

# ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 615.22

## БЕЗОПАСНОСТЬ СТАТИНОВ

*В. И. Петров, О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина*

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии,  
клинической аллергологии факультета усовершенствования врачей*

В последние годы, помимо ставших «классическими» побочных реакций, таких как миопатия, увеличение уровня трансаминаз, в литературе все чаще обсуждается возможная связь приема статинов с увеличением риска сахарного диабета, геморрагического инсульта, когнитивных нарушений, злокачественных новообразований.

*Ключевые слова:* статины, нежелательные лекарственные реакции, сахарный диабет, внутримозговое кровоизлияние, злокачественные новообразования.

## STATIN SAFETY

*V. I. Petrov, O. N. Smuseva, Yu. V. Solovkina*

Besides statin-induced myopathy and increased transaminase levels, a possible association between statin therapy and increased risk of diabetes, intracerebral hemorrhage, cognitive impairment, and cancer is discussed in literature.

*Key words:* statins, adverse drug reaction, myopathy, diabetes mellitus, intracerebral hemorrhage, cancer.

Статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы) являются неотъемлемым компонентом стратегии сердечно-сосудистой профилактики. По данным компании IMS Health, в 2011 г. среди фармакологических групп препараты, влияющие на липидный обмен, заняли четвертое место по объему мировых продаж в денежном выражении [23]. По прогнозам IMS Health, в 2015 г. регуляторы липидного обмена сохранят свои позиции в пятерке лидеров [3]. Ввиду широкого применения статинов актуальным является вопрос контроля безопасности статинов. В литературе все чаще обсуждается возможная связь терапии статинами и риска развития геморрагического инсульта, сахарного диабета, когнитивных нарушений, однако по-

прежнему актуальным является изучение статин-индуцированной миопатии как осложнения, трудно диагностируемого, но заметно снижающего качество жизни пациентов и приверженность его к лечению. Важным является выяснение взаимосвязи терапии статинами и риска развития злокачественных новообразований.

*Статины и мышечная ткань.* Статин-индуцированная миопатия (СИМ) является одной из наиболее значимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) статинов. Ввиду высокой частоты развития рабдомиолиза в 2001 г. церивастатин был отозван с рынка.

В настоящее время не существует единой терминологии статин-индуцированной миопатии (табл.).

### Определения понятия «статин-индуцированная миопатия»

Нозологическая единица	ACC/AHA/NHLBI [32]	NLA [30]	FDA [30]
Миопатия	Общий термин, относящийся к любому заболеванию мышц	Мышечные боль, слабость или судороги в сочетании с $КК > 10 ВГН$	$КК \geq 10 ВГН$
Миалгия	Мышечная боль/слабость без повышения $КК$	Не определено	Не определено
Миозит	Мышечные симптомы с увеличением $КК$	Не определено	Не определено
Рабдомиолиз	Мышечные симптомы в сочетании с значительным увеличением $КК$ (обычно $> 10 ВГН$ ) и увеличением уровня креатинина	$КК > 10\ 000 МЕ/л$ или $КК > 10 ВГН$ в сочетании с увеличением сывороточного креатинина	$КК > 50 ВГН$ в сочетании с органной дисфункцией

Примечание. ACC/AHA/NHLBI — Американский колледж кардиологии, Американская ассоциация сердца, Национальный институт сердца, легких, крови США; NLA — Национальная липидная ассоциация США (National Lipid Association, NLA); FDA — Управление по надзору за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration).  $КК$  — общая креатинкиназа,  $ВГН$  — верхняя граница нормы.

Ряд авторов дополнил эти определения. Так, при диагностике рабдомиолиза наличие дисфункции почек не является обязательным критерием, так как она не коррелирует со степенью поражения мышечной ткани [15].

**Эпидемиология.** Частота СИМ значительно ниже в крупных рандомизированных контролируемых испытаниях эффективности статинов, чем в обсервационных исследованиях, — от 0,1 до 5 % в группах статинов по сравнению с плацебо [15]. Возможными причинами низких цифр СИМ является тщательный отбор пациентов для крупных исследований. Для уменьшения риска токсичности статинов, больные с почечной, печеночной недостаточностью, плохо контролируемым сахарным диабетом, мышечными болями/слабостью, а также принимающие лекарственные препараты, которые могут участвовать в лекарственном взаимодействии со статинами, обычно исключаются из исследований. Крупные испытания эффективности статинов исключают до 30 % пациентов на прерандомизационном этапе исследования [28]. Другой важной причиной является направленность этих исследований на изучение эффективности лекарственных средств (ЛС), а не их побочных эффектов, в особенности, таких как мышечная боль или слабость. Так, внимание исследователей сфокусировано чаще на таких проявлениях СИМ, как рабдомиолиз, чем на миалгии [15]. Кроме того, большинство таких исследований включает большое количество пациентов, но при этом отсутствует длительный период наблюдения, достаточный для выявления редких НЛР [11].

Несмотря на строгие критерии включения, части пациентов отменяют терапию статинами на протяжении исследований. Например, в испытании TNT (Treat to New Targets) 5 % участников в группах как низкодозовой, так и высокодозовой терапии аторвастатином, имели симптомы миотоксичности, хотя 35 % включенных в исследование пациентов были исключены на открытом подготовительном этапе [28].

Кроме того, практикующими врачами и пациентами часто недооцениваются такие симптомы, как нарастание слабости, быстрая утомляемость, одышка [2]. Ните, ни другие чаще не связывают их с возможной миотоксичностью статинов. [43]. Эта ситуация усложняется, если пациент имеет выраженную сердечную недостаточность.

Обсервационные исследования с менее строгими критериями включения демонстрируют более высокую частоту поражения мышечной ткани в группе статинов по сравнению с плацебо — 9—25 % [25].

PRIMO (Prediction of Muscular Risk in Observational Conditions) является в настоящее время одним из самых крупных обсервационных исследований, изучавших мышечные симптомы у пациентов методом случайной выборки из популяции. В исследовании участвовали 7924 пациента, получавших аторвастатин 40—80 мг/сут, флувастатин 80 мг/сут, правастатин 40 мг/сут и симвастатин 40—80 мг/сут. 10,5 % пациентов сообщили о наличии у них мышечных симптомов [10].

В США около 33 млн взрослых жителей принимают статины, и у 25 % пациентов из 7 млн, имеющих мышечные боли, появление этих болей спровоцировано приемом статинов [44].

**Механизмы развития и основные факторы риска.** В настоящее время не существует единой теории, раскрывающей причины и механизмы развития статин-ассоциированного поражения мышечной ткани. Причины миотоксичности объяснялись дефицитом холестерина, изопреноидов и коэнзима Q10, промежуточным продуктом при синтезе которых является мевалоновая кислота, образование которой и угнетают статины путем ингибирования гидроксиметилглатарил КоА редуктазы. Недостаток внутриклеточного холестерина приводит к нестабильности клеточной мембраны, дефицит изопреноидов — к нарушению передачи внутриклеточных «сигналов», дефицит коэнзима Q10 — к нарушению дыхательной функции митохондрий [47, 48]. Кроме того, ряд генетических факторов, определяющих фармакокинетические особенности препаратов, может опосредованно привести к замедлению метаболизма и развитию НЛР статинов. Исследование SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) определило взаимосвязь между полиморфизмом гена SLCO1B1, кодирующего транспортер органических анионов, и частотой развития статин-ассоциированного поражения мышечной ткани [45]. Факторы риска СИМ со стороны пациента включают пожилой возраст, женский пол, низкую массу тела, мультисистемные заболевания, гипотиреозидизм, алкоголизм, потребление грейпфрутового сока более 1 л/сут, крупные оперативные вмешательства, чрезмерную физическую нагрузку, миопатию при приеме других гиполлипидемических препаратов в анамнезе, повышение общей креатинкиназы в анамнезе, судороги неясной этиологии в анамнезе, миопатию, в том числе обусловленную гиполлипидемическими препаратами в семейном анамнезе. Фармакологически обусловленные факторы риска: терапия высокими дозами статинов, совместный прием фибратов, циклоспорина, противогрибковых препаратов, макролидов, ингибиторов ВИЧ протеазы, амиодарона, амлодипина, верапамила, варфарина [14, 15, 32].

Временное соотношение между началом терапии статинами и появлением мышечных симптомов остается неясным. Ретроспективное исследование 45 пациентов с СИМ выявило среднюю продолжительность терапии статинами 6,3 месяца перед началом симптомов, а продолжительность мышечных болей составила 2,3 месяца после отмены терапии статинами [22]. В исследовании PRIMO мышечные симптомы возникали в среднем через месяц после начала терапии, вплоть до 12 месяцев после начала терапии [10].

**Альтернативные препараты при развитии миопатии.** В случае отмены статинов при развитии СИМ возможно назначение зетимиба [17], фибратов (хотя эти препараты чаще, чем статины вызывают поражение мышечной ткани, и добавление к статинам фибра-

тов увеличивает риск миопатии [16, 24]), секвестрантов желчных кислот [24], экстракта красного восточного риса [19, 35], мипомерсена [46].

**Статины и печень.** Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) является одним из наиболее изученных побочных эффектов статинов [18]. Крупные рандомизированные исследования показали, что он является дозозависимым класс-эффектом статинов; увеличения уровня  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы или билирубина также не наблюдалось в группах пациентов, принимавших низкие дозы статинов [18]. Так, при применении высоких доз статинов частота возрастания уровней АЛТ и АСТ составляет 20—30 из 1000 пациентов в сравнении с 1—2 на 1000 пациентов, принимавших низкие дозы [9].

Бессимптомное повышение трансаминаз развивается в течение первых месяцев приема статинов и является обратимым, причем снижение АЛТ и АСТ до нормальных значений может быть связано с уменьшением дозы препаратов, вплоть до полной отмены, либо спонтанным [30]. Механизм развития так называемого статин-ассоциированного повреждения печени не ясен, ряд исследователей сомневаются в его наличии как таковом. Предполагается, что повышение уровня АЛТ и АСТ не отражает степень поражения печеночной ткани, так как маркером этого процесса является высокий уровень билирубина в плазме крови [18, 30]. Возможно, гиперферментемия является следствием своеобразной реакции печени на значительное снижение уровня липидов [1]. В пользу отсутствия повреждения гепатоцитов свидетельствует хорошая переносимость статинов пациентами с хроническими заболеваниями печени, такими как неалкогольная жировая болезнь печени, первичный билиарный цирроз, вирусный гепатит С [49]. Post-hoc анализ исследования эффективности и безопасности аторвастатина GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation) показал, что терапия аторвастатином в течение трех лет оказывает положительное влияние на пациентов с изначально высокими уровнями АЛТ и АСТ (в 3 и более раз выше нормальных значений): 35 % АЛТ, 47 % АСТ и 46 %  $\gamma$ -глутамилтрансферазы соответственно, в то время как у пациентов с гиперферментемией, не получавших аторвастатин, наблюдался дальнейший рост уровней трансфераз. Более того, прием статинов привел к уменьшению относительного риска сердечно-сосудистых (СС) событий на 68 % у пациентов с повышенными уровнями АЛТ и АСТ, что превышает аналогичный показатель (39 %) в группе пациентов без гиперферментемии [6].

В 2012г. Управление по контролю за продуктами и лекарственными препаратами (Food and Drug Administration, FDA) изменило показания к контролю трансаминаз: контроль их теперь осуществляется в начале терапии статинами и по клиническим показаниям в дальнейшем (вместо периодического контроля в течение терапии статинами) [13].

**Статины и сахарный диабет.** Исследование JUPITER (Justification for Use of Statins in Primary Prevention: an intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) продемонстрировало высокую частоту развития сахарного диабета у пациентов, принимавших розувастатин (270 против 216 случаев в группе плацебо,  $P = 0,01$ ) [37]. С этого времени возник интерес к изучению взаимосвязи между терапией статинами и развитием сахарного диабета. Мета-анализ 13 крупных плацебо-контролируемых исследований статинов (включая JUPITER) с участием 91140 пациентов выявил, что риск развития сахарного диабета у пациентов, принимающих статины на протяжении 4 лет, составляет 9 % (отношение шансов 1,09; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,02—1,17) по сравнению с группой плацебо [41]. Имеются некоторые различия среди данных мета-анализов, авторы которых полагают, что развитие сахарного диабета является класс-эффектом статинов [41]. Регрессионный мета-анализ показал, что наиболее высокий риск развития статин-ассоциированного диабета наблюдался в исследованиях с участием пациентов старческого возраста, не было выявлено взаимосвязи между исходным индексом массы тела или уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и риском развития сахарного диабета у больных, принимающих статины [41].

Механизм развития сахарного диабета при приеме статинов остается неизвестным, предполагается, что важную роль при этом играет липофильность статинов [50].

Мета-анализ пяти крупных испытаний, сравнивавших эффективность терапии высокими и средними дозами статинов, с участием 32752 пациентов без сахарного диабета, показал, что риск развития сахарного диабета выше в группе, получавшей высокие дозы статинов, чем в группе, принимавшей умеренные дозы статинов (отношение шансов 1,12; 95 % ДИ 1,04—1,44 и 0,84, 95 % ДИ 0,75—0,94 соответственно). Число пациентов, нуждавшихся в лечении вследствие развития диабета и получавших высокие дозы статинов, составило 498 в год, что превысило число больных ( $n = 155$ ), имевших выгоду в виде уменьшения риска СС событий [36]. С другой стороны, post-hoc исследование JUPITER показало, что назначение 20 мг розувастатина привело к снижению числа первичных конечных точек на 39 % (отношение рисков 0,61; 95 % ДИ 0,47—0,49,  $P = 0,0001$ ); уменьшению числа венозной тромбоземболии на 36 % (отношение рисков 0,64; 95 % ДИ 0,39—1,06;  $P = 0,08$ ), снижению общей смертности на 17 % (отношение рисков 0,83; 95 % ДИ 0,64—1,07) и увеличению числа случаев сахарного диабета на 28 % (отношение рисков 1,28; 95 % ДИ 1,07—1,54). Таким образом, на каждые 134 пациента, имевших выгоды в виде снижения риска сердечно-сосудистых событий и смерти, пришлось 54 случая вновь выявленного сахарного диабета [38].

Хотя терапия статинами в общем и высокими дозами в особенности ассоциирована с риском развития

сахарного диабета, риск этот достаточно мал. Так, если сравнивать его у других лекарственных препаратов для лечения СС заболеваний, такими как  $\beta$ -адреноблокаторы или тиазидные диуретики, то можно увидеть, что статины являются более безопасными лекарственными средствами в этом аспекте [отношение шансов развития сахарного диабета для статинов — 1,09 (95 % ДИ 1,02—1,17),  $\beta$ -адреноблокаторов — 2,22 (95 % ДИ 1,39—3,57) и тиазидных диуретиков — 1,43 (95 % ДИ 1,39—3,57)] [8]. Таким образом, положительное влияние статинов в виде уменьшения СС рисков значительно превышает побочное их действие в виде увеличения риска развития сахарного диабета.

**Статины и геморрагический инсульт.** Доказана взаимосвязь между высоким уровнем ХС плазмы крови и частотой развития мозгового инсульта (МИ) [7]. Терапия статинами ассоциирована с достоверным снижением частоты первичных и повторных ишемических МИ, благодаря как гиполипидемическому, так и плейотропным эффектам. Мета-анализ, включивший исследования эффективности терапии статинами и других гиполипидемических мероприятий (в том числе диеты), продемонстрировал, что именно статины достоверно значимо снижают частоту МИ (отношение шансов 0,85; 95 % ДИ 0,78—0,92;  $P < 0,001$ ); уменьшение относительного риска МИ было прямо пропорционально уменьшению уровня общего ХС и ХС ЛПНП [12].

Однако существует и обратная зависимость между уровнем холестерина и частотой развития геморрагического инсульта. Ряд когортных исследований продемонстрировал увеличение на 19 % относительного риска геморрагического инсульта при терапии статинами [7]. Испытание SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) показало достоверное увеличение риска развития геморрагического МИ при назначении 80 мг аторвастатина в сутки в течение 4,9 лет по сравнению с плацебо (2,3 % против 1,4 %;  $P = 0,002$ ), несмотря на то, что относительный риск фатального и нефатального МИ был меньше на 16 % в группе аторвастатина [4]. Однако проведенное недавно обсервационное исследование показало, что прием аторвастатина в течение 4,2 лет (межквартильный размах 2,4—5,0 лет) пациентами ( $n = 17872$ ) старческой возрастной группы с ишемическим инсультом в анамнезе не был ассоциирован с развившимся позднее внутримозговым кровоизлиянием (отношение рисков 0,87; 95 % ДИ 0,65—1,17) [20]. В обоснование этих результатов были данные мета-анализа: 11 рандомизированных и обсервационных исследований (включая SPARCL), продемонстрировавшего отсутствие достоверности избирательного увеличения статинами риска внутримозгового кровоизлияния [21]. При проведении другого крупного мета-анализа 23 рандомизированных клинических исследований с участием 130443 пациентов тоже не было получено убедительных достоверных доказательств повышения статинами риска внутримозгового кровоизлияния [взвешенная частота события

0,40 % в группе статинов и 0,36 % в контрольной группе; увеличение относительного риска 10 % (95 % ДИ 14—41), NNT (Number Needed to Harm, число больных, которым необходимо провести вмешательство, чтобы получить неблагоприятный исход), незначимо] [5]. Таким образом, исходя из данных исследований, перед назначением высоких доз статинов необходимо стабилизировать артериальное давление (АД), а также взвесить риски и пользу у пациентов с геморрагическим инсультом в анамнезе.

**Статины и когнитивные нарушения.** В крупных клинических исследованиях статинов не было получено данных о такой НЛР статинов, как нарушение когнитивных функций. Однако благодаря широкому применению этих гиполипидемических препаратов и увеличению числа лиц, принимающих их, появились сообщения о когнитивных нарушениях как возможной НЛР [33]. Позднее были проведены исследования, показавшие потенциальную пользу терапии статинами в отношении когнитивных функций [27, 33], данные которых противоречивы. Обзор, включивший данные баз MEDLINE (1950 — ноябрь 2011), EMBASE (1980 — ноябрь 2011) и Cochrane Library (1960 — ноябрь 2011) выявил, что когнитивные нарушения — редкая НЛР, характерная преимущественно для липофильных статинов, а решением этой проблемы может быть замена на гидрофильный статин [39]. Управление по контролю за продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) опубликовало обзор данных извещений, обсервационных исследований и рандомизированных клинических исследований для оценки влияния статинов на когнитивные функции. Анализ извещений показал, что преимущественно эта НЛР была описана у лиц старше 50 лет в виде амнезии; НЛР была обратной в связи с отменой препарата. Время приема статинов варьировало от одного дня до нескольких лет. Все случаи не были связаны с деменцией, в том числе и с болезнью Альцгеймера. Анализ извещений не выявил взаимосвязи между НЛР и определенным статином, возрастом пациентов, дозой статинов или сопутствующей терапией. Анализ данных обсервационных и рандомизированных клинических исследований не предоставил убедительных доказательств взаимосвязи когнитивных нарушений и приема статинов [13].

**Статины и злокачественные новообразования.** Статины, ингибируя ГМГ-КоА редуктазу, уменьшают образование мевалоната — предшественника холестерина. Однако мевалоновая кислота также является и промежуточным этапом образования изопrenoидов фарнезила пирофосфата (FPP) и геранила пирофосфата (GGPP), осуществляющих пренилирование ряда белков, в частности малых ГТФаз, в том числе RAS и RHO онкогенов. Поэтому статины рассматриваются как препараты с возможными антинеопластическими свойствами.

Не утихают споры о возможной ассоциации терапии статинами с развитием злокачественных новообразований (ЗНО). Недавно проведенные исследования

породили новые поводы для научных дискуссий. Первым является SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) — двойное слепое плацебо-контролируемое исследование комбинации симвастатина и эзетимиба с участием 1837 пациентов с периодом наблюдения 52,2 месяца. Авторы показали, что случаи ЗНО достоверно чаще встречаются в группе симвастатина и эзетимиба (отношение рисков 95 % ДИ 1,13—2,12) [40]. Другое исследование — мета-анализ данных о ЗНО у 20617 пациентов незаконченных испытаний SHARP (Study of Heart and Renal Protection) и IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), где были продемонстрированы противоположные результаты: отношение рисков 0,96 (95 % ДИ 0,82—1,12) [34]. Ретроспективное когортное исследование с участием 45 857 пациентов не выявило достоверного увеличения относительного риска ЗНО в группе, принимавшей статины [отношение рисков 1,04 (95 % ДИ 0,99—1,09)]. Кривые Каплана-Мейера, характеризующие вероятности событий в течение 10-летнего периода, не показали различий между группами пациентов, принимавших и не принимавших статины [29].

В настоящее время проводится проспективное плацебо-контролируемое исследование Statin Polyp Prevention Trial (protocol P-5), где пациентам с колоректальным раком назначается терапия 10 мг розувастатина для сравнения частоты рецидивов в группах плацебо и статина (срок наблюдения 5 лет) [31].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Статины являются одним из наиболее изученных фармакологических классов. Однако растущие уровни потребления этих лекарственных препаратов и новые данные об их побочных реакциях оставляют вопросы мониторинга нежелательных лекарственных реакций актуальными не только в области клинических исследований и испытаний, но и в работе практического врача.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Шаварова Е. К. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 105—112.
2. Петров В.И., Смусева О.Н., Соловкина Ю.В. и др. // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. — 2012. — Т. 4, № 2. — С. 83—86.
3. Aitken M. for IMS Institute for Healthcare Informatics. The Global Use of Medicines: Outlook Through 2015. — 2011. — P. 26.
4. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A., et al. // N Engl J Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 549—559.
5. Anderson D. C. // Ann Intern Med. — 2012. — Vol. 156, №6. — P. 3—6.
6. Athyros V. G., Tziomalos K., Gossios T. D., et al. // Lancet. — 2010. — Vol. 376. — P. 1916—1922.
7. Athyros V. G., Tziomalos K., Karagiannis A., et al. // Curr Opin Cardiol. — 2010. — Vol. 25. — P. 406—410.
8. Bhatia L., Byrne C. D. // Evid Based Med. — 2010. — Vol. 15. — P. 84—85.
9. Brown W. V. // Curr Opin Lipidol. — 2008. — Vol. 19. — P. 558—562.
10. Bruckert E., Hayem G., Dejager S., et al. // Cardiovasc Drugs Ther. — 2005. — Vol. 19. — P. 403—414.
11. Buettner C., Davis R. B., Leveille S. G., et al. // J Gen Intern Med. — 2008. — Vol. 23. — P. 1182—1186.
12. DeCaterina R., Scarano M., Marfisi R., et al. // J Am Coll Cardiol. — 2010. — Vol. 55. — P. 198—211.
13. FDA. Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. — 2012. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>. (дата обращения: 10.10.2012).
14. FDA. Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. — 2011. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm#sa>. (дата обращения 10.10.2012).
15. Fernandez G., Spatz E. S., Jablecki C., et al. // Cleveland Clinic Journal of Medicine. — 2011. — Vol. 78. — № 6. — P. 393—403.
16. Gaist D., Rodryguez L. A., Huerta C., et al. // Epidemiology. — 2001. — Vol. 12. — P. 565—569.
17. Gazi I. F., Daskalopoulou S. S., Nair D. R., et al. // Curr Med Res Opin. — 2007. — Vol. 23. — P. 2183—2192.
18. Gillett R. C., Norrell A. // Am Fam Physician. — 2011. — Vol. 83. — P. 711—716.
19. Gordon R. Y., Cooperman T., Obermeyer W., et al. // Arch Intern Med. — 2010. — Vol. 170. — P. 1722—1727.
20. Hackam D. G., Austin P. C., Huang A., et al. // Arch Neurol. — 2012. — Vol. 69. — P. 39—45.
21. Hackam D. G., Woodward M., Newby L. K., et al. // Circulation. — 2011. — Vol. 124. — P. 2233—2242.
22. Hansen K. E., Hildebrand J. P., Ferguson E. E., et al. // Arch Intern Med. — 2005. — Vol. 165. — P. 2671—2676.
23. IMS Health. Top 20 Global Therapeutic Classes, 2011, Total Audited Markets. — 2011. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.imshealth.com> (дата обращения 10.10.2012).
24. Insull W. Jr. // South Med J. — 2006. — Vol. 99. — P. 257—273.
25. Kashani A., Phillips C. O., Foody J. M., et al. // Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P. 2788—2797.
26. Keech A., Simes R. J., Barter P., et al. // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1849—1861.
27. Kurata T., Miyazaki K., Kozuki M., et al. // Brain Res. — 2011. — Vol. 1371. — P. 161—170.
28. Larosa J. C., Grundy S. M., Waters D. D., et al. // N Engl J Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 1425—1435.
29. Marelli C., Gunnarsson C., Ross S., et al. // J Am Coll Cardiol. — 2011. — Vol. 58, № 5. — P. 530—537.
30. McKenney J. M., Davidson M. H., Jacobson T. A., et al. // Am J Cardiol. — 2006. — Vol. 97. — P. 89—94.
31. National Cancer Institute. Phase III Randomized Study of Adjuvant Rosuvastatin in Patients With Resected Stage I or II Colon Cancer. Сайт: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=658554&version=HealthProfessional>. [Электронный ресурс]. (Дата обращения 10.10.2012).
32. Pasternak R. C., Smith S. C. Jr., Bairey-Merz C. N., et al. // J Am Coll Cardiol. — 2002. — Vol. 40. — P. 567—572.
33. Peters J. T., Garwood C. L., Lepczyk M. // Am J Geriatr Pharmacother. — 2008. — Vol. 6. — P. 28—32.

34. Peto R., Emberson J., Landray M., et al. // *N Engl J Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 1357—1366.
35. Phillips P. S. // *Ann Intern Med.* — 2009. — Vol. 150. — P. 885—886.
36. Preiss D., Seshasai S. R., Welsh P., et al. // *JAMA.* — 2011. — Vol. 305. — P. 2556—2564.
37. Ridker P., Danielson E., Fonseca F. A., et al. // *N Engl J Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 2195—2207.
38. Ridker P., Pradhan A., MacFadyen J. G., et al. // *Lancet.* — 2012. — Vol. 380, № 9841. — P. 565—571.
39. Rojas-Fernandez C. H., Cameron J. C. F. // *The Annals of Pharmacotherapy.* — 2012. — Vol. 46, № 4. — P. 549—557.
40. Rossebo A. B., Pedersen T. R., Borman K., et al. // *N Engl J Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 1343—1356.
41. Sattar N., Preiss D., Murray H. M., et al. // *Lancet.* — 2010. — Vol. 375. — P. 735—742.
42. Sewright K. A., Clarkson P. M., Thompson P. D. // *Curr Atheroscler Rep.* — 2007. — Vol. 9. — P. 389—396.
43. Sinzinger H., Wolfram R., Peskar B. A. // *J Cardiovasc Pharmacol.* — 2002. — Vol. 40. — P. 163—171.
44. Spatz E. S., Canavan M. E., Desai M. M. // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* — 2009. — Vol. 2. — P. 41—48.
45. The SEARCH Collaborative Group. SLC01B1 Variants and Statin-Induced Myopathy — A Genomewide Study // *N Engl J Med.* — 2008. — Vol. 359, № 8. — P. 789—799.
46. Visser M. E., Wagener G., Baker B. F., et al. // *Eur Heart J.* — 2012. — Vol. 33, № 9. — P. 1142—1149.
47. Vladutiu G. D. // *Curr Opin Rheumatol.* — 2008. — Vol. 20. — P. 648—655.
48. Vladutiu G. D., Simmons Z., Isackson P. J., et al. // *Muscle Nerve.* — 2006. — Vol. 34. — P. 153—162.
49. Zamor P. J., Russo M. W. // *Curr Opin Cardiol.* — 2011. — Vol. 26. — P. 338—341.
50. Zeliger H. // *Arch Internal Med.* — 2012. — Vol. 172, № 11. — P. 896—897.

## Контактная информация

**Соловкина Юлия Владимировна** — аспирант, ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: jsolovkina@gmail.com.