

**А.И. Дядык, Т.Е. Куглер\*, Ю.В. Сулиман,  
С.Р. Зборовский, И.И. Здиховская**

Донецкий Национальный медицинский университет им. Максима Горького,  
кафедра терапии ФИПО, Донецк, Украина

## **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

**A.I. Dyadyk, T.E. Kugler\*, Y.V. Suliman, S.R. Zborovskyy, I.I. Zdykhovskaya**

Department of Therapy, Faculty of postgraduated education, M. Gorky Donetsk National Medical University,  
Donetsk, Ukraine

## **STATIN ADVERSE EFFECTS: MECHANISMS, DIAGNOSIS, PREVENTION AND MANAGEMENT**

### **Резюме**

Статины являются одними из наиболее распространенных гиполипидемических препаратов в клинической практике. Целью данного обзора было систематизировать наиболее частые побочные эффекты статинов, представив механизмы их развития, диагностику, тактику лечения и профилактику. По данным реестров и наблюдательных исследований частота развития статин-ассоциированных мышечных симптомов значительно выше, чем в рандомизированных контролируемых исследованиях. Диагностика клинических проявлений мышечных симптомов затруднена, так как часто базируется на субъективной оценке больного и врача. При этом плазменные уровни креатинкиназы нередко остаются в пределах нормы или незначительно повышенными. В многочисленных исследованиях также продемонстрировано наличие ассоциации между применением статинов и развитием сахарного диабета. Стойкое и существенное повышение уровня трансаминаз часто обусловлено взаимодействием статинов с другими лекарственными препаратами, применением высоких дозировок и наличием сопутствующих заболеваний. Перед назначением статинов необходимо проведение базисных гликемических тестов, определение уровня печеночных трансаминаз и креатинкиназы для выявления пациентов с высоким риском развития побочных эффектов. Неоднозначны результаты ряда рандомизированных контролируемых исследований о риске развития геморрагических инсультов при проведении статиновой терапии. Предполагается, что статины могут ингибировать канцерогенез путем индукции апоптоза или ингибирования роста клеток, ангиогенеза и инвазии. Однако результаты доклинических и клинических исследований противоречат друг другу. Большинство исследований, посвященных изучению эффективности статинов и их побочных эффектов, являются наблюдательными или ретроспективными, в связи с чем, существует необходимость в проведении более крупных проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с длительным периодом наблюдения. Врачу любой специальности требуется знать потенциальные негативные последствия применения статинов, учитывая расширение показаний к их применению. Понимание фармакокинетики статинов имеет первостепенное значение для обеспечения безопасности пациентов. Необходимо учитывать дозировки, пути метаболизма и факторы риска развития лекарственного взаимодействия с целью минимизации побочных эффектов статинов.

**Ключевые слова:** статины, холестерин, побочные эффекты, миопатия, сахарный диабет, печень, инсульт, рак

**Для цитирования:** Дядык А.И., Куглер Т.Е., Сулиман Ю.В., Зборовский С.Р., Здиховская И.И. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(4): 266-276. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276

### **Abstract**

Statins are one of the most common lipid-lowering drugs in clinical practice. The purpose of this review was to systemize the most frequent statin adverse effects, including mechanisms, diagnosis, treatment and prevention. The frequency of statin-associated muscle symptoms is significantly higher in registries and observational studies than in randomized controlled trials. Diagnosis of muscle symptoms is difficult because it is subjective. The serum creatine kinase is often normal or slightly elevated. Association between statin use and the risk of new cases of diabetes mellitus was demonstrated in numerous studies. The drug interaction of statins, high dosage and concomitant diseases can lead to a persistent and clinically significant increase of hepatic enzymes. Basic glycemic tests, hepatic enzymes and serum creatine kinase have been necessary done before statin administration to identify patients with high risk of intolerance. The risk of hemorrhagic strokes after statin therapy is ambiguous due to randomized controlled trials. It is suggested that statins can inhibit cancerogenesis by inducing apoptosis or reducing cell growth, angiogenesis, and invasion.

\*Контакты/Contacts. E-mail: kugler2@mail.ru

However, the results of preclinical and clinical studies are conflicting. The majority of the studies are observational or of retrospective nature. It is necessary to provide a larger prospective randomized placebo-controlled trials with a long follow-up. Any doctor should know the potential negative consequences of statins taking into account their expansion. Understanding the pharmacokinetics of statins is important for the safety of patients. Dosages, metabolism and risk factors of drug interactions should be considered to minimize statin adverse effects.

**Key words:** *statins, cholesterol, side effects, myopathy, diabetes, liver, stroke, cancer*

**For citation:** Dyadyk A.I., Kugler T.E., Suliman Y.V., Zborovskyy S.R., Zdykhovskaya I.I. STATIN ADVERSE EFFECTS: MECHANISMS, DIAGNOSIS, PREVENTION AND MANAGEMENT. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(4): 266-276. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276

β-АБ — β-адреноблокаторы, EAS — Европейское общество атеросклероза, АГ — артериальная гипертензия, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АРАП — антагонисты рецепторов ангиотензина II, АСТ — аспаратаминотрансфераза, АТФ — аденозинтрифосфат, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ВГН — верхняя граница нормы, ГМГ-КоА редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктаза, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулиновая резистентность, КК — креатинкиназа, МНО — международное нормализованное отношение, МРТ — магнитно-резонансной томографии, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, НССД — новые случаи сахарного диабета, ПЭ — побочные эффекты, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, САМС — статин-ассоциированные мышечные симптомы, СИМ — статин-индуцированная миопатия, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

## Введение

В современных национальных Рекомендациях различных стран (в том числе и Российских), посвященных применению гиполипидемических препаратов с целью снижения риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, ведущее место отводится статинам — ингибиторам 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы), которые рассматриваются как высокоэффективные и безопасные препараты [1-6]. В связи с широкомасштабным применением статинов активно обсуждается риск развития побочных эффектов (ПЭ) при их применении. Сегодня мы располагаем достаточными доказательствами о таких ПЭ как статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС), новые случаи сахарного диабета (НССД) и инсулиновая резистентность (ИР), влияние на функцию печени, геморрагические инсульты, развитие онкологических заболеваний и др. Европейское общество атеросклероза (EAS) предложило термин «непереносимость статинов», которая может наблюдаться у 10-15% пациентов [4]. Далеко не все специалисты однозначно оценивают безопасность применения статинов, подвергаются критике структура и статистическая оценка результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), а также тесная финансовая связь исследователей с фармацевтическими компаниями, производящими гиполипидемические препараты [7-16]. Цель данного обзора — систематизировать наиболее частые ПЭ статинов, представив механизмы их развития, диагностику, тактику лечения и профилактику.

## Статины и мышечные симптомы

Мышечные симптомы, обусловленные применением статинов, обычно обозначаются как САМС или «статин-индуцированная миопатия» (СИМ) [17-22].

Эксперты National Lipid Association Muscle Safety Expert Panel в понятие САМС включают: 1) «миалгию» (мышечную боль); 2) «миопатию» (мышечную слабость); 3) «миозит» (мышечное воспаление, устанавливаемое на основании прижизненного морфологического исследования мышечной ткани и/или по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ)); 4) «мионекроз» (мышечное повреждение, базирующееся на значительном повышении уровня креатинкиназы (КК) сыворотки); 5) «рабдомиолиз» с миоглобулинурией и/или острым повреждением почек с повышением креатинина сыворотки. Повышенные уровни КК классифицируются как: легкая степень (>3 верхних границ нормы (ВГН)), умеренная (≥ 10 ВГН) и тяжелая (≥ 50 ВГН). Также выделяют статин-ассоциированную аутоиммунную миопатию — редкое осложнение, сопровождающееся тяжелой прогрессирующим поражением мышц даже после отмены препарата [23].

Частота развития САМС широко варьирует, составляя 7-29% по данным регистров и обсервационных исследований [20, 24]. Так, в ретроспективном исследовании PRIMO (Prediction of Muscular Risk in Observational conditions), включавшем 7 924 пациента, мышечные симптомы наблюдались у 10,5% пациентов, получавших не менее 3х месяцев флувастатин 80 мг, аторвастатин 40-80 мг, правастатин 40 мг или симвастатин 40-80 мг в сутки [25]. C. Buettner et al. провели кросс-секционное исследование 3 580 пациентов в возрасте старше 40 лет. 22% пациентов, принимавших статины, сообщили о наличии мышечно-скелетной боли по сравнению с 16,7% пациентов, не получавших статины [26].

По данным РКИ, частота САМС значительно меньше, чем в обсервационных исследованиях, что можно объяснить наличием критериев исключения, включающих пожилой возраст, наличие коморбидности, возможное взаимодействие статинов с другими лекарственными препаратами, наличие предшествующих мышечных симптомов, нарушение функции почек и печени. В РКИ исключаются до 30% участников активных фаз предварительной рандомиза-

ции. Возможные механизмы, с помощью которых побочные эффекты могут быть сведены к минимуму в клинических испытаниях, включают также недостаточное выявление и выборочное сообщение о неблагоприятных лекарственных реакциях [18]. Кроме того, анализируемые РКИ разрабатываются, в основном, для оценки эффективности статинов, а не регистрации их побочных эффектов. Так, из 42 РКИ, только 4 сообщили об уровне КК исследуемых пациентов. Только исследование STOMP (The Effect of Statins on Muscle Performance) использовало анкетирование для выявления мышечных симптомов, изучения влияния статинов на мышечную силу и толерантность к физической нагрузке с учетом уровня КК. В исследовании STOMP отмечено существенное увеличение средних уровней КК в группе аторвастатина  $20,8 \pm 141,1$  ЕД/л ( $p < 0,001$ ). Наличие миалгий констатировано в 9,4% случаев в группе больных, получавших аторвастатин (80 мг/сутки) и в 4,6% — в группе плацебо ( $p = 0,05$ ). Между исследуемыми группами отсутствовали различия в толерантности к физической нагрузке и мышечной силе. К ограничению результатов исследования STOMP следует отнести кратковременность наблюдения — 6 месяцев и достаточно молодой средний возраст лиц, участвующих в исследовании — 44 года [20, 24].

## Механизмы развития САМС

Патогенез САМС недостаточно изучен. Активно обсуждается роль снижения уровней кофермента убинона ( $\text{CoQ}_{10}$ ) в мышечной ткани и дефицита витамина D в развитии САМС [20, 22, 27]. G.D. Vladutiu установил снижение  $\text{CoQ}_{10}$  у больных с миопатией в 3-4 раза по сравнению с нормой [28]. Подобные результаты получены в ряде других исследований. На основании этих данных предполагается, что в патогенезе САМС играет роль снижение активности дыхательных цепей митохондрий, а следовательно, нарушение энергетической продукции и мышечной дегенерации белка [17, 20, 24]. Однако в других исследованиях не установлено снижения уровней  $\text{CoQ}_{10}$  у пациентов, получающих статины, а его применение не улучшало переносимость статинов и не влияло на выраженность миалгии [22].

Вариабельность фармакологического ответа при применении статинов зависит от полиморфизма генов, продукты которых ответственны за процессы фармакокинетики и фармакодинамики. Предполагается наличие двух ведущих механизмов: один из них характеризуется нарушением абсорбции, метаболизма, транспорта и выведения статинов, что приводит к увеличению их плазменных концентраций и уровней в мышцах; другой — фармакогенетический — характеризуется мутациями, ведущими к нарушению митохондриальных функций. В ряде исследований показана связь полиморфизма гена *SLCO1B1* с фармакокинетикой статинов [27, 29].

Отдельного обсуждения заслуживает патофизиология *статино-ассоциированной аутоиммунной миопатии*, являющейся редким, но тяжелым и прогностически неблагоприятным вариантом САМС. Она обычно развивается через несколько месяцев или лет после начала терапии статинами [22]. Предполагается, что статин-индуцированная повышенная экспрессия ГМГ-КоА-редуктазы у генетически предрасположенных больных может продуцировать аутоиммунные механизмы против нее [20].

## Диагностика САМС

Диагностика клинических проявлений САМС (мышечная слабость, боль, напряжение, судороги, снижение толерантности к физической нагрузке) часто базируется на субъективной оценке больного и врача. Они имеют, как правило, симметричный характер, проксимальную локализацию и включают мышцы верхних и нижних конечностей. САМС развиваются чаще через 4-6 недель после начала статиновой терапии, но возможно в более ранние или поздние сроки. Плазменные уровни КК нередко остаются нормальными или незначительно повышенными (менее 3-5 ВГН) [17, 20, 21, 24, 30, 31].

При появлении мышечных симптомов обязательно следует учитывать факторы риска развития САМС и возможность альтернативного диагноза. Данные клинических исследований свидетельствуют, что терапия статинами может служить триггером метаболических миопатий. Некоторые пациенты с артритом, тендинитом, поясничной радикулопатией отмечают усиление болевого синдрома при приеме статинов, возможно потому, что мышечная слабость усугубляет артропатию или тендинопатию [18]. Кроме того, физически активные пациенты чаще страдают от САМС [25], что согласуется с данными H. Sinzinger и J. O'Grady [32] о том, что спортсмены хуже переносят липидснижающую терапию. С целью дифференциальной диагностики необходимо исследование уровня КК, тиреотропного гормона, С-реактивного белка, СОЭ.

Диагностика *статино-ассоциированной аутоиммунной миопатии* имеет свои особенности. Уровни КК обычно (но не всегда) существенно повышены и превышают 10 ВГН. При электромиографии регистрируются маломощные двигательные потенциалы с повышенной спонтанной активностью, характерной для активного миопатического процесса. При проведении МРТ возможно выявление мышечного и фасциального отеков. Мышечно-клеточный некроз и регенерация являются наиболее типичными гистологическими признаками в биоптатах пациентов со статин-ассоциированной аутоиммунной миопатией. [20-22].

*Рабдомиолиз* представляет наиболее агрессивную и тяжелую форму САМС с развитием некроза скелетных мышц с незначительным повышением уров-

ней КК в сыворотке ( $> 10$  ВГН), миоглобинемией, миоглобулинурией, миоглобин-индуцированным острым повреждением почек [20, 21].

## Лечебная тактика и профилактика САМС

С целью профилактики возникновения САМС перед применением статинов необходимо установить наличие факторов риска их развития, в том числе прием потенциально опасных лекарственных комбинаций. Если устранение этих факторов невозможно, особую осторожность следует проявить в отношении пациентов из группы риска: пожилой возраст, злоупотребление алкоголем, высокая физическая активность, заболевания скелетной мускулатуры в анамнезе, гипотиреоз, сахарный диабет, нарушение функции почек и печени [4-6, 20, 21, 24, 27, 30, 33, 34].

Согласно рекомендациям РКО, НОА, РосОКР 2017 года по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [1] следует до назначения статинов определить уровень КК в сыворотке, если уровень КК  $> 4$  ВГН — анализ следует повторить. В проведении рутинного контроля уровня КК нет необходимости при отсутствии мышечных симптомов. При их появлении следует определить КК для оценки тяжести мышечного поражения и решения вопроса о продолжении терапии статином или изменении дозы.

Снижение тяжести САМС или полное их разрешение нередко наблюдается при уменьшении дозировок статинов и/или их применении в режиме чередующегося дня или 1–2 раза в неделю (следует отдавать предпочтение статинам с более длительным периодом полувыведения — аторвастатину, розувастатину), а также замене на другой статин (например, замена липофильного статина на гидрофильный), комбинации с другими липидснижающими препаратами (например, эзетимибом, ниацином) [1, 20, 34].

После подтверждения наличия статин-ассоциированной аутоиммунной миопатии показано проведение иммуносупрессивной терапии, включающей пероральное применение глюкокортикоидов (в преднизолоновом эквиваленте 1 мг/кг массы тела) с возможной комбинацией с препаратами цитотоксического действия в общепринятых дозировках (азатиоприн, метотрексат или микофенолата мофетил). При достижении клинического эффекта, нормализации или существенном снижении уровней плазменной КК осуществлять медленное снижение дозировок иммуносупрессивных препаратов [20, 24, 35]. У некоторых пациентов, длительно получавших статинотерапию, мышечная слабость сохраняется даже после того, как уровни КК вернулись к норме [30].

При развитии рабдомиолиза показана немедленная отмена статина, динамический контроль за показа-

телями креатинина крови, калия и скорости клубочковой фильтрации, а также изучение суточного диуреза и лабораторное исследование мочи [21,24].

## Статины и НССД

В настоящее время получены весомые доказательства о связи статиновой терапии с развитием ИР и НССД, что нашло отражение в национальных Рекомендациях различных стран [1-6]. Такая позиция базируется на результатах РКИ, их мета-анализах и обсервационных исследованиях. В 2012 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) и Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency) приняли решение дополнить инструкцию информацией о риске повышения глюкозы натощак и уровня гликозилированного гемоглобина при проведении терапии статинами [36, 37].

### *Рандомизированные контролируемые исследования*

Одним из крупных РКИ, продемонстрировавшим риск развития НССД явилось исследование JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), посвященное первичной профилактике ССЗ. Исследование JUPITER включало 17802 человека (11001 мужчину в возрасте 50 лет и старше и 6801 женщину в возрасте 60 лет и старше) со значениями холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП)  $< 3,4$  ммоль/л, но с повышенными уровнями высокочувствительного С-реактивного белка ( $\geq 2$  мг/л), рандомизированных в группу розувастатина (20 мг/сут) и плацебо. После 1,9 лет наблюдения отмечено увеличение частоты НССД у пациентов, получавших розувастатин по сравнению с группой контроля (отношение шансов (ОШ) = 1,26, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,04-1,51) при отсутствии различий между группами в уровнях глюкозы натощак. Однако было выявлено повышение значений гликозилированного гемоглобина (5,9% против 5,8%;  $p = 0,004$ ). Отмечена более высокая частота НССД у женщин [38].

В исследовании PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) установлено 32% увеличение частоты НССД в группе правастатина (40 мг/сут) по сравнению с контролем (ОШ=1,32, 95% ДИ 1,03-1,69) [39].

В дополнительном анализе исследования PROVE-IT TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) показано существенное повышение гликозилированного гемоглобина  $> 6\%$  у больных с СД и без такового при терапии статинами [40].

Kwang Kon Koh и соавт. провели РКИ с целью изучения влияния различных дозировок аторвастатина на уровень инсулина плазмы натощак и гликозилированного гемоглобина: 44 человека получали плацебо, 42, 44, 43 и 40 получали аторвастатин по 10, 20, 40 и 80 мг/сут соответственно в течение 2 месяцев. Отмечено существенное повышение уровня инсулина плазмы натощак под влиянием 10, 20, 40 и 80 мг аторвастатина в среднем на 25%, 42%, 31% и 45%, соответственно, ( $p=0,009$ ) и гликозилированного гемоглобина на 2%, 5%, 5% и 5%, соответственно, по сравнению с группой плацебо ( $p = 0,008$ ). Аторвастатин 10, 20, 40 и 80 мг существенно снижал инсулиновую чувствительность на 1%, 3%, 3% и 4%, соответственно, по сравнению с группой плацебо ( $p=0,033$ ) [41].

### Мета-анализы

Изучению связи статиновой терапии с риском развития НССД посвящен ряд крупных мета-анализов. Так, например, N. Satar и соавт. [42] проанализировали 13 РКИ, включивших 91 140 человек, отметили 9% увеличение риска развития СД в группах больных, получавших статины, по сравнению с контролем (ОШ=1,09; 95% ДИ 1,02-1,17). Факторами риска развития СД явились высокий индекс массы тела (ИМТ), пожилой возраст, сердечная недостаточность (СН), перенесенный инфаркт миокарда в последние полгода и высокий кардиоваскулярный риск. Авторы данного мета-анализа пришли к заключению, что применение статинов у 255 больных в течение 4 лет сопряжено с риском развития НССД у 1 больного. D. Preiss и соавт. [43] проанализировали 5 РКИ, включивших 32 752 пациентов без СД (продолжительность исследований составила более 1 года). За время наблюдения у 2 749 человек развился СД, из них 1 449 получали интенсивную статиновую терапию (80 мг аторвастатина, 40 и 80 мг симвастатина), 1 300 — умеренную (40 мг правастатина, 20 мг симвастатина, 10 мг аторвастатина). В данном исследовании продемонстрировано, что интенсивная статиновая терапия ассоциировалась с более высокой частотой НССД (ОШ = 1,12, 95% ДИ, 1,04-1,22). Авторы сделали заключение, что возможность развития НССД составила 1 на 498 пролеченных больных в год. По мнению D. Preiss, результаты мета-анализа позволяют говорить о дозозависимом риске развития НССД при применении статинов.

### Когортные и наблюдательные исследования

В многочисленных обсервационных и когортных исследованиях продемонстрировано наличие ассоциации между применением статинов и риском развития НССД. Так, A. Macedo и соавт. [44] провели популяционное когортное исследование, включившее 2 016 094 человека, 430 890 из которых

получали статины. В течение периода наблюдения (в среднем 5,4 года) у 130 395 человек развился СД 2 типа. Применение статинов ассоциировалось с увеличенным риском развития НССД (отношение рисков (ОР)=1,57, 95% ДИ 1,54-1,59), нарастающим при более продолжительной статиновой терапии. Риск оказался выше у лиц без артериальной гипертензии (АГ) и других ССЗ.

C. Dormuth и соавт. проанализировали 8 когортных исследований и мета-анализ, включивших 136 966 человек  $\geq 40$  лет, получавших статины. Риск развития НССД оказался выше при применении розувастатина, аторвастатина и симвастатина [45].

A. Culver и соавт. проанализировали 153 840 постменопаузальных женщин. Было установлено развитие 10 242 НССД. Причем риск развития НССД имел место при применении различных статинов, что позволяет говорить об эффекте класса [46].

В когортном исследовании D. Yoon и соавт. [47] (8 265 пациентов, получавших статины, и 33 060 группы контроля) частота НССД оказалась выше в группе статинов, чем в контроле (ОР=1,872, 95% ДИ 1,432-2,445). Наиболее высокий риск оказался при применении аторвастатина (ОР=1,939, 95% ДИ 1,278).

Неоднозначны точки зрения о риске развития НССД, присущем различным статинам. Так, одни авторы не выявили разницы между липофильными (аторвастатин, симвастатин и ловастатин) и гидрофильными статинами (розувастатин, флувастатин и правастатин), другие отметили таковое [42]. N. Zaharan и соавт. показали высокий риск развития НССД для аторвастатина (ОР = 1,23, 95% ДИ 1,19-1,27), симвастатина (ОР = 1,15, 95% ДИ 1,05-1,25) и розувастатина (ОР=1,41, 95% ДИ 1,31-1,52), в отличие от флувастатина и правастатина [48]. Подобные результаты продемонстрировали A. Carter и соавт. в ретроспективном исследовании 471 250 пациентов старше 66 лет без СД (период наблюдения — 14 лет). Показано, что по сравнению с правастатином у больных, получавших аторвастатин, было отмечено увеличение риска развития НССД на 22%, розувастатин — на 18% и симвастатин — на 10%. Напротив, использование ловастатина и флувастатина не ассоциировалось с увеличенным риском СД [49].

### Механизмы развития НССД и ИР

Предполагается несколько механизмов, объясняющих ассоциацию статинов с риском развития НССД, включающих блокирование кальциевых каналов в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, уменьшение уровней  $CoQ_{10}$ , снижение экспрессии транспортера глюкозы 4 типа (GLUT4), иммуноопосредованное воспаление  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [10, 20, 50-53].

Представлены доказательства о неблагоприятных эффектах статинов на инсулиновую чувствительность и секрецию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [50].

Так, в популяционном исследовании METSIM (Metabolic Syndrome in Men) (8 749 пациентов в возрасте 45-73 лет) [54], терапия статинами увеличивала риск СД 2 типа на 46% (ОР=1,46, 95% ДИ 1,22-1,74). Чувствительность к инсулину снижалась на 24%, а секреция инсулина на 12% у лиц, получавших лечение статинами (при уровнях глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии < 5,0 ммоль/л), по сравнению с теми, кто не принимал липидснижающую терапию ( $p < 0,01$ ).

Глюкоза является наиболее важным регулятором освобождения инсулина. Она поступает в  $\beta$ -клетки при помощи транспортера глюкозы 2 типа (GLUT2). В  $\beta$ -клетках глюкоза фосфорилируется в глюкозо-6-фосфат энзимом глюкокиназой. В следующем метаболическом процессе продуцируется аденозинтрифосфат (АТФ), ведущий к закрытию калиевых каналов, а следовательно, деполаризации клеточных мембран, вследствие чего кальций поступает по кальциевым каналам L-типа в клетку. В эксперименте показано, что уменьшение содержания ХС в клетках может вести к снижению секреции инсулина вследствие нарушения функционирования потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы [40, 50, 51, 52].

Дисфункция митохондрий в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, скелетных мышцах и адипоцитах играет важную роль в патогенезе СД. Статины снижают уровни  $\text{CoQ}_{10}$ -эссенциального фактора, обеспечивающего транспорт электронов в митохондриях, что приводит к замедлению образования АТФ в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы и соответственно нарушению секреции инсулина. Ингибция изопреноидного синтеза статинами ведет к снижению экспрессии GLUT4 в адипоцитах и развитию периферической инсулинорезистентности [20, 51].

Ингибирование ГМГКоАредуктазы, окисление ХС ЛПНП, поступающего из плазмы крови в  $\beta$ -клетки, способствует активации внутриклеточных систем врожденного и приобретенного иммунитета, воспалению  $\beta$ -клеток, нарушению их структуры и функции и, в конечном итоге, снижению секреции инсулина [52, 53]. Статины могут индуцировать апоптоз  $\beta$ -клеток вследствие избыточной продукции NO [53].

### *Лечебная тактика и профилактика НССД и ИР*

В первую очередь следует рекомендовать пациентам придерживаться здорового образа жизни (средиземноморская диета, регулярная физическая активность, контроль массы тела) [4-6, 10, 51]. При определении дефицита витамина D — назначение его заместительной терапии. В случае неэффективности данных рекомендаций, оценить соотношение пользы и вреда и назначать статины по строгим показаниям, не рассматривая их в качестве панацеи («magic bullets», по выражению Umme Aiman) [51].

Перед назначением статинов необходимо проинформировать больного о риске развития СД и определить базисные гликемические параметры (уровень глюкозы натощак и гликозилированного гемоглобина), особенно у лиц с факторами риска развития СД (женский пол, пожилой возраст, ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, АГ, уровни триглицеридов > 1,69 ммоль/л, уровни глюкозы натощак 5,6-6,9 ммоль/л, семейный анамнез СД 2 типа, азиатская раса, курение, злоупотребление алкоголем) [1-6, 10, 20, 36, 51, 52].

Необходимо мониторингирование показателей углеводного обмена при проведении статиновой терапии (особенно при интенсивной). Высокие дозы статинов ассоциируются с повышенным риском развития НССД. В связи с этим для достижения целевых значений ХС ЛПНП лечение следует начинать с низких дозировок, возможна комбинация умеренных доз статинов с эзетимибом, что позволяет дополнительно снизить ХС ЛПНП на 20% [40, 51]. Выявление гликемических нарушений при отсутствии изучения базисных параметров является основанием рассматривать эти изменения как статин-индуцированные [40].

При АГ необходим дифференцированный подход к выбору антигипертензивных препаратов. Следует учитывать, что  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) и тиазидовые диуретики увеличивают риск развития НССД на 22% и 43%, соответственно. Если необходимо применение  $\beta$ -АБ, то следует отдавать предпочтение препаратам с вазодилатирующими свойствами. В то же время, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) обладают способностью повышать инсулиновую чувствительность и снижать частоту развития СД, а блокаторы кальциевых каналов (БКК) — гликемически нейтральные [40].

## **Статины и геморрагический инсульт**

В эпидемиологических исследованиях отмечена ассоциация низких значений ХС с повышенным риском развития геморрагических инсультов [20, 55]. В мета-анализе 23 исследований, включившем 1,4 млн пациентов с 7 960 случаями геморрагических инсультов, показано, что риск их развития снижался на 10% при увеличении ХС ЛПНП на 1 ммоль/л [20].

Неоднозначны результаты ряда РКИ о риске развития геморрагических инсультов при проведении статиновой терапии. В одних исследованиях не отмечено увеличения частоты геморрагических инсультов при снижении ХС ЛПНП до 1,8 ммоль/л и ниже [55]. В дополнительном анализе исследования SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) было показано увеличение частоты геморрагических инсультов у пациентов, получавших аторвастатин, по сравнению с группой плацебо. Риск развития геморрагических инсуль-

тов увеличивался с возрастом, у лиц мужского пола и при наличии АГ 2 стадии [56]. В исследовании HPS (Heart Protection Study) показано увеличение частоты геморрагических инсультов у больных с цереброваскулярными атеросклеротическими заболеваниями, получавшими симвастатин 40 мг/сутки [57].

Механизмы, посредством которых статины могут повышать частоту геморрагических инсультов, недостаточно изучены. Статинам присущи плейотропные эффекты, в том числе антитромботическое и фибринолитическое действие, в связи с чем они могут повышать активность других фибринолитических агентов [58].

Таким образом, суммируя результаты исследований, следует констатировать, что статины снижают частоту ишемических инсультов и других атеросклеротических церебральных заболеваний, но повышают риск развития геморрагических инсультов у пациентов, перенесших ишемические инсульты. В связи с этим следует учитывать потенциальный риск развития геморрагических инсультов у таких больных [20, 55, 56].

## Статины и печень

Бессимптомное повышение уровня печеночных трансаминаз является одним из наиболее частых ПЭ статинов и наблюдается у 0,5-2,0% больных. Данный класс-эффект носит дозозависимый характер, обычно наблюдается в первые 12 недель применения статинов и нормализуется при снижении их дозировок. Умеренное повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) не является индикатором дисфункции печени и не требует отмены статинов [1-6, 21, 53].

Клинически значимое повышение уровня АЛТ/АСТ подразумевает трехкратное повышение ВГН при двух последовательных измерениях, которые обычно проводятся с коротким интервалом времени между ними. Стойкое и существенное повышение уровня трансаминаз часто обусловлено взаимодействием статинов с другими лекарственными препаратами, применением высоких дозировок и наличием сопутствующих заболеваний. Риск развития печеночной недостаточности крайне мал [1-6, 20, 21, 53].

Механизм повышения печеночных трансаминаз недостаточно изучен. Повышение уровня АЛТ связывают со снижением уровней  $CoQ_{10}$ , изменением липидных компонентов мембраны гепатоцитов и генерацией свободных радикалов, что ведет к повышению проницаемости их мембраны, а следовательно, уязвимости другими токсинами [21, 53].

Базируясь на результатах многочисленных исследований, эксперты не рекомендуют рутинное мониторингирование АЛТ/АСТ при проведении терапии статинами [1, 4]. В то же время, перед назначением статинов и через 4–12 недель после начала или изменения лекарственной терапии показано определе-

ние АЛТ/АСТ. При повышении уровня трансаминаз  $>3$  ВГН лечение следует прекратить или снизить дозу препарата. Если активность АЛТ/АСТ  $\leq 3$  ВГН — лечение можно продолжить, повторно проверить уровень ферментов через 4–6 недель [1]. Если установлена четкая причинно-следственная связь повышения трансаминаз с приемом статина, препарат нужно отменить и перейти на альтернативную терапию (эзетимиб) [2].

Кроме того, для уменьшения риска развития гепатотоксичности необходим тщательный опрос пациента с целью исключения приема алкоголя, лекарственных препаратов, метаболизм которых связан с цитохромом P4503A4 (например, амиодарон, сульфаниламиды, метилдофа, циклоспорин и др.) [21, 53]. Статины не следует назначать пациентам с активным острым вирусным гепатитом до тех пор, пока уровни АСТ/АЛТ, общего билирубина и щелочной фосфатазы в сыворотке не вернуться к норме. По мнению EAS умеренное повышение активности ферментов печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и высоким риском ССЗ не должно быть препятствием для назначения статинов [21].

## Статины и онкологические заболевания

Считается, что статины могут ингибировать канцерогенез путем индукции апоптоза или ингибирования роста клеток, ангиогенеза и инвазии. Антипролиферативные эффекты были основой для массовых доклинических исследований, чтобы выяснить функциональную роль статинов в канцерогенезе. Однако результаты доклинических и клинических исследований противоречат друг другу, хотя есть данные, свидетельствующие о том, что статины способны подавлять и уменьшать заболеваемость и рецидив некоторых онкологических заболеваний [59]. Так, Taylor и соавт. в мета-анализе 20 исследований типа случай-контроль, включившем 100 129 случаев онкологических заболеваний, определили связь между статинами и раком молочной железы, толстой кишки, легкого, предстательной железы и другими видами рака. При стратификации по типу рака статистически значимый канцеропротективный эффект был обнаружен только в случае рака толстой кишки (ОШ=0,89, ДИ 0,82-0,97) [60]. Однако отсутствовали данные, какие еще препараты получали пациенты, кроме статинов. Как известно, в целях профилактики ССЗ часто используется ацетилсалициловая кислота в низкой дозировке, обладающая противовоспалительным эффектом. Некоторые исследования показали, что статины и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут действовать синергически, ингибируя клеточный цикл и способствуя апоптозу [61]. Недостатками наблюдательных исследований является также присут-

ствии случайных факторов, которые неравномерно распределены среди пациентов в группах «случай» и «контроль» и могут повлиять на результат. Например, различия в образе жизни, особенности питания, курение и употребление алкоголя зачастую не могут быть зафиксированы в базах данных населения, что делает невозможным их корректировку.

В «достаточную» эру активно обсуждалось наличие обратной связи между уровнями ХС плазмы и потенциальным риском развития рака (особенно у пожилых) [7, 62, 63]. В ряде когортных исследований показано, что низкие уровни ХС являются факторами риска развития рака. U. Ravnskov и соавт. проанализировали 9 исследований, включивших более 140 000 человек, и установили увеличение частоты рака при низких уровнях ХС [63].

Риск развития рака был отмечен в ряде РКИ, посвященных профилактике ССЗ заболеваний. В исследовании PROSPER [62], упомянутом выше, авторы установили снижение кардиоваскулярной летальности в группе правастатина на 24% ( $p=0,043$ ). Однако этот эффект был нивелирован существенным увеличением летальных исходов от рака в группе правастатина. Всего количество больных с онкологическими заболеваниями в группе правастатина составило 245 против 199 в группе плацебо ( $p = 0,02$ ). Причем было отмечено увеличение различия по мере продолжительности наблюдения. Комментируя полученные данные, авторы объясняют их включением в исследование больных с тяжелыми коморбидными заболеваниями.

В исследовании SEAS (The Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis), включившем 1 873 больных с аортальным стенозом (средний возраст 67,6 лет, продолжительность наблюдения — 4,3 года), одна группа пациентов в качестве гиполипидемической терапии получала симвастатин (40 мг/сут) в комбинации с эзетимибом (10 мг/сут), другая — плацебо. В группе правастатина-эзетимиба рак простаты был диагностирован у 105 человек (11,1%) против 70 человек (7,5%) в группе плацебо ( $p = 0,01$ ) [64]. При этом не было выявлено статистически значимой разницы при сравнении показателей как общей смертности ( $p=0,80$ ), так и кардиоваскулярной ( $p=0,34$ ).

В исследованиях 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) и HPS, посвященных вторичной профилактике ССЗ, выявлено увеличение частоты рака кожи. При комбинации результатов этих двух исследований, увеличение риска развития рака кожи у больных, получавших симвастатин, оказалось статистически значимым по сравнению с таковыми, получавшими плацебо ( $p = 0,028$ ) [63].

По мнению D. Diamond, U. Ravnskov риск развития рака при длительном применении статинов возможно будет выше, чем по результатам РКИ, продолжительность которых у подавляющего большинства составляет не более 2-5 лет [7]. Так, J.A. Mc Dougall и соавт. при проведении популяционного исследования установили двукратное увеличение риска

развития карциномы молочной железы у женщин в возрасте 55-74 лет, принимавших статины в течение 10 лет и более [65]. Авторы отметили, что риск был самым высоким среди долгосрочных пользователей и предположили, что статины могут выступать в качестве промоторов канцерогенеза молочной железы. Обнаружение повышенного риска только при длительном применении статинов свидетельствует о том, что хроническая дисрегуляция мевалонатного пути и / или долгосрочное понижение уровня ХС в сыворотке могут способствовать канцерогенезу молочной железы.

Предыдущие исследования, посвященные изучению статинов, не выявили повышенного риска рака молочной железы за исключением РКИ CARE (Cholesterol And Recurrent Events), посвященном вторичной профилактике ССЗ (продолжительность 5 лет). Однако следует отметить, что большинство пользователей статинов в данных исследованиях получали их менее 3 лет. В исследовании CARE пациенты были рандомизированы в две группы: 2 078 — плацебо и 2 081 — правастатин 40 мг/сутки. Плазменные уровни общего ХС составляли менее 6,2 ммоль/л, ЛПНП от 3,0 ммоль/л до 4,5 ммоль/л. Существенных различий в общей смертности не было выявлено (9% снижение риска смерти, 95% ДИ — от 12 до 26%,  $p = 0,37$ ). Однако было зафиксировано 12-кратное увеличение риска рака молочной железы (12 случаев в группе правастатина против 1 случая в группе плацебо,  $p = 0,002$ ). Других статистически значимых различий между группами в заболеваемости раком (рак желудочно-кишечного тракта, меланома, лимфома) выявлено не было [66].

Таким образом, обладают статины канцерогенным или канцеропротективным эффектом, остается открытым вопросом. В то время как рост опухолевых клеток *in vitro*, как правило, подавляется в присутствии липофильных статинов, клинические данные об их противоопухолевом действии противоречивы. Большинство исследований являются наблюдательными или ретроспективными. Существует необходимость в проведении более крупных проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с длительным периодом наблюдения. В системном обзоре M. Künzl и соавт. приходят к выводу, что использование статинов с целью профилактики онкологических заболеваний не может быть рекомендовано из-за отсутствия убедительных данных [59].

## Лекарственные взаимодействия статинов

У пациентов с ССЗ часто возникает необходимость одновременного назначения ряда лекарственных препаратов. Лекарственные взаимодействия могут привести к изменению эффективности препарата или его токсичности вследствие нарушения абсорб-

ции, распределения, метаболизма и/или экскреции. Факторы риска лекарственного взаимодействия включают антропометрические (пожилой возраст, женский пол, низкий ИМТ, азиатская раса), коморбидные состояния и генетические полиморфизмы, обуславливающие различия в экспрессии ферментов и способности организма участвовать в лекарственном метаболизме (т.е. нарушение функции почек или печени, СН).

Повышенный риск развития ПЭ статиновой терапии возникает при одновременном приеме лекарственных препаратов, включающих макролиды, ингибиторы протеаз, иммуносупрессивные препараты, а также препараты, ингибирующие изоферменты цитохрома P 450, органические анионы, транспортирующие полипептид 1B1 (OATP 1B1) или P-гликопротеин 1 [67].

Совместное назначение статинов с БКК возможно, однако дозы ловастатина или симвастатина > 20 мг в день при совместном применении с амлодипином, дилтиаземом или верапамилом не рекомендуются. При необходимости использования высоких дозировок (80 мг в день), клиницисты должны перейти на статин, не связанный с цитохромом P450 3A4 — правастатин, розувастатин или питава-статин, если начата терапия дилтиаземом или верапамилом [67].

Приемлема комбинированная терапия розувастатина, аторвастатина, питавастатина, флувастатина или правастатина с амиодароном. При этом доза ловастатина не должна превышать 40 мг в день, а доза симвастатина — 20 мг в день. Возможно одновременное применение статинов с дронедазоном. Стоит учитывать, что дронедазон потенцирует действие симвастатина и ловастатина, а дигоксин — аторвастатина. В связи с этим пациентам, принимающим высокие дозировки аторвастатина, рекомендуется более тщательный контроль риска развития дигитальной интоксикации [67].

Возможна комбинация варфарина со статинами. Следует более внимательно подходить к контролю международного нормализованного отношения (МНО) после начала терапии статинами и/или изменении дозы. Воздействие на МНО минимально для питавастатина и аторвастатина. Тикагрелор может использоваться в комбинации с аторвастатином, правастатином, флувастатином, питавастатином или розувастатином без ограничений по дозированию. При назначении комбинации тикагрелора с симвастатином и ловастатином, их доза не должна превышать 40 мг в день [67].

Комбинированная терапия ловастатина, симвастатина или питавастатина с циклоспином, эверолиму-сом, такролимусом или сиролимусом является потенциально опасной и ее следует избегать. Возможно сочетанное применение иммунодепрессантов с флувастатином, правастатином и розувастатином в дозах 40, 20 и 5 мг в день, соответственно. Не рекомендуется назначение аторвастатина > 40 мг

в день при совместном применении с циклоспином, такролимусом, эверолиму-сом или сиролимусом без тщательного мониторинга КК и мышечных симптомов [67].

Пациентам, получающим комбинированную терапию статинов с колхицином, следует внимательно следить за состоянием мышечно-скелетной системы, учитывая потенциал синергетической мышечной токсичности. Рекомендуются коррекция дозы колхицина (в начале терапии не более 0,6-1,2 мг и поддерживающие дозы 0,3-0,6 мг в день) при совместном назначении с ингибитором цитохрома P450 3A4 или P-гликопротеина, а также у пациентов с нарушением функции почек. Снижение дозы рекомендовано для аторвастатина, симвастатина и ловастатина при совместном применении с колхицином [67].

Понимание фармакокинетики статинов и других препаратов, которые часто назначаются в комбинации, имеет первостепенное значение для обеспечения безопасности пациентов. При этом необходимо учитывать дозировки, пути метаболизма и факторы риска лекарственного взаимодействия с целью минимизации ПЭ статиновой терапии.

## Заключение

Проведение гиполипидемической терапии, особенно в целях первичной профилактики атеросклеротических ССЗ, требует оценки соотношения риск/польза в связи с высокой вероятностью возникновения статин-ассоциированных ПЭ. Перед назначением статинов необходимо определение базисных гликемических параметров, уровней АЛТ/АСТ, КК и факторов риска развития ПЭ, что позволит снизить их частоту и тяжесть.

## Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Список литературы/References:

1. Российские рекомендации РКО, НОА, РосОКР. VI пересмотр. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Москва. 2017. RCS, NSA, RSCR Guidelines. VI revision. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Moscow. 2017 [in Russian].
2. Российские рекомендации РКО, НОА, РосОКР. V пересмотр. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Москва. 2012. RCS, NSA, RSCR Guidelines. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Moscow. 2012 [in Russian].
3. Национальные рекомендации РКО, НОПК, РОПНЗ «Кардиоваскулярная профилактика 2017». Москва. 2017; 289 с.

- RCS, NSPC, RSPND National Guidelines "Cardiovascular Prevention 2017". Moscow. 2017; 289 p. [in Russian].
4. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* 2016; 37(39): 2999-3058. doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272
  5. NICE clinical guideline. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. 2014.
  6. NICE clinical guideline. Lipid modification. 2014.
  7. Diamond D.M., Ravnskov U. How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2015; 1-10. DOI: 10.1586/17512433.2015.1012494
  8. Johnson B.F., LaBelle P., Wilson J. et al. Effects of lovastatin in diabetic patients treated with chlorpropamide. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 48: 467-472.
  9. Bero L., Oostvogel F., Bacchetti P., Lee K. Factors Associated with Findings of Published Trials of Drug-Drug Comparisons: Why Some Statins Appear More Efficacious than Others. *PLOS Medicine.* 2007; 4(6): e184. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040184
  10. Backes J.M., Kostoff M.D., Gibson C.A., Ruisinger J.F. Statin-Associated Diabetes Mellitus: Review and Clinical Guide. *South Med J.* 2016; 109(3): 167-73. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000423
  11. Ahn R. et al. Financial ties of principal investigators and randomized controlled trial outcomes: cross sectional study. *MJ.* 2017; 356: i6770 https://doi.org/10.1136/bmj.i6770
  12. Delgado A.F. The association of funding source on effect size in randomized controlled trials: 2013-2015—A cross-sectional survey and meta-analysis. *Trials.* 2017; 18(1): 125. doi: 10.1186/s13063-017-1872-0.
  13. Hamazaki T., Okuyama H., Ogushi Y., Hama R. Towards a Paradigm Shift in Cholesterol Treatment. A Re-Examination of the Cholesterol Issue in Japan. *Ann. Nutr. Metab.* 2015; 66(suppl 4): 1-116 DOI: 10.1159/000381654
  14. Krumholz H. Statins evidence: when answers also raise questions. *BMJ.* 2016; 354: i4963 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.i4963
  15. Redberg R.F., Katz M.H. Healthy men should not take statins. *JAMA.* 2012 Apr 11; 307(14): 1491-2. doi: 10.1001/jama.2012.423.
  16. Godlee F. Statins: we need an independent review. *BMJ.* 2016; 354: i4992 doi: 10.1136/bmj.i4992
  17. Петров В.И., Смусева О.Н., Соловкина Ю.В. Безопасность статинов. *Вестник ВолГМУ.* 2012; 4 (44): 9-14.  
Petrov V.I., Smuseva O.N., Solovkina Yu.V. Safety of statins. *Bulletin of VolgGMU.* 2012; 4 (44): 9-14 [in Russian].
  18. Fernandez G. et al. Statin myopathy: A common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleveland clinic journal of medicine.* 2011; 78 (6) : 393-403.
  19. Напалков Д.А. Безопасность статинов: что нужно знать практикующему врачу? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(2): 334-338.  
Napalkov D.A. The safety of statins: what does the practitioner need to know? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014; 10 (2): 334-338 [in Russian].
  20. Thompson P.D., Panza G., Zaleski A., Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67(20):2395-2410. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.071
  21. Banach M., Rizzo M., Toth P.P. et al. Statin intolerance — an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science: AMS.* 2015; 11(1): 1-23. doi:10.5114/aoms.2015.49807
  22. Румянцев Н.А. Использование фармакогенетического тестирования для предотвращения нежелательных лекарственных реакций при терапии статинами. *Терапевтический архив.* 2017; 1: 82-88.  
Rumyantsev N.A. Use of pharmacogenetic testing to prevent unwanted drug reactions during statin therapy. *Therapeutic archive.* 2017; 1: 82-88 [in Russian].
  23. Rosenson R.S., Baker S.K., Jacobson T.A. et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8(3Suppl): S58-S71.
  24. Stroes E.S., 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. *European Heart Journal.* 2015; 36(17): 1012-1022. doi:10.1093/eurheartj/ehv043
  25. Bruckert E., Hayem G., Dejager S. et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients — the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005; 19: 403-414.
  26. Buettner C., Davis R.B., Leveille S.G. et al. Prevalence of musculoskeletal pain and statin use. *J. Gen. Intern. Med.* 2008; 23:1182-1186.
  27. Spence D.J., Dresser G.K. Overcoming Challenges with Statin Therapy. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5: e002497; doi: 10.1161/JAHA.115.002497
  28. Vladutiu G.D. Genetic predisposition to statin myopathy. *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20: 648-655.
  29. Казаков Р.Е., Евтеев В.А., Муслимова О.В., Мазеркина И.А., Демченкова Е.Ю. Значение генетических факторов в прогнозировании побочного действия статинов. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2016; 8: 691-698.  
Kazakov R.E., Evteev V.A., Muslimova O.V., Mazarkina I.A., Demchenkova E.Yu. The importance of genetic factors in predicting the side effects of statins. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2016; 8: 691-698 [in Russian].
  30. Guyton J.R. et al. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. *Journal of Clinical Lipidology.* 2014; 8 (3): S72 — S81 DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.03.002
  31. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Шаварова Е.К. Безопасность статинов: реальное и надуманное. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика,* 2007; 6(2): 105-112.  
Kobalava Zh.D., Willewalde S.V., Shavarova E.K. The safety of statins: real and contrived. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2007; 6 (2): 105-112. [in Russian].
  32. Sinzinger H., O'Grady J. Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 57:525-528.
  33. Stone N.J., Robinson J., Lichtenstein A. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation.* 2013. doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a
  34. Rizo C.V., Elisaf M.S. Statin myopathy: navigating the maze. *Curr. Med. Res. Opin.* 2017; 33(2): 327-329. doi: 10.1080/03007995.2016.1255601. Epub 2016 Nov 11.
  35. Mammen A.L. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374:664-669 DOI: 10.1056/NEJMra1515161
  36. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В. Терапия статинами и риск развития сахарного диабета. *Эффективная фармакотерапия.* 2015; 11: 26-33.

- Kobalava Zh.D., Willewalde S.V. Therapy with statins and the risk of developing diabetes. *Effective pharmacotherapy*. 2015; 11: 26-33. [in Russian].
37. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: important safety label changes to cholesterol lowering statin drugs. Available at: [www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm](http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm).
38. Mora S., Glynn R.J., Hsia J. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010; 121: 1069Y1077.
39. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 1623Y1630.
40. Ahmed S., Cannon C.P., Murohy S.A., Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2323-9
41. Kwang K.K. et al. Atorvastatin Causes Insulin Resistance and Increases Ambient Glycemia in Hypercholesterolemic Patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55(12): 1209-1216. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.053
42. Sattar N. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010; 375(9716): 735-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6.
43. Preiss D. et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011; 305(24): 2556-64. doi: 10.1001/jama.2011.860.
44. Macedo A.F., Douglas I., Smeeth L., Forbes H., Ebrahim S. Statins and the risk of type 2 diabetes mellitus: cohort study using the UK clinical practice research datalink. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2014; 14: 85. doi: 10.1186/1471-2261-14-85.
45. Dormuth C.R., Filion K.B., Paterson J.M. et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ*. 2014; 348: g3244. doi: 10.1136/bmj.g3244
46. Culver, A.L., Ockene I.S., Balasubramanian R. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the women's health initiative. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 144-52.
47. Yoon D., Sheen S.S., Lee S., Choi Y.J., Park R.W., Lim H.S. Statins and risk for new-onset diabetes mellitus: A real-world cohort study using a clinical research database. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(46): e5429.
48. Zaharan N.L., Williams D., Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *Br. J. Clin. Pharmacol* 2013; 75: 1118-1124.
49. Carter A.A., Gomes T., Camacho X. et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population-based study. *BMJ*. 2013; 346: f2610.
50. Ganda O.P. Statin-induced diabetes: incidence, mechanisms, and implications. *F1000Research*. 2016; 5: F1000 Faculty Rev-1499. doi:10.12688/f1000research.8629.1.
51. Aiman U., Khan R.A. Statin induced diabetes and its clinical implications. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2014; 5(3): 181-185. doi: 10.4103/0976-500X.136097
52. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Шептулина А.Ф. Статины и сахарный диабет: риск и польза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 85-90.  
Drapkina O.M., Korneeva O.N., Sheptulina A.F. Statins and diabetes mellitus: risk and benefit. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2012; 11 (6): 85-90 [in Russian].
53. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Бувеева Е.Л. Что гастроэнтеролог должен знать о статинах? Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014; 1: 3-15.  
Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Bueverova E.L. What should a gastroenterologist know about statins? Clinical prospects of gastroenterology, hepatology. 2014; 1: 3-15. [in Russian].
54. Cederberg H., Stančáková A., Yaluri N. et al.: Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6-year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia*. 2015; 58(5): 1109-17.
55. Amarencu P. et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(6): 549-59 DOI: 10.1056/NEJMoa061894
56. Goldstein L.B., Amarencu P., Szarek M., Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology*. 2008; 70(24 Pt 2): 2364-70. DOI: 10.1212/01.wnl.0000296277.63350.77
57. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004; 363: 757-67.
58. Westover M.B. et al. Should Statins be Avoided after Intracerebral Hemorrhage? *Arch. Neurol.* 2011; 68(5): 573-579. doi: 10.1001/archneurol.2010.356
59. Künzl M., Wasinger C., Hohenegger M. Statins role in cancer prevention and development-recent meta-analyses. *World J. Pharmacol.* 2013; 2(4): 100-106
60. Taylor M.L., Wells B.J., Smolak M.J. Statins and cancer: a meta-analysis of case-control studies. *Eur. J. Cancer Prev.* 2008; 17: 259-268.
61. Bardou M., Barkun A., Martel M. Effect of statin therapy on colorectal cancer. *Gut*. 2010; 59: 1572-1585.
62. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360(9346): 1623-30.
63. Ravnskov U., McCully K.S., Rosch P.J. The statin-low cholesterol-cancer conundrum. *QJM: An International Journal of Medicine*. 105 (4); 2012: 383-388 <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr243>
64. Rossebo A.B. et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N. Engl. J. Med* 2008; 359:1343-1356. DOI: 10.1056/NEJMoa0804602
65. McDougall J.A., Malone K.E., Daling J.R. et al. Long-term statin use and risk of ductal and lobular breast cancer among women 55 to 74 years of age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22(9): 1529-37. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0414.
66. Sacks F.M. The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335:1001-1009. DOI: 10.1056/NEJM199610033351401
67. Wiggins B.S., Saseen J.J., Page R.L., et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions with Statins and Select Agents Used in Patients with Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 134: e468-e495 doi: [org/10.1161/CIR.0000000000000456](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000456).