

Зыков М. В.

ФГБНУ «НИИ КПССЗ», 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

ПРОБЛЕМА БЕЗОПАСНОСТИ ЛИПИДСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: липидснижающая терапия, статины, безопасность, непереносимость, нежелательные явления

Ссылка для цитирования: Зыков М. В. Проблема безопасности липидснижающей терапии. *Кардиология*. 2019;59(5S):13–26

РЕЗЮМЕ

Настоящая работа посвящена анализу современных публикаций, оценивающих безопасность липидснижающей терапии. Поиск литературы был проведен на сайтах кардиологических обществ, а также по онлайн базам данных PubMed, EMBASE, eLibrary с использованием ключевых слов: статины, непереносимость статинов, липидснижающая терапия, статины и безопасность, statins, statin intolerance, lipid lowering therapy, statin safety, statin adverse effects. Основное внимание уделено именно статинам, так как они считаются самыми назначаемыми, высокоэффективными и безопасными препаратами при первичной и вторичной сердечно-сосудистой профилактике. В данном литературном обзоре последовательно изложена информация о миопатиях, печеночной и почечной дисфункции, потенцировании СД, а также о ряде других возможных неблагоприятных эффектов липидснижающей терапии. Автором сделан вывод, что несмотря на высокую безопасность статинов, признанную всеми кардиологическими сообществами мира, практикующие врачи все же продолжают необоснованно отменять статины, подвергая больного еще большей опасности.

Zykov M. V.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Sosnovy Bulvar 6, Kemerovo 650002

THE PROBLEM OF SAFETY OF LIPID-LOWERING THERAPY

Keywords: lipid-lowering therapy, statins, safety, intolerance, adverse effects

For citation: Zykov M. V. The problem of safety of lipid-lowering therapy. *Kardiologiia*. 2019;59(5S):13–26

SUMMARY

This study focused on analysis of current publications evaluating safety of lipid-lowering therapy. Search for literature was performed on websites of cardiological societies and online databases, including PubMed, EMBASE, and eLibrary by the following key words: statins, statin intolerance, lipid-lowering therapy, statin safety, and statin adverse effects. The focus is on statins, in view of the fact that they are the most commonly prescribed, highly effective and safe drugs for primary and secondary cardiovascular prophylaxis. This review consistently summarized information about myopathies, hepatic and renal dysfunction, potentiation of DM, and other possible adverse effects of lipid-lowering therapy. The author concluded that despite the high safety of statins acknowledged by all international cardiological societies, practicing doctors still continue unreasonably cancel statins, exposing the patient under even greater danger.

Information about the corresponding author:

Zykov Mikhail Valerevich, e-mail: mvz83@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются наиболее серьезной проблемой здравоохранения для всех стран мира [1], что обусловлено старением населения, увеличением распространенности ФР их развития [2]. В связи с этим научными сообществами всего мира разрабатываются новые алгоритмы для профилактики и лечения ССЗ. Одним из важнейших ФР развития и неблагоприятного течения ССЗ является дислипидемия [3], что обуславливает актуальность не только эффективного, но и безопасного контроля уровня липидов.

Для коррекции дислипидемии в первую очередь используют статины, реже – ингибиторы всасывания

ХС в кишечнике, фибраты, препараты, содержащие омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, и ингибиторы PCSK9 (пропротеинового конвертазы субтилизин-кексинового типа 9) [4]. Статины считаются самыми высокоэффективными и безопасными средствами при первичной и вторичной профилактике [1, 3, 5, 6].

Несмотря на это, статистика по приверженности больных к терапии статинами печальна. За рубежом лишь 87% пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) продолжают терапию статинами через 3 месяца от начала их приема [7]. При первичной профилактике к концу первого года статины принимают всего 25% [7, 8]. В рос-

сийской клинической практике ситуация еще печальнее: по данным исследования ЭССЕ-РФ, в 2014 году статины принимали только 7% больных высокого и очень высокого ССР, из которых всего 14,4% мужчин и 4,8% женщин достигали целевых значений ЛПНП (ЛНП) [9]. Это обусловлено малой информированностью пациентов, развитием нежелательных явлений, а также некоторой «спутанностью» в знаниях практикующих врачей [10]. Последствия же этого достаточно негативны – отсутствие приверженности к терапии статинами увеличивает ССР на 15%, а риск общей смертности на 45% [11].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы аторвастатин, розувастатин, питевастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин и флувастатин. Таким образом, практикующий врач имеет выбор при назначении статина, который должен быть осуществлен индивидуально с учетом особенностей пациента и знанием фармакотерапевтических характеристик для обеспечения большей эффективности и безопасности рекомендованного лечения. Однако этого не происходит на практике [12]. По оценке специалистов ВОЗ, половина всех лекарственных препаратов неправильно назначается, что значительно снижает эффективность фармакотерапии [13]. В данной статье будет проведена попытка обозначить преимущества того или иного представителя статинов при различных клинических ситуациях на основании их особенностей с целью обеспечения, прежде всего, безопасности их приема, так как этот фактор является основным для повышения приверженности к терапии.

Известно, что эффективность представителей статинов в отношении контроля уровней липидов различна. Розувастатин является самым эффективным в плане снижения ЛНП – каждая доза розувастатина эквивалентна 3–3,5 дозам аторвастатина и 7–8 дозам симвастатина [14]. Показано, что степень снижения ЛНП не только дозозависима, но и генетически детерминирована [15]. Несмотря на достаточно высокие показатели безопасности при приеме статинов, у данного класса препаратов существует ряд побочных эффектов: повреждение мышц вплоть до рабдо-

миолиза, повышение печеночных трансаминаз и потенцирование развития СД. Эти побочные эффекты относятся к классовым, однако предполагается, что, как и для влияния на уровень липидов крови, выраженность и частота их возникновения варьируют у различных представителей статинов и зависят от фармакологических характеристик, представленных в таблице 1 [16, 17].

Статин-индуцированные миопатии

Статин-индуцированные миопатии (СИМ) – наиболее частые неблагоприятные эффекты статинов [3]. Спектр СИМ широк и включает в себя бессимптомное повышение креатинкиназы (КК), миалгии, миозиты и рабдомиолиз [18]. СИМ развиваются в 7–29% случаев и в основном представлены миалгиями [18]. С другой стороны, такие проявления поражения мышц, как миалгия или слабость, субъективны и малоспецифичны. Их возникновение может быть обусловлено другими транзиторными или хроническими состояниями [18] и ложно компрометируют статины (эффект ноцебо). Частота развития рабдомиолиза намного меньше – от 1 до 4,2 случаев на 100 000 пациенто-лет [3, 18].

Важность исследования СИМ обусловлена не только прямой угрозой для жизни при развитии рабдомиолиза, но и тем, что 65–75% отказа от приема статинов обусловлено «легким» неблагополучием со стороны мышечного аппарата [19, 20], что намного превышает частоту действительно необходимой отмены статинов и, как уже упоминалось выше, значимо ухудшает прогноз. В связи с этим в последнюю декаду проводится попытка систематизирования клинических и лабораторных показателей, создания шкал, позволяющих более точно определить связь мышечных симптомов с приемом статинов, уточнить терминологию [18, 21, 22]. Для предотвращения преждевременного и необоснованного отказа от приема статинов при СИМ предложены критерии непереносимости статинов [7]. Тем не менее предложенные опросники и шкалы выявления СИМ, например, на основании исследования STOMP, до сих пор не были рекомендованы к использованию в кли-

Таблица 1. Фармакологическая характеристика статинов

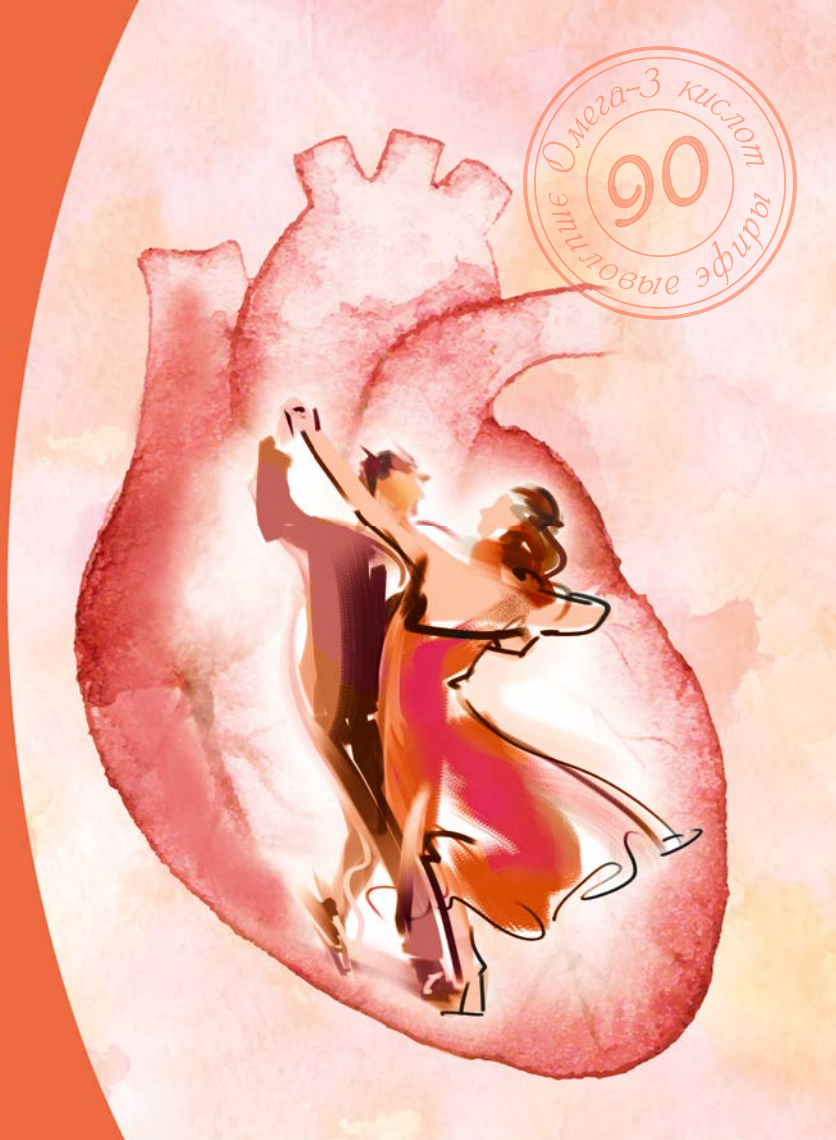
Основной путь метаболизма	Л	П	С	Ф	А	Р	ПИТ
	СУР3А4	Сульфирование	СУР3А4	СУР2С9	СУР3А4	<10% СУР2С9	СУР2С9
Биодоступность, %	5	18	5	6	12	20	60
Абсорбция, %	30	34	60–80	95	30	50	80
Липофильность	Да	Нет	Да	Да	Да	Нет	Да
Связывание с белками, %	>95	43–55	94–98	>98	80–90	88	>99
Экскреция с мочой, %	10	20	13	5	2	10	<4
Выведение с калом, %	83	70	58	95	98	90	?

Л – ловастатин, П – правастатин, С – симвастатин, Ф – флувастатин, А – аторвастатин, Р – розувастатин, ПИТ – питевастатин.



- Способствует восстановлению клеток сердца^{*, 1, 2}
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%^{*, 3}
- Хорошо переносится при длительной терапии^{*, 4, 5}

* У пациентов после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА⁵

Омакор. Регистрационный номер: ЛС-000559. Международное непатентованное или группировочное наименование: Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. Лекарственная форма: капсулы, 1000 мг. Фармакологические свойства*. Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 — эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) — относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЗЖК). Результаты клинического исследования GISS-Prevention, полученные за 3,5 года наблюдения, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15% (12-26) (p=0,0226) у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижался на 20% (15-32) (p=0,0082). Результаты клинического исследования GISS-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9% (p=0,041), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистых патологий на 8% (p=0,009), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28% (p=0,013). Показания к применению. Гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу, сое, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемией I типа). С осторожностью. Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу, возраст старше 70 лет; нарушения функции печени; одновременный прием с пероральными антикоагулянтами; геморрагический диатез; пациенты с высоким риском кровотечения (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции); вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Применение при беременности и в период грудного вскармливания*. Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы — 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. Побочное действие*. Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка. Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*. При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НПВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варафарином не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. Особые указания*. Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НПВП), при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбоксана A2. Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Условия отпуска. Отпускают по рецепту. *Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению, СМП от 06.02.2019 на основании ИМП от 30.01.2019. 1. Willson Tang W. H., Samara M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57: 880-883. 2. Rupp Heinz. Omacor (Prescription Omega-3 Acid Ethyl Esters 90) From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul; 26(7): 675-90. 3. Marchioli R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002; 105: 1897-1903. 4. GISS-HF trial. A GISS-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISS-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372 (9645): 1223-1230. 5. GISS-Prevention investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISS-Prevention trial. Lancet. 1999; 354(9177): 447-455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 30.01.2019. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 258-42-80, www.abott-russia.ru



Таблица 2. Факторы риска развития статин-индуцированных миопатий

Антропометрические	• Возраст старше 80 лет (общую настороженность проявлять при возрасте старше 75 лет) • Женский пол • Низкий ИМТ • Азиатская раса
Сопутствующие заболевания	• Острая инфекция • Гипотиреоз (некомпенсированный) • Нарушение функции почек (ХБП стадий 3, 4 и 5) или печени • Обструкция желчевыводящих путей • Трансплантация органов в анамнезе • Выраженная травма • ВИЧ • Сахарный диабет • Дефицит витамина D
Хирургические вмешательства	• Хирургия с высокими метаболическими потребностями (Американская ассоциация сердца рекомендует временное прекращение приема статинов до операции)
Специфический анамнез	• Повышение КК в анамнезе, особенно превышающее 10 ВГН • Необъяснимая боль в мышцах/суставах/сухожилиях в анамнезе • Воспалительные или наследственные нервно-мышечные патологии • Предшествующая миопатия на фоне приема статина или другого липидснижающего препарата
Генетические	• Генетические полиморфизмы в генах изоферментов цитохромов P450 или транспортеры препаратов
Другие ФР	• Высокий уровень физической активности • Особенности диеты (частое употребление грейпфрута) • Злоупотребление алкоголем • Наркомания

ХБП – хроническая болезнь почек; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; КК – креатинкиназа; ВГН – верхняя граница нормы.

нике [18, 23]. Характерными для СИМ симптомами считаются симметричные, обычно проксимальные боли в крупных группах мышц, а также судороги, напряжение или слабость в мышцах [7].

Для предотвращения развития СИМ практикующему врачу перед началом терапии статинами необходимо оценить риски ее развития на основании обновленного в 2016 году консенсуса Канадской рабочей группы [24] (табл. 2).

Из всего перечня ФР развития СИМ в стандарты для обязательного определения перед назначением статинов, к сожалению, входит только исследование уровня трансаминаз и КК. При этом безопасность терапии статинами, безусловно, повысит и информация об исходном уровне тиреотропного гормона (в особенности при изначальном повышении уровня КК), скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [6]. Особое внимание хотелось бы обратить на повышенную физическую активность. Это единственный ФР развития СИМ, влияние которого не стоит нивелировать, так как он имеет самостоятельное доказанное благоприятное прогностическое значение при ССЗ [25]. Согласно рекомендациям Международной группы экспертов по липидам (2015) при регулярных интенсивных физических нагрузках необходимо рассмотреть терапию статинами в низких и средних дозах, а также отмену статинов минимум за 48 часов до планируемой интенсивной физической нагрузки [6].

В выборе статинов с позиций возможного развития СИМ не существует жесткого регламента ввиду разно-

речивости данных. Теоретически можно предположить, что гидрофильные статины меньше проникают в миоцит и, следовательно, приводят к меньшему его повреждению [6]. Однако при анализе клинических данных однозначного подтверждения этого получено не было. Показано, что с наибольшей вероятностью развития СИМ ассоциируется симвастатин в дозе 80 мг [26]. Это стало основанием к запрету данной дозы симвастатина. Возможно, более выраженная связь симвастатина с СИМ обусловлена не липофильностью, а ферментом, наиболее активно участвующим в его метаболизме – СУР3А4, поскольку он ингибируется многими лекарственными средствами [27]. Аторвастатин и розувастатин, по-видимому, имеют сходные показатели риска развития СИМ, располагаясь между симвастатином 80 мг и флувастатином 80 мг [16, 28]. Таким образом, начинать высокоинтенсивную терапию статинами, в особенности у пациентов, имеющих риски развития СИМ, не стоит с симвастатина. Также всегда следует избегать сочетанного приема симвастатина с итраконазолом, кетоконазолом, эритромицином, кларитромицином, ингибиторами ВИЧ-протеазы, гемфибрилом, циклоспорином. Не рекомендуется превышать дозу 10 мг симвастатина у пациентов, получающих амиодарон, верапамил и дилтиазем, и 20 мг – у пациентов, получающих амлодипин и ранолазин. Эти принципы были изложены достаточно давно Управлением по контролю за продуктами и лекарственными препаратами (Food and Drug Administration (FDA), США) [16]. Всегда необходимо сочетать назна-

чение статинов с рекомендациями по изменению образа жизни и питания [18].

Подробные алгоритмы действий при развитии СИМ (исходя из уровня повышения КК и наличия мышечных симптомов) изложены в последних европейских и национальных рекомендациях по дислипидемии [3, 4]. Однако стоит подчеркнуть, что практикующий врач после купирования признаков повреждения мышечной ткани всегда должен быть настроен на дальнейшее продолжение терапии статинами, если, конечно, риск не превышает пользу у конкретного больного. Это обусловлено тем, что отказ от приема статинов значительно ухудшает прогноз [29, 30]. К тому же подавляющее большинство пациентов имеют хорошую переносимость статинов при повторном их назначении [31, 32], хотя это может свидетельствовать о том, что жалобы были обусловлены не приемом статинов, а какими-то другими транзиторными причинами.

После купирования симптомов/нормализации уровня КК возможно возобновить прием прежнего статина в меньшей дозе или другого статина в небольшой дозе. Также возможны альтернативные схемы их приема (2 раза в неделю или через день), которые показали достаточно высокую переносимость (около 70% пациентов способны продолжить терапию статинами) и эффективность розувастатина [33, 34] и аторвастатина [35]. Предпочтение все же рекомендуется отдавать ежедневному приему высокоэффективных статинов с большим периодом полувыведения (аторвастатин, питавастатин, розувастатин) в малых дозах [18]. Высказывается мнение, что флувастатин 80 мг должен являться препаратом выбора для лечения дислипидемии у пациентов с СИМ [36, 37]. Недостижение целевых уровней ЛНП на фоне максимально переносимой дозы статина является показанием для дополнительного назначения нестатиновой липидснижающей терапии – эзетимиба [3, 4, 38], ингибиторов PCSK9 [3, 4, 39]. Последние характеризуются малой частотой развития побочных эффектов – зуд в месте инъекции, незначительное повышение КК и нарушение функции печени [40, 41], а также отсутствием межлекарственных взаимодействий [3]. В случае непереносимости статинов следует назначить эзетимиб или PCSK9, а также их комбинацию, которая считается безопасной и эффективной в плане снижения уровня ЛНП, но не исследованной с позиций положительного влияния на прогноз [3]. Добавление к статинам фибратов (кроме гемфиброзила, увеличивающего вероятность развития рабдомиолиза [42]) также позволяет снизить уровень ЛНП [18], однако это сочетание не вошло в перечень приоритетных [3, 43].

Для снижения частоты СИМ обсуждалось применение некоторых добавок, таких как коэнзим Q10 и витамин D. Однако убедительных данных об их пользе получено не было [6, 44–46].

Статины и повышение трансаминаз

В последнее время существовавшая ранее настороженность врачей по поводу негативного влияния статинов на печень существенно уменьшилась [47, 48]. Это обусловлено низкой частотой развития статин-ассоциированных нарушений функции печени (0,5–2,0%) [3], а также отсутствием различий с общей популяцией в частоте возникновения острой печеночной недостаточности [49]. К тому же в подавляющем большинстве случаев повышение уровня трансаминаз носит транзиторный характер и исчезает после отмены препарата [50].

Достаточно подробно информация о типах и частоте развития повреждения печени на фоне приема статинов была изложена в обзорной статье Björnsson E.S. (2017) [51]. Статин-индуцированная гепатотоксичность чаще всего развивается в первые 3–6 месяцев от начала терапии/повышения дозы статина, однако известны случаи ее развития и после 10 лет приема данных препаратов [52, 53].

Предрасполагающими факторами к развитию как повреждения печени, так и миопатии являются высокоинтенсивная терапия статинами, комбинированная терапия дислипидемии, сопутствующая терапия другими лекарствами, которые метаболизируются с участием цитохрома P450, предшествующая печеночная или почечная недостаточность, пожилой возраст [54, 55].

Многими исследователями был сделан вывод, что нарушение функции печени на фоне приема статинов является «класс-эффектом», который носит дозозависимый характер [56, 57]. При анализе различий в негативном влиянии на печень представителей статинов не было получено однозначных результатов. О серьезных нарушениях функции печени сообщалось для всех существующих статинов, однако чаще всего они регистрировались на фоне приема аторва-, симва- и питавастатина. При этом только вызванное аторва- и симвастатином печеночное повреждение имело летальный исход. Однако это может быть обусловлено значительно большей частотой назначения аторва- и симвастатина [51]. При сравнении симва- и аторвастатина нарушения функции печени (повышение билирубина >3 верхних границ норм (ВГН), аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) >5 ВГН или щелочной фосфатазы более 4 ВГН) чаще регистрировались на аторвастатине [58]. Для «безобидных» повышений трансаминаз данные литературы разноречивы. С негативной стороны показали себя аторвастатин (в сравнении с правастатином) [56], флувастатин (при приеме остальных статинов риск был практически одинаковым) [57].

Низкая частота возникновения выраженных нарушений функции печени на фоне приема статинов стала основанием для отказа от рутинного контроля уровня трансаминаз. Согласно последним рекомендациям Европейского

общества кардиологов по лечению дислипидемии [3] определение уровня трансаминаз необходимо перед назначением статинов и через 8–12 недель после начала/повышения дозы статинов, FDA (2012) рекомендует оценку функции печени до лечения и далее при появлении симптомов поражения печени [59]. Согласно национальным рекомендациям контроль трансаминаз необходим перед началом терапии и через 4–12 недель, далее – только при изменении режима терапии через 4–12 недель [4]. В национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике (2017) имеются также рекомендации о контроле уровня трансаминаз на фоне приема статинов каждый год [1].

Несмотря на некоторое «смягчение» в отношении безопасности статинов для печени, критерии для отмены их приема остаются достаточно жесткими. Так, согласно рекомендациям по лекарственному повреждению печени от 2017 года основанием для отмены «подозреваемого» препарата является: 1) АЛТ/АСТ >8 ВГН хотя бы в одном анализе, 2) АЛТ/АСТ >5 ВГН на протяжении более 2 недель, 3) АЛТ/АСТ >3 ВГН в сочетании с общим билирубином >2 ВГН или международным нормализованным отношением >1,5, 4) АЛТ/АСТ >3 ВГН в сочетании с клиническими признаками поражения печени (слабость, тошнота, рвота, боль в правом верхнем квадранте живота, желтуха, лихорадка, сыпь и/или эозинофилия >5%) [60]. Для статинов же принята другая тактика. Согласно последним европейским (2016) и российским (2017) рекомендациям по лечению дислипидемии, требуется отмена/снижение дозы статинов при подъеме трансаминаз выше 3 ВГН с повторным определением их уровня через 4–6 недель. Уровень билирубина в национальных рекомендациях упоминается лишь вскользь. Целевая группа по безопасности статинов Национальной ассоциации липидологов (США) в последнем пересмотре (2014) дает несколько другие рекомендации. Во-первых, требуется подтверждение повышения уровня трансаминаз >3 ВГН перед отменой статинов. Во-вторых, разработан алгоритм по выбору лечебной тактики с учетом уровня не только трансаминаз, но и билирубина [61]. Это представляется более разумным, поскольку изолированное повышение трансаминаз не всегда свидетельствует о повреждении гепатоцитов [61, 62].

Хронические заболевания печени в стадии компенсации (уровень трансаминаз <3 ВГН) не являются противопоказанием к назначению статинов [3, 4]. Однако у данной категории больных отсутствуют какие-либо уточнения по поводу оценки функции печени в дальнейшем и ее интерпретации в плане отмены статинов. Так, при исходном уровне трансаминаз 2–2,5 ВГН превышение 3 ВГН будет происходить при совершенно незначительном их увеличении от исходного уровня. Также, возможно, у больных с заболеваниями печени требуется более частый контроль ее функции, поскольку они находятся

в зоне риска повреждения печени, что подтверждается Международной группой экспертов по липидам (2015) – контроль уровня трансаминаз таким пациентам рекомендован каждые 4 недели в течение первых 3 месяцев после назначения/увеличения дозы статинов, затем 1 раз в 3 месяца. Как критерий для временного прекращения терапии статинами предлагается использовать увеличение уровня трансаминаз в 2 и более раз от первоначального их уровня [6].

Практически не решенным остается вопрос дальнейшей тактики лечения статинами после нормализации функции печени. При незначительном нарушении функции печени это не вызывает больших затруднений. Возможно возобновить прием того же статина в меньшей дозе или перейти на другой статин. В любом случае у лечащего врача должна сохраняться настороженность в плане повторного повреждения печени, которое необходимо реализовывать в рутинном контроле за уровнем трансаминаз. Временные промежутки в литературе также не уточняются. При выраженных нарушениях функции печени возвращение к терапии статинами является мало освещенной проблемой. Имеются малочисленные и противоречивые публикации о результатах возобновлении терапии статинами после выраженного повреждения печени, которые не позволяют выработать единого подхода [52, 63].

Другие липидснижающие препараты (фибраты и в особенности фенофибрат) [51], эзетимиб также способны вызвать нарушение функции печени [64, 65]. Совместное применение эзетимиба и статинов может усилить пагубное воздействие на печень [63].

Статины и СД

Относительно недавно было выявлено неблагоприятное влияние статинов на гликемический профиль [66]. В 2012 г. FDA было отмечено, что статины увеличивают уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы в сыворотке натощак [59]. Однако при проведении мета-анализов было показано, что польза, заключающаяся в выраженном снижении ССР, значительно превышает риски развития СД. Так, по данным Sattar N. и соавт. (2010), относительный риск возникновения СД составляет 1,09 (n=91 140). Таким образом, если лечить статинами 255 пациентов в течение 4 лет, СД разовьется у 1 пациента, тогда как предотвращение возникновения сосудистых событий – у 5,4 человек [67]. Сходные результаты были получены в другом мета-анализе (n=159 458) [56]. На основании этих данных, а также ряда других авторитетных исследований [68, 69] Американской диабетической ассоциацией [70] и Европейской ассоциацией исследования диабета [71] прием статинов был рекомендован как у больных СД, так и с ФР его развития для предотвращения кардиоваскулярных событий.

Данные литературы о большем вкладе того или иного статина в развитие СД разноречивы. В рандомизированных клинических исследованиях отсутствие влияния [72] на риск развития СД или даже его снижение [73] было выявлено только у правастатина. Есть данные о снижении уровня HbA1c у пациентов с СД на фоне приема питавастатина [74]. Для других же статинов данные были более пессимистичными. Возможно, риск развития СД зависит от дозы статина [75], хотя в исследованиях TNT и IDEAL достоверных результатов получено не было [76]. В мета-анализах риск развития СД достоверно увеличивали как розувастатин [56, 77], так и аторвастатин [78]. С другой стороны, имеются мета-анализы, не выявившие достоверных различий в частоте развития СД при приеме липо- и гидрофильных статинов [67] и даже всех представителей статинов (аторва-, лова-, права-, розува-, симва-, питавастатина) [28]. В ретроспективных когортных исследованиях также были получены противоречивые данные. Диабетогенность убывала в порядке перечисления: аторва-, розува-, симвастатин [79] или розува-, аторва-, симвастатин [80], тогда как флувастатин риск развития СД не повышал [79, 80]. Имеются и когортные ретроспективные исследования, по данным которых некоторые статины (розувастатин, ловастатин, флувастатин) даже снижали риск развития СД, а аторва- и симвастатин не влияли на таковой [81]. В другом же когортном ретроспективном исследовании все статины в той или иной степени оказались диабетогенными [82]. Противоречивость приведенных результатов может быть обусловлена различиями в характеристиках групп исследуемых пациентов, эффективностью снижения липидов, дозами статинов или различиями представителей внутри класса. Также стоит отметить, что в большинстве мета-анализов не учитывалась длительность приема того или иного статина, что также могло значительно повлиять на результаты.

Недавний мета-анализ (2017) больших ($n > 1000$) когортных и «случай-контроль» исследований также подтвердил повышение риска развития СД при приеме статинов, при этом на первом месте по диабетогенности оказался розувастатин, на втором – аторвастатин [83].

Дозозависимость влияния статинов на вероятность развития СД [84] выявлена не во всех исследованиях [76]. При проведении более детального анализа выявлено, что вероятность возникновения СД на фоне приема аторва- и розувастатина зависит от изначального риска его развития (повышенных ИМТ, АД, уровней глюкозы, ТГ) [68, 76, 85]. Так, при риске развития СД по шкале FINDRISC [71] 0–1 баллов частота его возникновения не отличалась у пациентов, получающих высокоинтенсивную терапию (аторвастатин 80 мг/симвастатин 40 мг) и более щадящую терапию статинами (аторвастатин 10 мг/симвастатин 20 мг). Среди пациентов с риском развития СД

2–4 балла при высокоинтенсивной терапии статинами СД развивался достоверно чаще.

Таким образом, можно предположить, что дозозависимый диабетогенный эффект статинов реализуется у пациентов с изначальным риском развития СД. Таким пациентам требуется регулярный мониторинг гликемии. В реальной клинической практике этот негативный эффект статинов возможно ослабить у больных с высокой вероятностью развития СД, прибегая к выбору более «мягких» статинов или к комбинированной терапии. Безусловно, развитие СД не является поводом для отмены приема статинов.

Статины и почечная дисфункция

С учетом распространенности хронической болезни почек (ХБП) (около 10–13% в общей популяции [86] и у каждого третьего пациента с ОКС [87]) изучение вопроса безопасности и необходимости приема статинов у больных с почечной дисфункцией (ПД) является крайне важным. С одной стороны, ПД приводит к неблагоприятному изменению липидного профиля, что требует назначения липидснижающей терапии. С другой стороны, ПД является признанным ФР непереносимости терапии статинами и может серьезно ограничить их применение [88], что приведет к прогрессированию и ПД, и атеросклероза [89].

Данные о влиянии статинов на ССР у больных с ПД достаточно однозначны: статины значимо улучшают прогноз у пациентов с ХБП, не получающих диализ [90]. У пациентов на диализе данные не столь однозначны [91]. Также было показано, что эффективность влияния статинов на прогноз уменьшается с выраженностью ПД [92]. Следует отметить, что Американский колледж кардиологов и Американская ассоциация сердца не оценивают ХБП, как доказанный элемент для стратификации ССР [93], и, следовательно, как индикатор к назначению статинов [94], тогда как европейские общества кардиологов и атеросклероза, а также Российское кардиологическое общество при СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² относят пациента в группу высокого риска, <30 мл/мин/1,73 м² – в группу очень высокого риска. Национальная липидная ассоциация США расценивает СКФ, как маркер высокого риска, если она <45 мл/мин/1,73 м² (стадии 3b и 4 ХБП) [95]. Согласно рекомендациям KDIGO от 2013 г. статины/статины+эзетимиб необходимо назначать больным старше 50 лет с СКФ <60 мл/мин/1,73 м², не получающим диализ и не перенесшим трансплантацию почки. При этом уровень ЛНП не используется в качестве индикатора необходимости и эффективности терапии статинами. Таким образом, в мире в настоящее время нарушение функции почек как ФР развития ССЗ оценивается по-разному.

Важность назначения статинов при ХБП может быть также обусловлена их влиянием на «почечные исходы» (фильтрационную способность почек, выраженность протеинурии, развитие терминальной стадии ХБП, острого почечного повреждения (ОПП)). Имеются данные как о негативном, так и о позитивном влиянии статинов на функцию почек [96]. Возможно, это обусловлено использованием разных статинов или включением пациентов с различными заболеваниями почек. Если рассматривать результаты крупных мета-анализов последних лет, то в целом они носят однонаправленный характер – длительный прием статинов несколько уменьшает выраженность протеинурии [97–99] и замедляет темпы снижения СКФ [98, 99]. Однако имеются мета-анализы, выявившие на фоне приема статинов изолированное снижение темпов падения СКФ (только высокоинтенсивная статинотерапия) [100] или выраженности альбуминурии [101]. Большой интерес представляет сравнение влияния на почечную функцию различных статинов и их доз. В небольшом исследовании, включавшем азиатов с диабетической нефропатией, прием средних доз и аторва- и розувастатина, как ни странно, приводил к снижению СКФ, однако в группе аторвастатина выраженность этого эффекта была достоверно ниже [102]. Ряд других мета-анализов, напротив, показал протективную роль и розува-, и аторвастатина для почек [103, 104], которая в плане снижения уровня протеинурии была более выраженной для аторвастатина [104]. По данным de Zeeuw D. и соавт. (2015), у больных диабетической нефропатией нефропротективный эффект аторвастатина 80 мг превосходил таковой розувастатина 10 и 40 мг (розувастатин 40 мг имел лучший эффект в сравнении с 10 мг) [105]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании не выявлено дозозависимости эффекта аторвастатина [106]. В ретроспективном когортном исследовании больных СД ни аторва-, ни розувастатин достоверно не влияли на функцию почек, оцененную по СКФ [107]. По данным Kimura S. с соавт. (2012), питавастатин в дозе 2 мг показал преимущество перед правастатином 10 мг в уменьшении степени протеинурии у больных диабетической нефропатией. При этом следует отметить, что динамика СКФ в обеих группах лечения не отличалась, а снижение протеинурии было достоверным только при исходной макроальбуминурии [108].

Для острого ухудшения функции почек также были получены противоречивые данные [109]. Известно, что высокодозовый прием высокоэффективных статинов предотвращает развитие контраст-индуцированной нефропатии [110]. Активно обсуждается как профилактическое [111], так и негативное [112] влияние статинов на развитие ОПП после проведения кардиохирургии и других операций [113]. Имеются мета-анализы и систе-

матические обзоры, не подтвердившие роль статинов в снижении риска почечной недостаточности [98, 114, 115]. При сравнении «профилактической силы» аторва- и розувастатина не было получено различий в отличие от хронического течения ХБП [116], симвастатин показал себя наименее эффективным [117]. С другой стороны, имеются данные (когортные исследования), что в общей популяции длительный прием статинов ассоциировался с развитием ОПП и ХБП [118, 119]. Высокодозовая терапия статинами в сравнении с низкодозовой ассоциировалась с возрастанием риска развития выраженного нарушения функции почек на 13–34% [120, 121].

Различия эффектов представителей статинов могут быть обусловлены особенностями профиля их плеiotропных эффектов. Так, по данным X. Wang и соавт. (2017), аторвастатин был более эффективен против дисфункции NO-синтазы и апоптоза клеток, тогда как розувастатин – против воспаления [117].

Важнейшей проблемой в назначении статинов пациентам с ХБП является страх врачей перед развитием побочных эффектов на фоне их приема, поскольку ПД является общепризнанным ФР их развития [24]. В рекомендациях KDIGO за 2013 г. были определены безопасные дозы статинов для больных со СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (аторвастатин 20 мг, флувастатин 80 мг, розувастатин 10 мг, симвастатин 40 мг, симвастатин+эзетемиб 20/10 мг), это является не совсем обоснованным и преждевременным, по мнению группы KDOQI США, поскольку может привести к путанице при выборе схем лечения пациентов, нуждающихся в высокоинтенсивной терапии статинами, например, после ОКС [122]. Европейским обществом кардиологов вышеописанный режим дозирования статинов определен как стартовый при ХБП [3]. Подтверждением этого является инструкция к аторвастатину, где изменение дозы у пациентов с нарушениями функции почек не требуется, а также к розувастатину, где изменения дозы не требуется при СКФ более 30 мл/мин/1,73 м². Препаратами выбора согласно Европейским рекомендациям по дислипидемии должны быть статины с минимальной почечной экскрецией – аторва-, флува- и питавастатин. Из перечисленных статинов аторвастатин в большей степени метаболизируется с помощью CYP3A4, что может привести к множественным неблагоприятным лекарственным взаимодействиям [3]. Флувастатин, как и питавастатин, метаболизируются CYP2C9, поэтому они в меньшей степени вступают в межлекарственные взаимодействия, однако питавастатин эффективнее снижает уровень ЛНП [3]. Несмотря на все перечисленные плюсы питавастатина, стоит отметить, что пока он является самым малоисследованным представителем статинов. При СКФ <60 мл/мин/1,73 м² не рекомендуют превышать дозу в 2 мг/сут., при СКФ >60 мл/мин/1,73 м²–4 мг/сут. [59].



Merck

Конкор®

уменьшает тонус симпатической НС:
снижает АД и ЧСС¹:

Оригинальный
бисопролол¹

Эффективнее дженериков
в снижении ЧСС⁵

272 руб в месяц
(5 мг №50)⁴



Конкор® AM

тройной механизм действия²:
↓ тонуса симпатической НС
↑ периферической вазодилатации
↓ синтеза ренина (воздействие на РААС)

Гибкая линейка²
дозировок Конкор® AM

Фиксированная комбинация²
оригинального бисопролола и амлодипина

РАЗМЕЩЕНИЕ НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

*Симпатическая НС – симпатическая нервная система.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® П N012963/01; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® AM ЛП-001137; 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® КОР П N013955/01; 4. IMS, retail, 2017; 5. Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015;14(6):29-35

Конкор® (бисопролол). Регистрационное удостоверение: П N012963/01. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** бета1-адреноблокатор селективный. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхальной астмы, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** один раз в сутки с небольшим количеством жидкости, утром до завтрака, во время или после него. Не разжевывать; не распылять в порошок. Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия. Режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально. Обычно начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день. При необходимости дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз в сутки. Максимально рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в день. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендованная начальная доза составляет 1,25 мг 1 раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг; 3,75 мг; 5 мг; 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*:** Со стороны сердечно-сосудистой системы – очень часто: брадикардия (у пациентов с ХСН). Со стороны пищеварительной системы – часто: тошнота, рвота, диарея, запор. Со стороны пищеварительной системы – часто: тошнота, рвота, диарея, запор. Общие нарушения – часто: астения (у пациентов с ХСН), повышенная утомляемость*. Центральная нервная система – часто: головокружение*, головная боль*. * У пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. На начальных этапах лечения препаратом Конкор® пациенты нуждаются в постоянном наблюдении. Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях: тяжелые формы ХОБЛ и нетяжелые формы бронхальной астмы, сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови; симптомы выраженного снижения концентрации глюкозы (гипогликемии) такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость могут маскироваться; строгая диета, проведение десенсибилизирующей терапии; AV блокада I степени, стенокардия Принцметала, нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии может возникнуть усиление симптомов), псориаз (в т.ч. в анамнезе). Условия хранения: хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. **Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуева, д. 35, Тел: +7 495 937 33 04, факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.** Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 05 сентября 2017. Соответствует MDS Bisoprolol V10.0 2014May23. **Конкор® AM (бисопролол+амлодипин).** Регистрационное удостоверение: ЛП-001137. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** гипотензивное средство комбинированное (бета1-адреноблокатор селективный + блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК)). **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки 5 мг + 5 мг; таблетки 5 мг + 5 мг; таблетки 10 мг + 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Артериальная гипертензия: замещение терапии монокомпонентными препаратами амлодипина и бисопролола в тех же дозах. **Противопоказания:** по амлодипину: тяжелая артериальная гипотензия, шок (в т.ч. кардиогенный), нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала), гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда, обструкция выходного отдела левого желудочка (например, клинически значимый аортальный стеноз). По бисопрололу: острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии; кардиогенный шок; атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла (СССУ); синоатриальная блокада; выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 ударов/мин); симптоматическая артериальная гипотензия; тяжелые формы бронхальной астмы; выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз. По комбинации амлодипин / бисопролол: повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** выходы. При приеме утром, независимо от приема пищи, не разжевывая. Продолжительность лечения. Продолженная терапия. Рекомендуются постепенное снижение дозы. Нарушение функции печени. У пациентов с нарушением функции печени выведение амлодипина может быть замедлено. Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Нарушение функции почек. Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция режима дозирования, как правило, не требуется. Амлодипин не выводится с помощью диализа. Пациентам, подвергающимся диализу, следует назначать амлодипин с особой осторожностью. Для пациентов с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин) максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Пожилые пациенты. Пожилым пациентам может назначаться обычные дозы препарата. Осторожность требуется только при увеличении дозы. Дети. Препарат не рекомендован к применению у детей в возрасте до 18 лет в виду отсутствия данных по эффективности и безопасности. Рекомендованная суточная доза – 1 таблетка определенной дозировки в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*:** По амлодипину: Нарушения со стороны нервной системы – часто: сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения); нарушения со стороны зрения – часто: нарушение зрения (в т.ч. диплопия); нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – часто: тошнота, боль в животе, диспепсия, изменение режима дефекации (в т.ч. запор или диарея); нарушения со стороны сердца – часто: ощущение сердцебиения; нарушения со стороны сосудов – часто: «приливы»; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – часто: одышка; общие расстройства и нарушения в месте введения – очень часто: периферические отеки; нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани – часто: отеки лодыжек, судороги мышц. По бисопрололу: нарушения со стороны нервной системы – часто: головная боль**, головокружение**, нарушения со стороны сосудов – часто: ощущение охлаждения или онемения в конечностях; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – часто: тошнота, рвота, диарея, запор; общие расстройства и нарушения в месте введения – часто: повышенная утомляемость**. ** Особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® AM резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. По амлодипину: В период приема препарата необходимо контролировать массу тела и потребление натрия, назначенное соотношение диеты. У пациентов с сердечной недостаточностью II/III стадии по классификации NYHA незначительного генеза амлодипин повышает риск возникновения отека легких, что не связано с усилением симптомов течения ХСН. У пациентов с сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они могут увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений и летальных случаев у этих пациентов. У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина и показателя AUC могут быть увеличены, рекомендации по дозированию препарата не установлены. Поэтому применение амлодипина следует начинать с нижней границы диапазона терапевтических доз, и соблюдать осторожность, как в начале лечения, так и при повышении дозы. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени может возникнуть необходимость в постепенном подборе дозы и тщательном мониторинге состояния пациента. Пациентам с почечной недостаточностью амлодипин назначают в обычных дозах, так как изменения его концентрации в плазме не коррелируются со степенью почечной недостаточности, и амлодипин не диализуется. У пациентов пожилого возраста может увеличиваться T_{1/2} и снижаться клиренс амлодипина. По бисопрололу: Внезапная отмена бисопролола может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Бисопролол должен назначаться с особой осторожностью пациентам с артериальной гипертензией или стенокардией в сочетании с сердечной недостаточностью. У пациентов с феохромоцитомой бисопролол должен назначаться только после блокады альфа-адренорецепторов (на фоне применения альфа-адреноблокаторов). Пациенты с псориазом или псориазом в анамнезе бисопролол должен назначаться только после тщательной оценки ожидаемой пользы и риска. У пациентов, подвергающихся общей анестезии, блокада бета1-адренорецепторов снижает частоту возникновения аритмии и ишемии миокарда во время проведения анестезии и интубации, а также в послеоперационный период. Рекомендуют сохранять блокаду бета1-адренорецепторов периоперационно. Перед проведением общей анестезии анестезиолог должен быть информирован о приеме пациентом бета1-адреноблокаторов из-за риска взаимодействия с другими препаратами, что может привести к брадикардии, подавлению рефлекторной тахикардии и снижению рефлекса для компенсации потери крови. Если необходимо отменить бета1-адреноблокатор перед хирургическим вмешательством, это должно быть выполнено постепенно и завершено примерно за 48 часов до анестезии. При бронхальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхальной астмой возможно увеличение сопротивления дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета2-адреномиметиков. У пациентов с ХОБЛ применение бисопролола следует начинать с наименьшей возможной дозы, а пациента тщательно наблюдать на появление новых симптомов (например, одышки, нервозности, физического истощения, кашля). Условия хранения: Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить препарат в недоступном для детей месте. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. **Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуева, д. 35, Тел: +7 495 937 33 04, факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.** Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 29 декабря 2016. Соответствует CCDS Bisoprolol+Amlopidine V5.0 2015Oct12

Риск межлекарственных взаимодействий

В последнее время все больше внимания исследователей уделяется проблеме мультиморбидности не только ввиду взаимного пагубного влияния патологий друг на друга, но и в связи с развитием межлекарственных взаимодействий. Известно, что два и более заболеваний имеют около 80% пациентов старше 75 лет. Более 80% пациентов, перенесших ОКС, имеют АГ, которая требует постоянного многокомпонентного медикаментозного лечения [123]. Имеются данные, что 50% всех нежелательных лекарственных реакций обусловлены межлекарственным взаимодействием на уровне цитохрома P450 [124], который участвует в метаболизме примерно половины всех существующих препаратов. Межлекарственные взаимодействия приводят к снижению либо эффективности, либо безопасности статинов [27]. Изофермент CYP3A4 метаболизирует симвастатин, аторвастатин и ловастатин, CYP2C9 – розувастатин, питавастатин и флувастатин [125, 126].

В последних европейских [2016] рекомендациях по лечению дислипидемии кратко приводится список лекарств, потенциально взаимодействующих со статинами, метаболизируемыми через CYP3A4. Риск развития лекарственного взаимодействия ниже при назначении флувастатина, правастатина, питавастатина и розувастатина [3]. Стоит отметить, что симвастатин больше, чем аторвастатин, метаболизируется данным изоферментом и, следовательно, сильнее вступает в перечисленные межлекарственные взаимодействия [27]. В 2016 г. Американской ассоциацией сердца был выпущен документ, посвященный межлекарственным взаимодействиям статинов и других препаратов, применяемых у больных ИБС, с подробными инструкциями по ведению пациентов [27].

Кроме лекарственных взаимодействий, важно отметить также и пищевые. Так, имеются некоторые разногласия в объемах грейпфрутового сока, негативно влияющего на фармакокинетику статинов, однако показано, что уже 1 стакан/1 плод значительно меняет фармакокинетику статинов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 (в основном симвастатин и ловастатин, в меньшей степени – аторвастатин) в течение 24 часов [126, 127].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23 (6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганыан Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
- Stevens W, Peneva D, Li JZ, Liu LZ, Liu G, Gao R et al. Estimating the future burden of cardiovascular disease and the value of lipid and blood pressure control therapies in China. BMC Health Services Research. 2016;16(1):175. DOI: 10.1186/s12913-016-1420-8
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal. 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
- Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N. M., Bazhan S.S. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;3:5–22. [Russian: Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5-22]
- Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Siskand G et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-

Стоит отметить, что такие нежелательные явления при приеме статинов, как ухудшение когнитивных способностей, в настоящее время считаются не только опровергнутыми, но и противоположными [127–129]. Для ассоциации статинов с риском развития рака данные остаются противоречивыми, однако подавляющее большинство исследований свидетельствуют в пользу статинов [126]. Несмотря на возможную связь статинов со снижением продукции стероидных гормонов, по данным мета-анализов и систематических обзоров они улучшают эректильную функцию у мужчин [130, 131]. В недавнем (2018) обзоре специалистов Европейского общества кардиологов подчеркивается отсутствие какой-либо связи не только статинов, но и ингибиторов PCSK9 с когнитивными нарушениями. Статины также не влияют на риск развития катаракты и геморрагического инсульта [127, 132].

Таким образом, несмотря на высокую безопасность терапии статинами, признанную всеми кардиологическими сообществами мира, не только сами пациенты, но и практикующие врачи все же продолжают необоснованно отменять статины [62, 127, 132]. Отчасти это связано с существующими «мифами», которые распространяются средствами массовой информации [132], а также с эффектом «ноцебо», когда побочные явления зачастую возникают лишь от знания о возможных мышечных симптомах при приеме статинов, но в реальности имеют другой генез [133, 134]. Возможно, в будущем повысить безопасность приема статинов помогут генотипирование [127] перед началом терапии, а также разработка алгоритмов, учитывающих дополнительные ФР развития осложнений с последующим выбором конкретного статина или стартового назначения комбинированной липидснижающей терапии. В 2018 г. Европейским обществом кардиологов еще раз подчеркивается, что установленные сердечно-сосудистые преимущества терапии статинами намного перевешивают риск любых неблагоприятных эффектов [135].

Конфликт интересов отсутствует.

- Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *Journal of Clinical Lipidology*. 2015;9(6):S1-S122.e1. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.09.002
6. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K et al. Position paper Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science*. 2015;11(1):1–23. DOI: 10.5114/aoms.2015.49807
7. Sposito AC, Faria Neto JR, Carvalho LSF de, Lorenzatti A, Cafferata A, Elikir G et al. Statin-associated muscle symptoms: position paper from the Luso-Latin American Consortium. *Current Medical Research and Opinion*. 2017;33(2):239–51. DOI: 10.1080/03007995.2016.1252740
8. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002;288(4):462–7. PMID: 12132976
9. Shalnova S.A., Deev A.D., Metelskaya V.A., Evstifeeva S.E., Rotar O.P., Zhernakova Yu.V. et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15 (4):29–37. [Russian: Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А., Евстифеева С.Е., Ротарь О.П., Жернакова Ю.В. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(4):29-37]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37
10. Martsevich S.Yu., Lerman O.V., Kutishenko N.P., Suvorov A.Yu. The problem of statin use in patients with cardiovascular diseases and concomitant liver diseases. What do practicing physicians think about it? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11 (2):167–9. [Russian: Марцевич С.Ю., Лерман О.В., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. Проблема назначения статинов больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими болезнями печени. Что о ней думают практические врачи? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(2):167-9]
11. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2940–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs295
12. Knyazeva Yu.S. Preferences and awareness of therapists and cardiologists in the appointment of hypolipidemic drugs. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2017;2:124–7. [Russian: Князева Ю.С. Предпочтения и информированность врачей-терапевтов и врачей-кардиологов при назначении гиполлипидемических лекарственных препаратов. Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2017;2:124-7]
13. WHO documentation centre. Availability of medical products and their rational use. *Information Bulletin*. 2013;1–9. [Russian: Документационный центр ВОЗ: Информационный бюллетень «Доступность лекарственных препаратов и их рациональное использование». 2013;1–9. Доступно на: <http://whodc.mednet.ru/en/component/attachments/download/96.html>]
14. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL–C and non-HDL–C: Results from the VOYAGER meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(7):744–7. DOI: 10.1177/2047487315598710
15. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic Determinants of Statin-Induced Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction: The Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) Trial. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2012;5(2):257–64. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961144
16. Rallidis LS, Fountoulaki K, Anastasiou-Nana M. Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy. *International Journal of Cardiology*. 2012;159(3):169–76. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.07.048
17. Ose L. Pitavastatin: a distinctive lipid-lowering drug. *Clinical Lipidology*. 2010;5(3):309–23. DOI: 10.2217/clp.10.28
18. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal*. 2015;36(17):1012–22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043
19. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *Journal of Clinical Lipidology*. 2012;6(3):208–15. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.03.003
20. Chodick G, Shalev V, Gerber Y, Heymann AD, Silber H, Simah V et al. Long-term persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: A population-based retrospective cohort study in Israel. *Clinical Therapeutics*. 2008;30(11):2167–79. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.11.012
21. Vrablik M, Zlatohlavek L, Stulc T, Adamkova V, Prusikova M, Schwarzo-va L et al. Statin-associated myopathy: from genetic predisposition to clinical management. *Physiological Research*. 2014;63 Suppl 3:S327–334. PMID: 25428737
22. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *Journal of Clinical Lipidology*. 2014;8(3):S58–71. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.03.004
23. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J et al. Effect of Statins on Skeletal Muscle Function. *Circulation*. 2013;127(1):96–103. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101
24. Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(7):S35–65. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.01.003
25. Lim S, Despres J-P, Koh KK. Prevention of Atherosclerosis in Overweight/Obese Patients. *Circulation Journal*. 2011;75(5):1019–27. DOI: 10.1253/circj.CJ-10-1240
26. Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis: Current Opinion in Lipidology. 2007;18(4):401–8. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32825a6773
27. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, Sneed K, Kostis JB 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(21):e468–95. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000456
28. Naci H, Bruggs J, Ades T. Comparative Tolerability and Harms of Individual Statins: A Study-Level Network Meta-Analysis of 246 955 Participants From 135 Randomized, Controlled Trials. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2013;6(4):390–9. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000071
29. Phan K, Gomez Y-H, Elbaz L, Daskalopoulou SS. Statin treatment non-adherence and discontinuation: clinical implications and potential solutions. *Current Pharmaceutical Design*. 2014;20(40):6314–24. PMID: 24953391
30. Haukka J, Niskanen L, Partonen T, Lönnqvist J, Tiihonen J. Statin usage and all-cause and disease-specific mortality in a nationwide study: STATINS AND MORTALITY. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012;21(1):61–9. DOI: 10.1002/pds.2255
31. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M et al. Discontinuation of Statins in Routine Care Settings: A Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. 2013;158(7):526–34. DOI: 10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004
32. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, Huang J, Brennan DM, Hazen SL et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: The Cleveland Clinic experience. *American Heart Journal*. 2013;166(3):597–603. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.06.004
33. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent Nondaily Dosing Strategies in Patients with Previous Statin-Induced Myopathy. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013;47(3):398–404. DOI: 10.1345/aph.1R509
34. Ruisinger JF, Backes JM, Gibson CA, Moriarty PM. Once-a-Week Rosuvastatin (2.5 to 20 mg) in Patients with a Previous Statin Intolerance. *The American Journal of Cardiology*. 2009;103(3):393–4. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.09.095
35. Athyros VG, Tziomalos K, Kakafika AI, Koumaras H, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Effectiveness of Ezetimibe Alone or in Combination with Twice a Week Atorvastatin (10 mg) for Statin Intolerant High-Risk Patients. *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(4):483–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.09.096

36. Jacobson TA. Toward "Pain-Free" Statin Prescribing: Clinical Algorithm for Diagnosis and Management of Myalgia. *Mayo Clinic Proceedings*. 2008;83(6):687–700. DOI: 10.4065/83.6.687
37. Stein EA, Ballantyne CM, Windler E, Sirnes PA, Sussekov A, Yigit Z et al. Efficacy and Tolerability of Fluvastatin XL 80 mg Alone, Ezetimibe Alone, and the Combination of Fluvastatin XL 80 mg With Ezetimibe in Patients with a History of Muscle-Related Side Effects With Other Statins. *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(4):490–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.09.099
38. Norata GD, Ballantyne CM, Catapano AL. New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and Lp(a) lowering drugs. *European Heart Journal*. 2013;34(24):1783–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd088
39. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for Hypercholesterolemia. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2014;54(1):273–93. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025
40. Qian LJ, Gao Y, Zhang YM, Chu M, Yao J, Xu D. Therapeutic efficacy and safety of PCSK9-monoclonal antibodies on familial hypercholesterolemia and statin-intolerant patients: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Scientific Reports*. 2017;7(1):238. DOI: 10.1038/s41598-017-00316-3
41. Tavori H, Melone M, Rashid S. Alirocumab: PCSK9 inhibitor for LDL cholesterol reduction. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2014;12(10):1137–44. DOI: 10.1586/14779072.2014.954551
42. Guo J, Meng F, Ma N, Li C, Ding Z, Wang H et al. Meta-Analysis of Safety of the Coadministration of Statin with Fenofibrate in Patients With Combined Hyperlipidemia. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(9):1296–301. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.06.050
43. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, DePalma SM et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(14):1785–822. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.745
44. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed Statin Myopathy. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):329–35. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.016
45. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and Muscle Function. *Osteoporosis International*. 2002;13(3):187–94. DOI: 10.1007/s001980200012
46. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Rysz J, Muntner P, Toth PP et al. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia — A systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *International Journal of Cardiology*. 2015;178:111–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.118
47. Antman EM, Jessup M. Clinical Practice Guidelines for Chronic Cardiovascular Disorders: A Roadmap for the Future. *JAMA*. 2014;311(12):1195. DOI: 10.1001/jama.2014.1742
48. Susekov A.V. Lipid-Lowering Therapy: a Look Into the Past and Prospects for the Near Future. *Kardiologiya*. 2016;56(6):81–8. [Russian: Сусеков А.В. Гиполипидемическая терапия: взгляд в прошлое и перспективы на ближайшее будущее. Кардиология. 2016;56(6):81–8]. DOI: 10.18565/cardio.2016.6.81-88
49. Russo M, Scobey M, Bonkovsky H. Drug-Induced Liver Injury Associated with Statins. *Seminars in Liver Disease*. 2009;29(04):412–22. DOI: 10.1055/s-0029-1240010
50. Fitchett DH, Hegele RA, Verma S. Cardiology patient page. Statin Intolerance. *Circulation*. 2015;131(13):e389-91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013189
51. Björnsson ES. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver International*. 2017;37(2):173–8. DOI: 10.1111/liv.13308
52. Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J, Fontana RJ, Barnhart H, Kleiner DE et al. Spectrum of statin hepatotoxicity: Experience of the drug-induced liver injury network. *Hepatology*. 2014;60(2):679–86. DOI: 10.1002/hep.27157
53. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: Reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *Journal of Hepatology*. 2012;56(2):374–80. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.07.023
54. Charles EC, Olson KL, Sandhoff BG, McClure DL, Merenich JA. Evaluation of cases of severe statin-related transaminitis within a large health maintenance organization. *The American Journal of Medicine*. 2005;118(6):618–24. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.02.008
55. Karahalil B, Hare E, Koç G, Uslu İ, Şentürk K, Özkan Y. Hepatotoxicity associated with statins. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. 2017;68(4):254–60. DOI: 10.1515/aiht-2017-68-2994
56. Alberton M, Wu P, Druyts E, Briel M, Mills EJ. Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease: an indirect comparison meta-analysis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2012;105(2):145–57. DOI: 10.1093/qjmed/hcr158
57. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ*. 2010;340:c2197–c2197. DOI: 10.1136/bmj.c2197
58. Clarke AT, Johnson PCD, Hall GC, Ford I, Mills PR. High Dose Atorvastatin Associated with Increased Risk of Significant Hepatotoxicity in Comparison to Simvastatin in UK GPRD Cohort. *PLOS ONE*. 2016;11(3):e0151587. DOI: 10.1371/journal.pone.0151587
59. Center for Drug Evaluation and Research. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. [Internet] 2012. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>
60. Marrone G, Vaccaro FG, Biolato M, Miele L, Liguori A, Araneo C et al. Drug-induced liver injury 2017: the diagnosis is not easy but always to keep in mind. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017;21(1 Suppl):122–34. PMID: 28379587
61. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *Journal of Clinical Lipidology*. 2014;8(3):S47–S7. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.02.011
62. Bel'diev SN. The problem of statin use in patients with cardiovascular diseases and concomitant liver diseases. What prevents overcoming statinophobia? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(3):325–30. [Russian: Бельдиев С.Н. Проблема назначения статинов больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими болезнями печени. Что препятствует преодолению статинофобии? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(3):325–30]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-325-330
63. Bergland Ellingsen S, Nordmo E, Tore Lappégard K. Recurrence and Severe Worsening of Hepatotoxicity After Reintroduction of Atorvastatin in Combination with Ezetimibe. *Clinical Medicine Insights: Case Reports*. 2017;10:117954761773137. DOI: 10.1177/1179547617731375
64. Ritchie SR, Orr DW, Black PN. Severe jaundice following treatment with ezetimibe. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2008;20(6):S72–3. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f1752d
65. Castellote J, Ariza J, Rota R, Girbau A, Xiol X. Serious drug-induced liver disease secondary to ezetimibe. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(32):S098–9. DOI: 10.3748/wjg.14.S098
66. Culver AL. Statin Use and Risk of Diabetes Mellitus in Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative. *Archives of Internal Medicine*. 2012;172(2):144–52. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.625
67. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet*. 2010;375(9716):735–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6
68. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *The Lancet*. 2012;380(9841):S65–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61190-8
69. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin Therapy and Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes Care*. 2009;32(10):1924–9. DOI: 10.2337/dc09-0738
70. Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Journal of Diabetes*. 2017;9(4):320–4. DOI: 10.1111/1753-0407.12524
71. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European*

- Heart Journal. 2013;34(39):3035–87. DOI: 10.1093/eurheartj/eh108
72. Keech A, Colquhoun D, Best J, Kirby A, Simes RJ, Hunt D et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2713–21. PMID: 14514569
73. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2001;103(3):357–62. PMID: 11157685
74. Huang C-H, Huang Y-Y, Hsu BR-S. Pitavastatin improves glycated hemoglobin in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*. 2016;7(5):769–76. DOI: 10.1111/jdi.12483
75. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(21):2195–207. DOI: 10.1056/NEJMoa0807646
76. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun C-C et al. Predictors of New-Onset Diabetes in Patients Treated with Atorvastatin. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(14):1535–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.047
77. Abbas A, Milles J, Ramachandran S. Rosuvastatin and Atorvastatin: Comparative Effects on Glucose Metabolism in Non-Diabetic Patients with Dyslipidaemia. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. 2012;5:CMED.S7591. DOI: 10.4137/CMED.S7591
78. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T et al. Meta-Analysis of Impact of Different Types and Doses of Statins on New-Onset Diabetes Mellitus. *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(8):1123–30. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.12.037
79. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ*. 2013;346(may23 4):f2610–f2610. DOI: 10.1136/bmj.f2610
80. Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population: Statins and risk of treated incident diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;75(4):1118–24. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04403.x
81. Ma T, Tien L, Fang C-L, Liou Y-S, Jong G-P. Statins and New-Onset Diabetes: A Retrospective Longitudinal Cohort Study. *Clinical Therapeutics*. 2012;34(9):1977–83. DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.08.004
82. Olotu BS, Shepherd MD, Novak S, Lawson KA, Wilson JP, Richards KM et al. Use of Statins and the Risk of Incident Diabetes: A Retrospective Cohort Study. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2016;16(5):377–90. DOI: 10.1007/s40256-016-0176-1
83. Casula M, Mozzanica F, Scotti L, Tragni E, Pirillo A, Corrao G et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2017;27(5):396–406. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.03.001
84. Preiss D. 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
85. Sattar NA, Ginsberg H, Ray K, Chapman MJ, Arca M, Averna M et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: Evidence and guidance for clinical practice. *Atherosclerosis Supplements*. 2014;15(1):1–15. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.001
86. Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V., Kobalava Zh.D., Bobkova I.N., Villevalde S.V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19 (8):7–37. [Russian: Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В., Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллеальде С. В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(8):7–37]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
87. Zykov M.V., Kashtalap V.V., Shafranskaya K.S., Bykova I.S., Kalaeva V.V., Karetnikova V.N. et al. Connection of various cardiovascular risk factors with renal dysfunction in patients with acute coronary artery disease. *Cardiological Bulletin*. 2016;11(1):38–42. [Russian: Зыков М.В., Кашталап В.В., Шафранская К.С., Быкова И.С., Калаева В.В., Каретникова В.Н. и др. Связь различных факторов кардиоваскулярного риска с нарушением функции почек у больных острым коронарным. *Кардиологический вестник*. 2016;11(1):38–42]
88. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3–46. PMID: 21882396
89. Gluba A, Rysz J, Banach M. Statins in patients with chronic kidney disease: why, who and when? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2010;11(16):2665–74. DOI: 10.1517/14656566.2010.512419
90. Wong MG, Wanner C, Knight J, Perkovic V. Lowering cholesterol in chronic kidney disease: is it safe and effective? *European Heart Journal*. 2015;36(43):2988–95. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv393
91. Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016;4(10):829–39. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30156-5
92. Messow CM, Isles C. Meta-analysis of statins in chronic kidney disease: who benefits? *QJM: An International Journal of Medicine*. 2017;110(8):493–500. DOI: 10.1093/qjmed/hcx040
93. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 suppl 2):S49–73. DOI: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
94. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25):2889–934. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.002
95. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 1—Full Report. *Journal of Clinical Lipidology*. 2015;9(2):129–69. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.02.003
96. Kosmas CE, DeJesus E, Sourla E, Morcelo R, Montan PD, Guzman E. Effects of Statins on Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*. 2017;9:1179559X1771902. DOI: 10.1177/1179559X17719029
97. Zhang Z, Wu P, Zhang J, Wang S, Zhang G. The effect of statins on microalbuminuria, proteinuria, progression of kidney function, and all-cause mortality in patients with non-end stage chronic kidney disease: A meta-analysis. *Pharmacological Research*. 2016;105:74–83. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.01.005
98. Su X, Zhang L, Lv J, Wang J, Hou W, Xie X et al. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;67(6):881–92. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.01.016
99. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;31(5):CD007784. DOI: 10.1002/14651858.CD007784.pub2
100. Sanguankee A, Upala S, Cheungpasitporn W, Ungprasert P, Knight EL. Effects of Statins on Renal Outcome in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLOS ONE*. 2015;10(7):e0132970. DOI: 10.1371/journal.pone.0132970
101. Shen X, Zhang Z, Zhang X, Zhao J, Zhou X, Xu Q et al. Efficacy of statins in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids in Health and Disease*. 2016;15(1):179. DOI: 10.1186/s12944-016-0350-0
102. Han E, Kim G, Lee J-Y, Lee Y, Kim BS, Lee B-W et al. Comparison between Atorvastatin and Rosuvastatin in Renal Function Decline among Patients with Diabetes. *Endocrinology and Metabolism*. 2017;32(2):274. DOI: 10.3803/EnM.2017.32.2.274
103. Savarese G, Musella F, Volpe M, Paneni F, Perrone-Filardi P. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on renal function: A meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(6):2482–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.05.010

104. Wu Y, Wang Y, An C, Dong Z, Liu H, Zhang Y et al. Effects of rosvastatin and atorvastatin on renal function: meta-analysis. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(5):1259–66. PMID: 22382383
105. De Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, Cressman MD, Heerspink HJL, Molitoris BA et al. Renal effects of atorvastatin and rosvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(3):181–90. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70246-3
106. Rutter MK, Prais HR, Charlton-Menys V, Gittins M, Roberts C, Davies RR et al. Protection Against Nephropathy in Diabetes with Atorvastatin (PANDA): a randomized double-blind placebo-controlled trial of high- vs. low-dose atorvastatin 1: Atorvastatin dose and diabetic nephropathy. *Diabetic Medicine*. 2011;28(1):100–8. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03139.x
107. Lai C-L, Chou H-W, Chan KA, Lai M-S. Effects of Atorvastatin and Rosuvastatin on Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(5):619–24. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.12.009
108. Kimura S, Inoguchi T, Yokomizo H, Maeda Y, Sonoda N, Takayanagi R. Randomized comparison of pitavastatin and pravastatin treatment on the reduction of urinary albumin in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012;14(7):666–9. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01566.x
109. Honore PM, Jacobs R, Hendrickx I, De Waele E, Van Gorp V, De Regt J et al. Statins and the Kidney: Friend or Foe? *Blood Purification*. 2017;43(1–3):91–6. DOI: 10.1159/000453577
110. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. 2014;46(4):S17–92. DOI: 10.1093/ejcts/ezu366
111. Barbarash O.L., Maleva O.V., Trubnikova O.A. Effectiveness and Safety of Statins in Cardiac Surgery Patients. *Doctor.ru*. 2016;2(119):12–7. [Russian: Барбараш О.Л., Малеева О.В., Трубникова О.А. Эффективность и безопасность статинов в кардиохирургии. *Доктор.ру*. 2016;2(119):12–7]
112. He S, Liu Q, Li H, Tian F, Chen S, Weng J. Role of statins in preventing cardiac surgery-associated acute kidney injury: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018;Volume 14:475–82. DOI: 10.2147/TCRM.S160298
113. McWilliam SJ, Antoine DJ, Pirmohamed M. Repurposing Statins for Renal Protection: Is It a Class Effect? *Repurposing Statins for Renal Protection*. *Clinical and Translational Science*. 2018;11(2):100–2. DOI: 10.1111/cts.12521
114. Xiong B, Nie D, Cao Y, Zou Y, Yao Y, Qian J et al. Preoperative Statin Treatment for the Prevention of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart, Lung and Circulation*. 2017;26(11):1200–7. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.11.024
115. Zhen-Han L, Rui S, Dan C, Xiao-Li Z, Qing-Chen W, Bo F. Perioperative statin administration with decreased risk of postoperative atrial fibrillation, but not acute kidney injury or myocardial infarction: A meta-analysis. *Scientific Reports*. 2017;7(1):10091. DOI: 10.1038/s41598-017-10600-x
116. Liu Y, Liu Y, Tan N, Chen J, Zhou Y, Li L et al. Comparison of the Efficacy of Rosuvastatin versus Atorvastatin in Preventing Contrast Induced Nephropathy in Patient with Chronic Kidney Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e111124. DOI: 10.1371/journal.pone.0111124
117. Wang X, Zhang T, Hu L, Sun S, Zhang W, Sun Z et al. Comparison of Effects of Different Statins on Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Rats: Histopathological and Biochemical Findings. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017(2017):6282486. DOI: 10.1155/2017/6282486
118. Acharya T, Huang J, Tringali S, Frei CR, Mortensen EM, Mansi IA. Statin Use and the Risk of Kidney Disease with Long-Term Follow-Up (8.4-Year Study). *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(4):647–55. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.11.031
119. Corrao G, Soranna D, Casula M, Merlino L, Porcellini MG, Catapano AL. High-potency statins increase the risk of acute kidney injury: Evidence from a large population-based study. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):224–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.022
120. Chung Y-H, Lee Y-C, Chang C-H, Lin M-S, Lin J-W, Lai M-S. Statins of high versus low cholesterol-lowering efficacy and the development of severe renal failure: statins and renal failure. *Pharmacoeconomics and Drug Safety*. 2013;22(6):583–92. DOI: 10.1002/pds.3433
121. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ*. 2013;346(mar18 3):f880–f880. DOI: 10.1136/bmj.f880
122. Sarnak MJ, Bloom R, Muntner P, Rahman M, Saland JM, Wilson PWF et al. KDOQI US Commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;65(3):354–66. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.10.005
123. Oganov R. G., Denisov I. N., Simanenko V. I., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Boldueva S. A. et al. Comorbidities in practice. *Clinical guidelines. Cardiovascular therapy and prevention*. 2017;16(6):5–56. [Russian: Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. *Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5-56]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
124. Emoto C, Murayama N, Rostami-Hodjegan A, Yamazaki H. Methodologies for investigating drug metabolism at the early drug discovery stage: prediction of hepatic drug clearance and P450 contribution. *Current Drug Metabolism*. 2010;11(8):678–85. PMID: 20973757
125. Goh IXW, How CH, Tavintharan S. Cytochrome P450 drug interactions with statin therapy. *Singapore Medical Journal*. 2013;54(3):131–5. PMID: 23546024
126. Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiologica Sinica*. 2016;32(6):631–9. PMID: 27899849
127. Spence JD, Dresser GK. Overcoming Challenges with Statin Therapy. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(1):e002497. DOI: 10.1161/JAHA.115.002497
128. Bitzur R. Remembering Statins: Do Statins Have Adverse Cognitive Effects? *Diabetes Care*. 2016;39(Supplement 2):S253–9. DOI: 10.2337/dcS15-3022
129. Chu C-S, Tseng P-T, Stubbs B, Chen T-Y, Tang C-H, Li D-J et al. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):5804. DOI: 10.1038/s41598-018-24248-8
130. Wang K-J, Cai X, Tian Y, Wu T, Cao C-X, Bu S-Y. The role of statins in erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Andrology*. 2014;16(3):461. DOI: 10.4103/1008-682X.123678
131. Kostis JB, Dobrzynski JM. The Effect of Statins on Erectile Dysfunction: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *The Journal of Sexual Medicine*. 2014;11(7):1626–35. DOI: 10.1111/jsm.12521
132. Smirnova M.D., Ageev F.T. Statins – old myths and new facts. *Russian medical journal*. 2017;25(20):1421–8. [Russian: Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т. Статины – старые мифы и новые факты. *РМЖ*. 2017;25(20):1421-8]
133. Slomski A. Nocebo Effect May Account for Statin Adverse Events. *JAMA*. 2017;317(24):2476. DOI: 10.1001/jama.2017.7582
134. Pedro-Botet J, Rubiés-Prat J. Statin-associated muscle symptoms: beware of the nocebo effect. *The Lancet*. 2017;389(10088):2445–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31163-7
135. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *European Heart Journal*. 2018;39(27):2526–39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy182

Обзор поступил 28.05.18 (Received 28.05.18)