 5% и < 10%;
- хотя бы один выраженный фактор риска (общий холестерин (ОХС) > 8,0 ммоль/л либо артериальное давление \geq 180/110 мм рт. ст.);
- большинство пациентов с СД, не вошедших в категорию очень высокого риска;
- умеренная ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²).

3. Лицам категории умеренного риска, если желаемый уровень ХС не достигнут при изменении образа жизни пациента и уровень холестерина ХС ЛПНП исходно \geq 2,6 ммоль/л:

- 10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE \geq 1% и < 5%.

4. Лицам из категории низкого риска при уровне ХС ЛНП исходно \geq 4,9 ммоль/л и неэффективности немедикаментозных методов:

- 10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE < 1%.

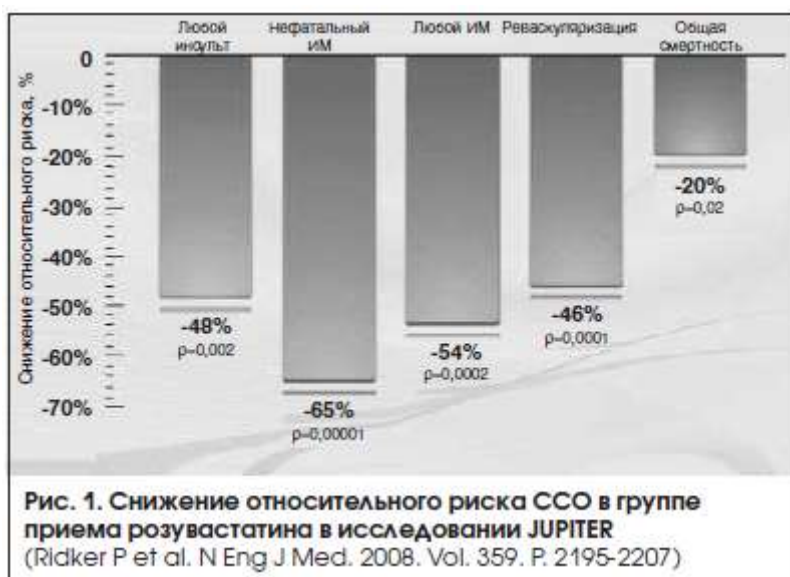
Без большого преувеличения можно сказать, что мы живем в эру статинов. Но в то же время именно эта группа препаратов (как ни одна в кардиологии) окружена плотной завесой мифов. Причем эти мифы живут не только в сознании пациентов, далеких от медицины, но и в головах врачей. Быть может, именно в этом кроется причина того, что реальное число больных, охваченных терапией статинами, очень отличается от того, что диктуют рекомендации. Так, по данным российского многоцентрового эпидемиологического исследования по изучению распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах РФ – «ЭССЕ-РФ» (2014 г.), статины принимают только 9,7% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) от 35 до 64 лет, из которых всего 9,2% достигают целевых значений ХС ЛНП, т. е. лечатся согласно рекомендациям менее 1% даже больных ИБС, не говоря уж о больных высокого и, тем более, умеренного риска [3]. Впрочем, в европейских странах ситуация тоже далека от идеала. Так, по результатам датского исследования [4], пятая часть популяции 35–100 лет недополучает лечение статинами в соответствии с критериями европейских рекомендаций, в то время как 0,2% людей получают терапию, направленную на снижение уровня холестерина без

достаточных на то оснований. В той же Дании [5] были изучены 674 тыс. случаев длительного приема статинов – 14% пациентов бросили принимать статины к 6-му мес. лечения. Параллельно анализировались публикации в средствах массовой информации. Была обнаружена 1931 статья про статины, опубликованная в датских масс-медиа за период наблюдения с 1995 по 2011 г. Негативную информацию содержали более 300 статей. Исследователи отметили, что в большинстве случаев новости о статинах переводились из британских первоисточников. По мнению авторов исследования, 9%, т. е. 2/3 пациентов бросили прием препаратов именно под влиянием этих статей. Если добавить, что у больных, отказавшихся от приема статинов, число ИМ было больше на 20%, а фатальных – на 18%, то проблема вмешательства мифов в лечебный процесс приобретает огромное значение. Цель этой статьи – всесторонне рассмотреть самые популярные мифы с целью дать в руки практикующим врачам: кардиологам, терапевтам, неврологам оружие для борьбы с этими заблуждениями, а значит, повысить приверженность пациентов столь необходимой им терапии. Итак, какие самые распространенные мифы встречаются в повседневной деятельности практического врача, ведущего амбулаторный прием?

Миф 1. «Статины нужны только тяжелым больным, тем, кто уже перенес инфаркт или болен ИБС»

Как и любой миф, он опирается на реальные факты. Разумеется, статины рекомендованы для вторичной профилактики больным ИБС, что и прописано в рекомендациях. В исследованиях, подтверждающих этот постулат, в общей сложности приняли участие сотни тысяч больных. Установлено, что статины при длительном (3–5 лет) систематическом приеме с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий снизили риски общей смертности: на 30% в исследовании 4S [6], на 43% – в исследовании GREACE [7], коронарную смертность – на 42% [6]. Однако целесообразность использования статинов для первичной профилактики также доказана целым рядом исследований. Особенно интересны в этом плане два исследования, проведенные с использованием оригинального розувастатина (Крестор®, «АстраЗенека»): JUPITER [8] и HOPE-3 [9].

Основной целью исследования JUPITER [8] стало изучение способности розувастатина предотвращать сердечно-сосудистые события у практически здоровых лиц с уровнем холестерина ХС ЛПНП < 3,0 ммоль/л, но с высоким уровнем С-реактивного белка (≥ 2 мг/л). В основную группу было включено 8857 пациентов, в контрольную – 8864. Больные должны были принимать либо 20 мг розувастатина, либо плацебо, средний срок наблюдения составил около 2 лет. Выяснилось, что даже у этих практически здоровых людей розувастатин снижал общую смертность на 20%, число ИМ – на 54%, число инсультов – на 48% (рис. 1).



Относительный риск сердечно-сосудистых событий снижался независимо от пола, возраста, наличия АГ, метаболического синдрома, семейной предрасположенности к ИБС, высокого и низкого риска по Фремингемской шкале. В исследование Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3) [9] включали мужчин 55 лет или старше и женщин 65 лет и старше, у которых не было ССЗ, но имелся хотя бы один из дополнительных факторов риска: отношение окружности талии к окружности бедер более 0,85 у мужчин и более 0,90 у женщин; курение; низкая концентрация в крови липопротеинов высокой плотности (ЛВП) (менее 1,0 и 1,3 ммоль/л у мужчин и женщин соответственно); нарушение углеводного обмена (повышение уровня глюкозы в крови натощак, нарушенная толерантность к глюкозе или неосложненный сахарный диабет 2-го типа (СД2), компенсируемый только диетотерапией); начальные стадии дисфункции почек; отягощенный семейный анамнез. Кроме того, в исследование включали женщин 60 лет или старше, у которых было не менее 2-х из таких факторов риска. Пациенты включались в исследование независимо от исходных значений холестерина, ЛПНП и цифр АД. По мнению авторов исследования, тактика приема небольших доз препаратов без учета цифр АД и уровня липидов позволит снизить риск ССЗ большому количеству пациентов, сэкономив ресурсы здравоохранения за счет снижения количества контрольных визитов и лабораторных анализов. При наличии критериев включения больные включались во вводную фазу, в ходе выполнения которой в течение 4 нед. участники принимали оба активных исследуемых препарата (гиполипидемический или антигипертензивный). При переносимости такого режима приема исследуемых больных распределяли в группу приема препарата, содержащего постоянные дозы кандесартана (16 мг/сут) и гидрохлоротиазида (ГХТ) (12,5 мг/сут) или плацебо, а также приема розувастатина (10 мг/сут) или плацебо. Таким образом было сформировано 4 группы. В исследование были включены 12 705 участников. Полученные данные (рис. 2) свидетельствовали, что сочетанный прием розувастатина (10 мг/сут), кандесартана (16 мг/сут) и ГХТ (12,5 мг/сут) сопровождался меньшей частотой развития ССО по сравнению с приемом плацебо. Также получено снижение риска ССО на фоне розувастатина по сравнению с плацебо у всех пациентов, независимо от присоединения гипотензивных препаратов и исходного уровня холестерина (рис. 2). Таким образом, применение розувастатина у пациентов без ССЗ, но со средним (промежуточным) риском их возникновения снижает риск ССЗ, тогда как применение кандесартана и гипотиозида было эффективно только в подгруппе лиц, у которых исходный уровень систолического АД



Соответственно, идея назначать статины всем пациентам умеренного риска ССО, конечно, при отсутствии противопоказаний, находит все больше сторонников.

К сожалению, в настоящее время именно молодые пациенты недополучают препараты для лечения гиперхолестеринемии. Чаще им рекомендуют только изменение образа жизни, при этом риск развития ССЗ остается высоким. Анализ данных стационарных и амбулаторных пациентов из национального реестра IBM Explorys, в котором содержится информация о 360 медицинских центрах в США [10], показал, что частота назначения статинов значительно отличалась в разных возрастных группах. В возрасте около 30 лет только 32% пациентов, которым они были показаны согласно национальным рекомендациям, получали статины, в возрасте около 40 лет – 47%, около 50 лет – 61% пациентов. В то же время летом 2017 г. были опубликованы данные, подтвердившие эффективность и экономическую целесообразность раннего начала приема статинов. Исследование с применением модели микромоделирования продемонстрировало, что назначение статинов пациентам с 7,5-процентным увеличением риска инсульта или инфаркта на протяжении ближайших 10 лет позволяет предотвратить развитие около 160 тыс. ССО. По мнению экспертов, экономически целесообразно было бы назначение статинов 48–67% американцев в возрасте 40–75 лет [11].

Открытым остается вопрос, стоит ли назначать статины для первичной профилактики лицам, достигшим 75 лет. С одной стороны, риск побочных явлений у них значительно выше, о чем будет сказано ниже, а данных о благоприятном влиянии приема статинов на прогноз в этой группе недостаточно. Результаты метаанализа связи уровня ХС в крови и сосудистой смертности указывают на то, что высокий общий ХС является существенным фактором риска для смертности от ИБС во всех возрастах, но эта связь ослабевает у пожилых людей; снижение ХС на 1 ммоль/л было ассоциировано с примерно 50-процентным (ОР 0,44) снижением смертности от ИБС в возрастной группе 40–49 лет по сравнению с ОР 0,85 для 80–89 лет [1]. Однако, несмотря на относительное снижение риска у пожилых пациентов, увеличение частоты ИБС означает, что абсолютное число событий, связанных с холестерином, является самым высоким в этой группе. Сведения о лечении пациентов в возрасте 80–85 лет очень ограничены. Пожилые пациенты часто получают комбинации из различных препаратов, поэтому следует учитывать стоимость терапии и возможность лекарственного взаимодействия. Тем не менее фармакоэкономическое исследование, проведенное в США, показало, что прием статинов пациентами 75–94 лет может быть экономически выгодным [12], но только при условии их хорошей переносимости. Прием статинов всеми лицами от 75 до 94 лет в течение 10 лет предупредил бы 105 000 (4,3%) случаев ИМ и 68 000 (2,3%) смертей от ИБС при дополнительных расходах (с поправкой на инвалидность). В каждом конкретном случае решение о назначении статинов лицам старше 75 лет должно приниматься в

индивидуальном порядке, а прием этих препаратов – ни в коем случае не ухудшать качество жизни пациента.

Миф 2. «Зачем мне их пить, у меня и так холестерин нормальный» (или «Я лучше посижу на диете»)

К сожалению, у большинства пациентов, произносящих на приеме у кардиолога эту фразу, уровень ХС ЛНП превышает целевые значения. Что касается диетотерапии, то как самостоятельный метод лечения она рекомендована только лицам с высоким уровнем ХС и средним или низким общим сердечно-сосудистым риском. Но для пациентов высокого и очень высокого риска это только вспомогательное средство. Пациентам же с острым ИМ необходимо назначать статины независимо от уровня ХС ЛНП. Мало того, у пациентов среднего и низкого риска также следует задуматься о назначении фармакотерапии в случае недостижения целевых значений при использовании немедикаментозных методов (табл. 1). Приоритет в этом случае надо отдать розувастатину, т. к. именно он доказал свою эффективность у этой категории пациентов. Кроме того, как показали последние исследования, роль диеты, возможно, переоценена, т. к. выяснилось, что замена сливочного масла на растительные жиры, богатые линолевой кислотой, приводит к снижению уровня холестерина в крови, но не оказывает влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [13]. Вывод этот был сделан на основании анализа результатов масштабного исследования MCE (Minnesota Coronary Experiment), сбор данных для которого был начат в 1968 г., а закончен в 1973 г. Итоговые материалы его были опубликованы лишь в 1989 г. По мнению ученых, публикация неполных данных MCE способствовала распространению в обществе мнения о преимуществе растительных жиров перед животными. По мнению экспертов, высказанному в редакционной статье British Journal of Sports Medicine, широко распространенное среди врачей и общественности мнение, что насыщенные жиры «забивают артерии» и вызывают ИБС, является «простой ошибкой». Как аргумент, приводится отсутствие доказательств связи между потреблением насыщенных жиров и повышенным риском ССЗ, диабета и смерти [14].

Миф 3 (новый!) «Статины нужны всем!» (у кого холестерин больше 5)

Этот миф – совсем новое явление, свидетельствующее о продвижении знаний о роли статинов в профилактике ССЗ в массы и о не вполне критичном их восприятии. Речь идет о тех 0,2% датских и бесконечно малом числе российских пациентов, которые начинают принимать статины без должных показаний. Последние годы периодически на приеме у врача появляются дамы лет 40–50 с общим ХС 6 ммоль/л и без каких-либо дополнительных факторов риска, которые требуют немедленно им «что-нибудь» назначить. Так вот, несмотря на все сказанное выше, все же не следует назначать статины пациентам низкого риска с ХС ЛНП < 4,9 ммоль/л и пациентам среднего риска с ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л.

Миф 4. «Стоит принять таблетку – придется пить всю жизнь»

В общественном сознании прием кардиологических препаратов приравнивается к применению наркотиков – с обязательным развитием зависимости и негативными последствиями при отмене. Именно по этой причине многие пациенты, особенно молодые, отказываются от приема препаратов. Необходимо особо оговаривать, что никакой зависимости статины не вызывают, а при их отмене, которая, разумеется, крайне нежелательна, все просто вернется на круги своя, и риск осложнений будет такой же, как до начала лечения, но никак не выше. Действительно, статины назначаются на неопределенно долгое время, фактически пожизненно. В ответ на сомнения больного врач может привести аргумент, что в этом случае жизнь продлевается. Так, российский

фармакоанализ показал, что непрерывный прием препарата Крестор® в течение 12 мес. при вторичной профилактике у больных с высоким риском развития ССО приводит к увеличению продолжительности жизни на 0,93 года за 1 год приема и на 3,47 года за 5 лет [15]. С другой стороны, даже прерывистый прием статинов лучше, чем отсутствие их приема. По данным американского наблюдательного исследования [16], не только ежедневная, но и прерывистая терапия статинами дает положительный результат. В этом исследовании часть пациентов бросала прием препаратов, главным образом из-за побочных эффектов. Затем часть бросивших возобновила прием – постоянный или прерывистый (через день, «курсами»). Разумеется, ежедневная терапия по сравнению с прерывистой терапией ассоциируется с более выраженным снижением уровня ЛПНП, однако и при прерывистой достигнуто снижение общей смертности по сравнению с больными, прекратившими принимать статины ($p=0,08$) по итогам 8-летнего наблюдения.

Миф 5. «Летом можно сделать перерыв», «от лекарства нужно отдохнуть»

Представление, что от препаратов надо «отдыхать», весьма устойчиво. Особенно часто «лекарственные каникулы» больные любят устраивать себе летом, мотивируя это более здоровым питанием с преобладанием свежих фруктов и овощей и уменьшением доли животных жиров. Особенно актуально это для жаркой погоды. Однако опыт аномально жаркого лета 2010 г. показал, что непрерывный прием статинов в этот период снижал риск сердечно-сосудистых осложнений на 50% в общей группе и на 56% у больных ИБС [17]. По условиям протокола исследования [17] больные получали оригинальный розувастатин Крестор®. Возможно, одна из причин протективного действия розувастатина – в обсуждаемом в последнее время положительном воздействии статинов на микроциркуляцию [18]. У больных ИБС механизм терморегуляции несовершенен, и одна из причин этого, по-видимому, – нарушение периферической вазодилатации – важнейшего механизма теплоотдачи. По данным исследователей, терапия розувастатином увеличивает общий уровень перфузии в тканях, усиливает эндотелийзависимое снижение тонуса артериол и снижает нейрогенный и миогенный компоненты тонуса в прекапиллярных артериолах кожи у больных ИБС, что, по всей видимости, способствует лучшей адаптации к высоким температурам.

Миф 6. «Все статины одинаковые»

Наука не стоит на месте, поэтому статины разных поколений отличаются друг от друга по эффективности, а также по фармакокинетическим свойствам. Какой же препарат предпочесть? Чтобы ответить на этот вопрос, нужно владеть информацией об эффективности влияния различных статинов на уровень ХС ЛПНП в крови, а также о частоте достижения целевых концентраций ХС ЛПНП при использовании таких доз. С целью получения такой информации было проведено многоцентровое рандомизированное открытое исследование STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) [19]. В исследование было включено 2268 больных с гиперхолестеринемией, которые были рандомизированы в группы приема розувастатина (10, 20, 40 или 80 мг/сут), аторвастатина (10, 20, 40 или 80 мг/сут), симвастатина (10, 20, 40 или 80 мг/сут) и правастатина (10, 20 или 40 мг/сут) в течение 6 нед. Результаты исследования свидетельствовали, что прием розувастатина в дозах от 10 до 80 мг/сут приводил к более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП по сравнению с аналогичными дозами аторвастатина – на 8,2% ($p<0,001$), симвастатина – на 12–18% ($p<0,001$), а также на 26% по сравнению с применением правастатина по 10–40 мг/сут ($p<0,001$). Более 2/3 пациентов высокого риска ССО достигали целевого уровня на 10 мг розувастатина или 20 мг аторвастатина. Обсервационное ретроспективное исследование

PERI (77 775 пациентов) [20] показало преимущество оригинального розувастатина Крестор® («АстраЗенека») перед другими статинами (аторва -, симва- и правастатин) в реальной клинической практике в предупреждении госпитализаций по случаю фатального и нефатального ИМ, инсульта, утяжеления течения ИБС и реваскуляризации.

Статины различают по фармакокинетическим свойствам: абсорбции, связыванию с белками плазмы, взаимодействию с цитохромами, по путям выведения, времени полураспада и другим фармакокинетическим параметрам. Ловастатин и симвастатин – пролекарства. Только после первого прохождения через печень они приобретают свойства активной лекарственной формы, в то время как все остальные статины изначально поступают в виде активного лекарства. Ловастатин, симвастатин и аторвастатин метаболизируются при участии изофермента 3A4 системы цитохрома P-450 (CYP 3A4), так же, как и 50% используемых в медицине веществ [20]. Флувастатин и розувастатин метаболизируются главным образом через CYP 2C9, что обеспечивает уменьшение риска нежелательного лекарственного взаимодействия, минимальное проникновение во внепеченочные ткани и минимальный риск развития миалгии.

Еще одним преимуществом розувастатина является то, что терапевтический эффект развивается уже в течение 1 нед. после начала терапии препаратом, через 2 нед. лечения достигается 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-й нед. терапии и поддерживается при регулярном приеме. Это ускоряет подбор дозы препарата и повышает приверженность больных терапии. Препарат может назначаться в любое время суток, независимо от приема пищи. Это удобно, а удобство повышает приверженность терапии. Эффект симвастатина развивается несколько позже – в течение 2 нед. и достигает максимума к 4–6-й нед., что замедляет подбор дозы. Принимать его надо только на ночь, что не всегда удобно.

Миф 7. «Это очень дорого»

Да, действительно, статины, особенно оригинальные, стоят недешево. Однако это ситуация, когда «скупой платит дважды». Доказано, что улучшение приверженности терапии приводит не к увеличению, а к снижению расходов на лечение [21]. В уже упоминаемом нами фармакоэкономическом исследовании 2011 г. [15], в котором анализировалось влияние симвастатина, аторвастатина и оригинального розувастатина на прямые медицинские затраты у пациентов с высоким риском развития ССО, было показано: использование всех трех статинов приводит к снижению использования медицинских ресурсов. Наибольшая экономия достигнута при применении розувастатина, что связано с более высокой эффективностью препарата. Исследователи отметили, что, учитывая высокую клиническую значимость осложнений ССЗ и их значительное финансовое бремя для системы здравоохранения, дополнительные затраты на все три статина не превышают «порог готовности платить», определенный в Российской Федерации на момент проведения исследования, и являются фармакоэкономически обоснованным выбором при вторичной профилактике ССЗ у пациентов с высоким риском. Как ни удивительно, затраты на достижение целевых значений ХС ЛНП меньше при использовании оригинального препарата Крестор по сравнению с, казалось бы, более дешевыми дженерическими аторвастатином (на 31%) и симвастатином (на 36%), что показали опубликованные в 2004 г. результаты еще одного российского фармакоэкономического исследования [23].

Миф 8. «Статины надо периодически менять, чтобы к ним не привыкнуть»

Делать этого не следует, что показало, в частности, наше собственное исследование [24]. В исследовании было включено 163 пациента с высоким / очень высоким риском ССО по

шкале SCORE и 173 пациента с ИБС. В качестве гиполипидемического препарата в течение 1-го года все пациенты принимали оригинальный розувастатин, который выдавался бесплатно. Через 1 год были достигнуты снижение уровня общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП, повышение уровня ХС ЛПВП. Отмечены также статистически значимое повышение приверженности терапии в обеих группах и улучшение качества жизни пациентов. В начале 2-го года больным было предложено перейти на терапию дженерическим аторвастатином, который выдавался также бесплатно. Часть больных не захотела менять лечение и осталась на терапии Крестором, который они покупали уже самостоятельно. В результате замены препаратов 66,7% пациентов вообще прекратили прием статинов к концу 2-го года, 16,3% остались на терапии Крестором, и только 17% реально принимали выдаваемый им бесплатно аторвастатин. В дальнейшем у пациентов, которые перешли на прием аторвастатина, была отмечена отрицательная динамика достигнутых показателей, а именно достоверное повышение уровня общего ХС ($p=0,004$) и ХС ЛПНП ($p=0,002$). У пациентов, продолжающих прием розувастатина, уровень общего ХС не изменился, однако было отмечено незначительное, но статистически значимое повышение уровня ХС ЛПНП. Главной причиной снижения эффективности при смене препарата было не качество дженерического препарата, а назначение неадекватных доз и резкое снижение приверженности терапии. Таким образом, при достаточной эффективности и хорошей переносимости препарата замена его нецелесообразна, поскольку провоцирует прекращение терапии вообще и потерю достигнутого гиполипидемического эффекта.

Миф 9 (самый главный). «Они очень вредные»

Миф этот очень популярен. Так, при подготовке статьи на одном из «медицинских» интернет-ресурсов мы прочитали следующее: «Врачам хорошо известен эффект, когда лечение медикаментами одного заболевания может спровоцировать другое. К таким коварным препаратам, вне всякого сомнения, стоит отнести и средства для лечения кардиологических заболеваний – статины. Анализ имеющихся данных показывает, что их прием повышает риск заболевания раком и может привести к слабоумию.... У некоторых пациентов, регулярно принимающих статины, наблюдались кратковременные провалы в памяти, депрессии и перепады настроения. Более ранние исследования доказали, что статины могут вызывать нарушение деятельности печени, острую почечную недостаточность, катаракты и мышечную миопатию». Оставим на совести журналистов очевидные стилистические и логические ошибки. Действительно ли статины настолько коварны?

Начнем с самого актуального

1. Статины и печень. Единственное, что верно в этом самом популярном мифе, – это то, что мишень для воздействия статинов находится в этом органе. Тем не менее [25]:

- Прогрессирование печеночной недостаточности на фоне приема статинов бывает исключительно редко.
- Увеличение уровня трансаминаз > 3 раз выше нормы встречается у 1,1% пациентов, принимавших розувастатин, против 0,5% пациентов, принимавших плацебо.
- Статины разрешены к использованию у пациентов с алкогольным поражением печени и/или хроническими заболеваниями печени вне обострения.
- Статины не ухудшают прогноз при хронических вирусных гепатитах.
- Повышение уровня трансаминаз часто редуцируется при уменьшении дозы или замене препарата на другой статин.

Мало того, трехлетнее проспективное исследование The Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) [7] показало, что из 880 больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), которые принимали статины, менее 1% полностью прекратили прием препарата из-за развития побочного эффекта, связанного с поражением печени (отмечалось повышение концентрации аланинаминотрансферазы (АлАТ) или аспаратаминотрансферазы (АсАТ) более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы). Более того, в подгруппе больных с исходно повышенной концентрацией АлАТ, АсАТ или гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), которые принимали статины, на фоне начатой терапии отмечено улучшение биохимических показателей функции печени. В течение 3 лет показатели функции печени нормализовались у 89% больных. Риск развития ССО на фоне приема статинов снизился на 68%. Таким образом, у больных со слабовыраженным и умеренным повышением биохимических показателей функции печени, предположительно обусловленным НАЖБП, применение статинов не только безопасно, но и может улучшить биохимические показатели функции печени.

У больных гепатитом С, получавших статины, частота легких и умеренных изменений биохимических показателей функции печени была почти в 2 раза выше, чем у не получавших статины, однако частота тяжелых изменений у них была ниже в 5,5 раза. Среди больных, получавших статины, частота легких и умеренных нарушений, тяжелых нарушений и отмены статинов из-за гепатотоксичности была сходной с таковой у больных с выявленными антителами к вирусному гепатиту С и без них. Следовательно, назначение статинов больным хроническим гепатитом С представляется безопасным [26]. Ю. Цан и соавт. [27] представили данные, что применение статинов может уменьшить риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов, страдающих гепатитом В. Снижение риска развития ГЦК ассоциировано с приемом статинов, причем дозозависимо. При низких дозах статинов снижение риска составило лишь 34%, в то время как высокие дозы снижали риск на 66%. В сравнении со статинами в группе контроля, принимавшей гиполипидемические препараты из других групп, статистически значимого снижения риска ГЦК не отмечалось. Посредством воздействия на метаболизм оксида азота статины также способны уменьшать портальную гипертензию у пациентов с циррозом печени [28]. Вышесказанное позволяет сформулировать важный в практическом отношении вывод: прием статинов снижает не только сердечно-сосудистый риск, но и риск развития некоторых осложнений хронического вирусного гепатита и НАЖБП. Кроме того, имеются данные, что статины уменьшают риск желчекаменной болезни. Люди, получившие 5 и более рецептов на статины, имели более низкий риск желчекаменной болезни (11–24%), чем люди, не принимавшие статины вообще. Для тех же, кому было выписано 20 и больше рецептов, риск снижался на 24% [29].

2. Рабдомиолиз и миопатия

Исследователи изучили данные более 28 тыс. взрослых пациентов, получавших статины в период с 2000 по 2011 г., у которых наблюдалась как минимум одна нежелательная реакция, предположительно связанная с приемом статинов [30]. Наиболее распространенными побочными явлениями были жалобы со стороны костно-мышечной системы (17,8%), особенно миалгии. Тем не менее 20 тыс. пациентов продолжили прием препаратов, несмотря на побочные эффекты, которые со временем прошли или стали малозначимы. Насколько миалгии были связаны с приемом медикаментов – вопрос достаточно спорный. Результаты специально проведенного анализа демонстрируют так называемый эффект ноцебо с увеличением числа нежелательных явлений со стороны

мышечной системы только в случаях, когда пациенты и их врачи знали о проведении терапии статинами, но не в случаях, когда такая терапия была маскированной [31]. Кстати, подобное относилось и к эректильной дисфункции. Очень редко у отдельных пациентов отмечается поражение мышц, характеризующееся значительным повышением уровней креатинкиназы, рабдомиолизом, гемоглобинурией и острой почечной недостаточностью. Частота рабдомиолиза, по оценкам экспертов, составляет 1–3 случая / 100 000 пациенто-лет [1]. Он наиболее вероятен у лиц с факторами риска развития такого рода осложнений, которые будут перечислены ниже. Чаще описывается мышечная боль (миалгия) без подъема уровня креатинкиназы (КК) и нарушения функции. Фактическая частота миалгии остается неясной. В метаанализе рандомизированных клинических исследований ее частота в группе терапии статинами не возрастала [1], в наблюдательных исследованиях она колеблется в пределах от 10 до 15% [1]. В одном из исследований, спланированном специально для изучения влияния статинов на мышечные симптомы, частота жалоб составила около 5% [1]. У пациентов с высоким риском ССЗ очень важно верифицировать диагноз, прежде чем оставить пациента без лечения статинами. Диагноз должен основываться на факте прекращения симптомов при отмене статинов и их возврате при возобновлении терапии и требует тщательного сбора анамнеза. У больных с высоким или очень высоким риском развития ССО следует начинать лечение с максимально переносимой дозы статина в комбинации с ингибитором абсорбции холестерина. Несмотря на отсутствие данных по влиянию на прогноз, такие схемы следует рассматривать у пациентов с высоким риском, которые не переносят статины в рекомендованной дозе.

Предикторы миопатий [32]:

- Возраст старше 80 лет, женский пол, недостаточная масса тела, азиатское происхождение.
- Диета с низким содержанием белка, избыточное потребление сока грейпфрута или клюквы.
- Обширная травма или хирургическая операция, острая инфекция, трансплантация органов, травмы, ВИЧ, сахарный диабет.
- Гипотиреоз.
- Дефицит витамина D.
- Избыточное потребление алкоголя.
- Хронические заболевания печени и почек.
- Назначение статинов сразу в высокой дозе.
- Полиморфизм изоферментов цитохрома P450 или белков – переносчиков лекарств.
- Воспалительные или наследственные нервно-мышечные заболевания.
- Указание на повышение КК или необъяснимые боли в мышцах в анамнезе.

Из 601 случая рабдомиолиза (FDA report, 2000) 55% были связаны с терапией препаратами, влияющими на метаболизм статинов, что объясняет значительно меньшую частоту развития этого грозного осложнения на фоне приема розувастатина [2].

3. Статины и онкопатология

На сегодняшний день нет хоть каких-то данных, которые бы свидетельствовали о роли статинов в развитии онкологических заболеваний. Подобный миф был рожден тем, что внезапное снижение уровня холестерина иногда служит маркером (но никак не причиной) развития онкопатологии. Метаанализ, включивший в общей сложности 26

рандомизированных исследований (103 573 пациента) и 12 обсервационных исследований (826 854 пациента), не выявил статистически значимых ассоциаций терапии статинами с развитием рака [34]. Не подтвердилась эта связь и в других крупных рандомизированных исследованиях и метаанализах, проведенных в последующие годы, в частности, в описанных выше HOPE-3 [9] и JUPITER [8]. Более того, использование статинов ассоциируется с достоверным уменьшением смертности от рака молочной железы (ОР 0,6), яичников (ОР 0,58), желудка (ОР 0,68), колоректального рака (ОР 0,57), саркомы (ОР 0,45), но не рака легких [35]. Есть данные о снижении риска развития колоректального рака на фоне приема статинов на 47% (с поправкой на известные факторы риска) [36]. Поскольку снижение риска относительно невелико, необходимы дальнейшие исследования данной проблемы.

4. Статины и деменция

Также не подтвердились опасения возможного отрицательного влияния статинов на центральную нервную систему, сон, эмоциональную сферу и когнитивные функции человека. Более того, результаты исследований последних лет показали, что статины при длительном приеме способствуют предотвращению развития деменции, не только сосудистой, но и несосудистой. Метаанализ 7 обсервационных исследований показал снижение риска деменции на фоне приема статинов (ОШ = 0,43), но не других липидоснижающих веществ [37]. Тайваньские исследователи сообщили на конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г. результаты 2 исследований, посвященных этой проблеме [38]. В первом из них участвовали 58 тыс. человек. Выявлена дозозависимая обратная связь между применением статинов и началом несосудистой деменции. Сильнодействующие статины, такие как аторвастатин и розувастатин, показали еще более тесную обратную связь с развитием деменции. Второе исследование включало 5221 пациента с фибрилляцией предсердий. В этой когорте также отмечалось уменьшение частоты развития деменции у больных, принимавших статины (ОШ = 0,56). По мнению исследователей, применение этих препаратов с целью коррекции деменции очень перспективно. Тем не менее прежде, чем мы сможем утверждать, что статины могут предотвратить деменцию, необходимо будет провести длительные клинические испытания, подтверждающие эти выводы. Но уже сейчас можно сказать: статины деменцию не вызывают. Что касается депрессии, то датские исследователи [39] обнаружили антидепрессивный эффект одновременного применения статинов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Изучив данные национальных реестров за период 1997–2002 гг., сотрудники Университетской больницы Орхуса (Aarhus University Hospital) выбрали более 872 тыс. пациентов, принимавших СИОЗС. Около 113 тыс. из них также принимали статины. Оказалось, что сочетанное применение СИОЗС и статинов при депрессии связано с гораздо более низкой вероятностью обращения в психиатрические клиники. Исследователи связывают это с противовоспалительным действием статинов и считают полученные данные подтверждением теории о влиянии периферического воспаления на головной мозг с возможным развитием депрессии или появлением нейровегетативных симптомов, таких как нарушение сна или снижение аппетита.

5. Статины и катаракта

Применение статинов не только не провоцируют развитие катаракты, но и, возможно, оказывает протективное влияние. Был выполнен анализ, в который вошли 13 клинических

исследований с данными о 2 399 200 субъектах [38]. Применение статинов ассоциировалось со снижением риска развития помутнения хрусталика глаза на 19% (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,72–0,92; $p=0,0009$). Для принимавших статины в течение 13 лет и 6 мес. ОШ составило 0,45 и 0,90 соответственно.

6. Статины и СД 2-го типа

Повышение риска развития СД 2 – это, пожалуй, единственный побочный эффект приема статинов, который не был опровергнут в ходе клинических исследований. Статины подавляют синтез убихинона (коэнзима Q10), что ведет к уменьшению продукции аденозинтрифосфата (АТФ) и секреции инсулина бета-клетками. Хотя, например, в HOPE-3, включавшем 12,7 тыс. больных, не выявлено возрастания рисков развития СД. Но все же метаанализ, в который вошли результаты 13 рандомизированных клинических исследований с участием 91 140 человек [40], показал небольшое, но статистически значимое увеличение относительного риска развития СД 2 на 9%. При этом надо понимать, что абсолютный риск увеличивается в течение 4 лет при приеме любого статина по сравнению с плацебо всего на 0,4%, т. е. надо лечить статинами 250 человек в течение 4 лет, чтобы один из них заболел СД 2 раньше, чем он бы это сделал, не принимая эти препараты. При этом мы предупредим у этих же людей развитие 5,4 случая смерти. Риск развития диабета не для всех пациентов одинаков. Особенно велик он, по всей видимости, у пожилых женщин (старше 75 лет) [41], т. е. в той группе, где назначение статинов в любом случае требует особого подхода. В исследовании JUPITER среди больных, у которых в группе розувастатина развился СД 2, в 77% случаев при включении в исследование отмечалась нарушенная толерантность к глюкозе. Риск развития СД 2 зависит от дозы. При назначении высоких доз он повышается на 12% по сравнению со средними [42].

В заключение приведем новые данные о «дополнительных» эффектах статинов, имеющие пока статус «информации к размышлению»:

- Пациенты, не получавшие статины, имеют почти вдвое выше риск смерти от гриппа в сравнении с находящимися на гиполипидемической терапии. В исследовании использовались данные о госпитализации взрослого населения 10 штатов Северной Америки в сезон гриппа 2007–2008 гг. Включены 3043 пациента с лабораторно подтвержденным диагнозом «грипп» старше 18 лет [43].
- Статины снижают риск венозного тромбоза [44]. Вывод был сделан после анализа 36 исследований с участием более 3,2 млн человек. Снижение риска оценивается в 15–25%.
- Розувастатин снижает риск контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с СД и ХБП [45].
- У больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) использование статинов ведет к снижению общей смертности и смертности от ХОБЛ, уменьшению количества обострений, замедлению снижения легочной функции, уменьшению случаев госпитализации, повышению толерантности к нагрузке [46]. Возможное объяснение – противовоспалительный эффект статинов.
- Розувастатин сокращает сроки амнезии и дезориентации при травматическом поражении мозга (снижение риска амнезии по сравнению с контрольной группой на 46%, $p<0,04$) [47].

Авторы надеются, что изложенные в статье сведения помогут кардиологам, врачам общей практики и другим специалистам в профилактике и терапии заболеваний, связанных

с атеросклерозом, и будут способствовать повышению приверженности пациентов терапии статинами.

Список литературы

1. Catapano A. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37(39). P. 2999–3058.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. М., 2017. 44 с. [Diagnostika i korrekcija narushenij lipidnogo obmena s cel'ju profilaktiki i lechenija ateroskleroza. Rossijskie rekomendacii. VI peresmotr. M., 2017. 44 s. (in Russian)].
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016. № 15(4). С. 29–37 [Shal'nova S.A., Deev A.D., Metel'skaja V.A. i dr. Informirovannost' i osobennosti terapii statinami u lic s razlichnym serdechno-sosudistym riskom: issledovanie JeSSE-RF // *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2016. № 15(4). S. 29–37 (in Russian)].
4. Langsted A., Freiberg J.J., Nordestgaard B.G. Extent of undertreatment and overtreatment with cholesterol-lowering therapy according to European guidelines in 92,348 Danes without ischemic cardiovascular disease and diabetes in 2004–2014 // *Atherosclerosis*. 2017. Vol. 257. P. 9–15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.025.
5. Nielsen S.F., Nordestgaard B.G. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study // *Eur Heart J*. 2015. doi:10.1093/ EURHEARTJ/EHV641.
6. The Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. 1994. Vol. 344. P. 1383–1389.
7. Athyros V.G., Tziomalos K., Gossios T.D. et al. for the GREACE Study Collaborative Group* Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis // *Lancet*. 2010. Vol. 376 (9756). P. 1916–1922.
8. Ridker P. et al. JUPITER Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin // *N Eng J Med*. 2008. P. 359.
9. Yusuf S., Bosch J., Dagenais G. et al. HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate risk person without cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med*. 2016. Vol. 374 (21). P. 2021–2031.
10. Zidar D.A. Rate of Statin Prescription in Younger Patients With Severe Dyslipidemia // *JAMA Cardiology*. 2017. doi:10.1001/jamacardio.2016.5162.
11. U.S. Preventive Services Task Force, uspreventiveservicestaskforce.org
12. Odden M.C., Pletcher M.J., Coxson P.G. et al. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States // *Ann Intern Med*. 2015. Vol. 162. P. 533–541.
13. Ramsden et al. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968–73) // *British Medical Journal*. 2016; doi: 10.1136/bmj.i1246.
14. Malhotra A., Redberg R.F., Meier P. Saturated fat does not clog the arteries: coronary heart disease is a chronic inflammatory condition, the risk of which can be effectively reduced from healthy lifestyle interventions // *British Journal of Sports Medicine*. 2017. doi:10.1136/bjsports-2016-097285.
15. Белоусов Д.Ю. и др. Прогнозирование влияния статинов на прямые медицинские

затраты при вторичной профилактике у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний // Качественная клиническая практика. 2011. № 1. С. 97 [Belousov D.Ju. Prognozirovanie vlijanija statinov na prjamye medicinskie zatraty pri vtorichnoj profilaktike u pacientov s vysokim riskom razvitija serdechno-sosudistyh zabolevanij // Kachestvennaja klinicheskaja praktika. 2011. № 1. S. 97 (in Russian)].

16. Mampuya W.M., Frid D., Rocco M. et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance // The Cleveland Clinic experience. 2013. Vol. 166 (3). P. 597–603.

17. Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Яровая Е.Б., Агеев Ф.Т. Прогностические факторы развития сердечно-сосудистых осложнений во время аномальной жары 2010 г. (когортное наблюдательное исследование) // Кардиологический вестник. 2016. № 1(9). С. 43–51 [Smirnova M.D., Fofanova T.V., Jarovaja E.B., Ageev F.T. Prognosticheskie faktory razvitija serdechno-sosudistyh oslozhenij vo vremja anomal'noj zhary 2010 g. (kogortnoe nabljudatel'noe issledovanie) // Kardiologicheskij vestnik. 2016. № 1(9). S. 43–51 (in Russian)].

18. Бойко В.В., Соболева Г.Н., Федорович А.А., Карпова И.Е. Влияние розувастатина на показатели микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца // Кардиологический вестник. 2017. № 1. С. 26–30 [Bojko V.V., Soboleva G.N., Fedorovich A.A., Karpova I.E. Vlijanie rozuvastatina na pokazateli mikrocirkuljacii u bol'nyh ishemicheskoj bolezni serdca // Kardiologi-cheskij vestnik. 2017. № 1. S. 26–30 (in Russian)].

19. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) // Am J Cardiol. 2003. Vol. 92. P. 152–160.

20. Heintjes M. et al. Comparison of incidences of cardiovascular events among new users of different statins: a retrospective observational cohort study // CMRO. 2009. Vol. 25 (11). P. 2621–2629.

21. Thummel K.E., Wilkinson G.R. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A // Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1998. Vol. 38. P. 389–430.

22. Sokol M.C., McGuigan K.A., Verbrugge R.R., Epstein R.S. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost // Med Care. 2005. Vol. 43(6). P. 521–530.

23. Рудакова А.В. Розувастатин: фармакоэкономические аспекты применения // Клинич. фармакология и терапия. 2004. № 13 (4). С. 61–64 [Rudakova A.V. Rozuvastatin: farmakojekonomicheskie aspekty primenenija // Klinich. farmakologija i terapija. 2004. № 13 (4). S. 61–64 (in Russian)].

24. Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Кузьмина А.Е., Нуралиев Э.Ю. Замена одного гиполипидемического препарата на другой: плюсы и минусы при длительном амбулаторном наблюдении // Атеросклероз и дислипидемии. 2015. № 3 (20). С. 26–33 [Fofanova T.V., Ageev F.T., Smirnova M.D., Kuz'mina A.E., Nuraliev Je.Ju. Zamena odnogo gipolipidemicheskogo preparata na drugoj: pljusy i minusy pri dlitel'nom am-bulatornom nabljudenii // Ateroskleroz i dislipidemii. 2015. № 3 (20). S. 26–33 (in Russian)].

25. Pasternak R.C., Smith S.C. Jr, Bairey-Merz C.N. et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins // Circulation. 2002. Vol. 106. P. 1024–1028.

26. Hunninghake D.B. Drug treatment of dyslipoproteinemia // Endocrinol Metab Clin North Am. 1990. Vol. 19. P. 345–360.

27. Khorashadi Sh., Hasson N.K., Cheung R.C. Частота гепатотоксичности статинов у больных гепатитом С // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. 2008. № 5(1). С. 377–381 [Khorashadi Sh., Hasson N.K., Cheung R.C. Chastota gepatotoksichnosti statinov u bol'nyh gepatitom C // Klinicheskaja gastrojenterologija i gepatologija. 2008. № 5(1). S. 377–381 (in Russian)].

28. Tsan Y.-T., Lee Ch.-Hg., Wang J.-D. et al. Statins and the Risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. P. 623–630.

29. Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В. Статины и печень: тупик или новые горизонты? // РМЖ. Человек и лекарство. 2009. № 4. С. 210 [Drapkina O.M., Dubolazova Ju.V. Statiny i pechen': tupik ili novye gorizonty? // RMZh. Chelovek i lekarstvo. 2009. № 4. S. 210 (in Russian)].
30. Erichsen R. Long-term Statin Use and the Risk of Gallstone Disease: A Population-based Case-Control Study // *American Journal of Epidemiology* 2010. doi: 10.1093/aje/kwq361 · Source: PubMed.
31. Continued Statin Prescriptions After Adverse Reactions and Patient Outcomes: A Cohort Study // *Annals of internal medicine*. 2017. doi:10.7326/M16-0838.
32. Gupta A., Thompson D., Whitehouse A. et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase // *Lancet*. 2017. doi.org/ 10.1016/S0140-6736(17)3107.
33. Stroes E., Thompson P.D., Corsini A. 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. Vol. 36(17). P. 1012–1022.
34. Browning D.R.L., Martin R.M. Statins and risk of cancer: A systematic review and metaanalysis // *Int. J. Cancer*. 2006. Vol. 120. P. 833–843.
35. Davenport L. Statins and Lower Cancer Mortality; Risk Cut by Up to a Half // *Medscape*. 2015.
36. Poynter J.N., Gruber S.B., Higgins P.D.R. et al. Statins and the Risk of Colorectal Cancer // *N Engl J Med*. 2005. Vol. 352. P. 2184–2192.
37. Etmnan M., Gill S., Samii A. The role of lipid-lowering drugs in cognitive function: a meta-analysis of observational studies // *Pharmacotherapy*. 2003. Vol. 23. P. 726–730.
38. European Society of Cardiology (2013). More statin health benefits identified... though prescription for cholesterol may depend on budgets. ESC congress, p. 4. (<http://www.escardio.org/congresses/esc-2013 /congress -news/ Documents / sunday.pdf> .
39. Köhler O. et al. The Effect of Concomitant Treatment With SSRIs and Statins: A Population-Based Study // *The American Journal of Psychiatry*, 2016; doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15040463.
40. Sattar N. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials // *Lancet*. Vol. 375 (9716). P. 735–742.
41. New-Onset Diabetes After Statin Exposure in Elderly Women: The Australian Longitudinal Study on Women’s Health // *Drugs and Aging*. 2017. doi:10.1007 /s40266-017-0435.
42. Preiss D., Seshasai S.R., Welsh P. et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis // *JAMA*. 2011. Vol. 305. P. 2556–2564.
43. Statins may reduce mortality in patients hospitalized with influenza // *Journal of Infectious Diseases*. <http://www.eurekalert.org/> PUBLIC RELEASE: 14-DEC-2011.
44. Setor K., Kunutsor et al. Statins and primary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Haematology*. 2017. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30184-3.
45. Han Y., Zhu G., Han L. et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute // *J Am Coll Cardiol*. 2014. Vol. 63(1). P. 62–70.
46. Young R.P., Hopkins R. Eaton T.E. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD // *Eur Respir Rev*. 2009. Vol. 18. P. 222–232.
47. Tapia-Perez J.H., Sanchez-Aguilar M., Torres-Corzo J.G et al. Effect of rosuvastatin on amnesia and disorientation after traumatic brain injury (NCT003229758) // *J Neurotrauma*. 2008. Vol. 25 (8). P. 1011–1107.