

# Оптимальний вибір статинотерапії з позицій безпечності

Наведено результати аналізу доказових досліджень з вивчення безпечності статинотерапії, яка є складовою частиною лікування та профілактики атеросклерозу і зниження ризику серцево-судинних ускладнень. Обґрунтовано доцільність застосування в лікарській практиці розувастатину як препарату вибору з огляду на його високу ефективність та максимальний ступінь безпечності.

## Ключові слова:

ефективність, безпечність, статинотерапія, розувастатин.

Сьогодні не залишається сумнівів щодо ефективності статинів — гіполіпідемічних засобів, які знижують ризик кардіоваскулярних подій на 30–40 % [2] і показані всім хворим на ішемічну хворобу серця (ІХС) та екстракоронарний атеросклероз [1].

За даними метааналізу 14 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) за участю більше 90 000 пацієнтів доведено, що зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) хоча б на 1 ммоль/л протягом 5 років забезпечує зниження частоти серцево-судинних подій (коронарна смерть, нефатальний інфаркт міокарда (ІМ), коронарна реваскуляризація, інсульт) більше ніж на 20 % [2]. Один із шляхів отримання таких результатів — застосування більш інтенсивної статинотерапії, що було підтверджено експертами Cholesterol Treatment Trialists, які провели масштабний метааналіз із дослідження впливу статинотерапії при більш інтенсивному підході до зниження ХС ЛПНЩ [6]. Тому нині існує тенденція до застосування статинів у високих дозах, особливо в пацієнтів з ІХС високого ризику та гострим коронарним синдромом (ГКС), у яких навіть у разі досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ (нижче 1,8 ммоль/л згідно з рекомендаціями Американської асоціації кардіологів 2007 р.) спостерігається залишковий серцево-судинний ризик [2]. Збільшуючи стандартну дозу статинів, слід пам'ятати, що підвищення дози вдвічі призводить лише до незначного посилення гіполіпідемічного ефекту на 6–7 % [36] та, своєю чергою, може провокувати виникнення небажаних побічних явищ. Саме тому сьогодні гостро постає питання аналізу співвідношення користь/ризик цієї групи препаратів, особливо в аспекті більш інтенсивної терапії високими дозами з позицій безпечності. Така насторога зрозуміла, враховуючи відкликання з ринку церивастатину, застосування якого призвело до збільшення частоти фатальних випадків рабдоміолізу.

**Мета огляду** — аналіз безпечності статинів (симвастатину, аторвастатину, розувастатину), які на сьогодні широко використовуються у практичній діяльності лікарів України.

Особливу увагу варто приділити аналізу впливу стандартних доз статинів, що знижують рівень ХС ЛПНЩ на 30–45 % [9], та безпечності їх більш високих доз. Стандартні добові дози симвастатину — 20–40 мг, аторвастатину — 10–40 мг, розувастатину — 5–10 мг [1];



**І.М. Скрипник,  
Т.В. Дубровінська**

ВДНЗУ «Українська  
медична стоматологічна  
академія»,  
Полтава

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Скрипник Ігор Миколайович**  
д. мед. н., проф., проректор  
з післядипломної освіти, зав.  
кафедри внутрішньої медицини № 1  
36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23  
Тел. (0532) 22-56-07  
E-mail: scri69@yandex.ru

Стаття надійшла до редакції  
19 листопада 2013 р.

максимально дозволені в Україні — для симвастатину та аторвастатину — 80 мг, розувастатину — 40 мг [2].

Відомо, що прийом статинів у стандартних дозах призводить до збільшення частоти підвищення рівня печінкових трансаміназ лише на 1 %, гострої печінкової недостатності (ГПН) приблизно на 0,1 на 10 000 людино-років [42]. Крім того, чіткої кореляції між дозою статинів і виникненням печінкових ускладнень не встановлено [3]. Збільшення активності трансаміназ перебігає безсимптомно та має зворотній характер при призупиненні або навіть продовженні статинотерапії [34, 42], а у 70 % хворих навіть не потребує зниження дози препарату [2, 3, 7, 30]. Вважають, що такі зміни зумовлені переважно реакцією печінки на гальмування синтезу холестерину [1, 42].

Проведений метааналіз 44 досліджень, який охопив 4271 хворого, із застосуванням аторвастатину в дозі 10–80 мг/добу протягом 1–24 міс довів збільшення активності печінкових трансаміназ понад 3 верхні межі норми (ВМН) у 0,7% хворих із регресією показників у більшості обстежених протягом 16 тиж. Результати багаточентрового РКД аторвастатину та симвастатину в дозах 10 і 40 мг/добу протягом 6 тиж за участю 3748 пацієнтів продемонстрували збільшення активності печінкових ферментів в обох групах лише на 0,5 %. РКД за участю 10 001 хворого, котрий приймав аторвастатин у низькій дозі 10 мг/добу та високій — 80 мг/добу, довело збільшення активності трансаміназ у 0,2 та 1,2 % хворих відповідно. За результатами великомасштабного метааналізу, що охопив 49 досліджень (14 236 хворих), із застосуванням аторвастатину в мінімальній (10 мг/добу) та максимальній (80 мг/добу) дозі протягом періоду від 2 тиж до 52 міс отримано збільшення активності трансаміназ на 0,1 та 0,6 % відповідно, а у групі плацебо — на 0,2 %, що свідчить про добру переносимість статинів, незначний дозозалежний вплив на функціональний стан печінки, навіть на тлі довготривалого застосування [33].

Враховуючи наведені результати, проведено декілька досліджень, присвячених аналізу кореляції частоти виникнення побічних ефектів з дозою статинів. Так, у метааналізі, який охопив 50 досліджень (5924 хворих), доведено взаємозв'язок різних доз аторвастатину (10, 20, 40, 80 мг/добу) із частотою збільшення рівня печінкових трансаміназ — 0,1, 0, 0,2, 0,5 % відповідно (плацебо — 0,2 %) [25]. Проте багаточентрове РКД the Treating to New Targets (TNT) [40] не довело дозозалежного збільшення активності трансаміназ на тлі прийому аторвастатину в дозах 10 та 80 мг/добу, що підкреслює несуттєвий

вплив статинотерапії на функцію гепатоцитів, навіть у разі застосування їх у високих дозах.

За даними S. Shepherd (2006), збільшення активності печінкових трансаміназ на тлі статинотерапії не призводить до прогресування гепатиту або розвитку ГПН [39, 40]. Проведене у США дослідження the Statin Assesment Conference of National Lipid Association довело, що частота ГПН на тлі статинотерапії співвідноситься з такою в загальній популяції [21].

Таким чином, отримані дані клінічних досліджень не вказують на гепатотоксичність статинів як у стандартних, так і у високих дозах. Не отримано переконливих даних щодо асоціації ізольованого підвищення рівня печінкових трансаміназ із гістологічним ушкодженням гепатоцитів [9].

Крім того, підвищення активності трансаміназ також провокують інші гіполіпідемічні засоби, зокрема фібрати, йонообмінні смоли, нікотинова кислота, езетеміб [1], що слід враховувати під час розробки лікувальних комплексів для резистентних до монотерапії гіперхолестеринемій.

Стосовно пацієнтів із підвищеним базальним рівнем активності трансаміназ також були проведені когортні дослідження, результати яких довели низьку частоту виникнення побічних ефектів, мінімальний ризик гепатотоксичності на тлі статинотерапії, які не відрізнялися від таких у пацієнтів із нормальним базальним рівнем активності печінкових ферментів [3, 13].

Враховуючи високу частоту поєднання ІХС з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), здійснено обмежену кількість досліджень щодо ефективності та безпечності застосування статинів за такої поєднаної патології, за даними яких можна зробити висновок про позитивний ефект статинотерапії на вираженість дисліпідемії, характерної для НАСГ у пацієнтів з інсулінорезистентністю, що перевищує ризик виникнення побічних ефектів з боку печінки [7, 8].

При дифузних захворюваннях печінки доведено порушення метаболізму статинів, що може сприяти накопиченню їх активних метаболітів у крові та збільшенню частоти побічних ефектів. Тому пацієнтам з гострими дифузними захворюваннями печінки вірусної, алкогольної або іншої етіології статини не призначаються до нормалізації рівня печінкових трансаміназ, а в термінальній стадії вони протипоказані [2]. Хворим на хронічний гепатит виправдане призначення статинів за наявності достовірно високого ризику серцево-судинних подій та можливості ретельного контролю за активністю печінкових ферментів у динаміці лікування [7].

Крім того, поодинокі дослідження із застосування статинів при цирозі печінки, гепатоцелю-

лярному раку, вірусному гепатиті С продемонстрували позитивний вплив статинотерапії на ліпідний профіль крові без збільшення ризику небажаних побічних ефектів [3].

Отримано результати спеціальних когортних досліджень із моніторингу гепатотоксичності, які довели відхилення активності печінкових трансаміназ лише у 0,3–1,0 % хворих на тлі тривалої статинотерапії протягом 6–42 міс [3].

Згідно з рекомендаціями із профілактики серцево-судинних захворювань [16] прийом статинів слід припинити, якщо відмічено збільшення активності хоча б одного з печінкових ферментів (аланінамінотрансферази (АЛАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), гама-глутамілтранспептидази (ГГТП)) більше 3 ВМН при двох вимірюваннях. За незначного відхилення їх активності слід обмежитися зменшенням дози препарату, а в разі нормалізації рівня зазначених ферментів лікування можна поновити тим же препаратом у зменшеній дозі або будь-яким іншим статином [2, 3].

Усі статини можуть викликати міопатію та рабдоміоліз [9, 15, 34], при цьому дозозалежний ризик їх виникнення сумнівний та не пов'язаний зі ступенем ефективності препарату у зниженні ХС ЛПНЩ. Крім того, ризик міопатій підвищується за умови комбінації статинів з деякими лікарськими засобами, які мають однаковий зі статинами метаболізм у печінці через систему цитохрому P<sub>450</sub> [10]. Слід пам'ятати і про категорію хворих із порушенням функції нирок, гіпотиреозом, виснаженням, віком понад 80 років, які мають схильність до розвитку міопатій.

Переконливі дані про виникнення міалгій на тлі прийому статинів відсутні, що підтвердило дослідження Heart Protection Study (HPS) (після завершення дослідження 32,9 % пацієнтів, які приймали симвастатин, один чи більше разів повідомили про міалгію, такі ж самі симптоми були відмічені у 33,2 % пацієнтів, котрі приймали плацебо) [24].

У двох дослідженнях із визначення безпечності аторвастатину в дозі 10 мг/добу у порівнянні з плацебо (13 000 пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) та артеріальною гіпертензією (АГ)) відмічено 3 випадки рабдоміолізу, з них 2 — на тлі прийому аторвастатину, 1 — плацебо. У дослідженні із симвастатином у дозі 20–40 мг/добу лише в 0,01 % випадків зареєстровано розвиток міопатій [9].

За даними рандомізованих когортних досліджень [28, 41] встановлено, що суттєвий ризик міопатій при прийомі статинів складає приблизно 11 випадків на 100 000 людино-років, а ризик рабдоміолізу — 3–4 випадки на 100 000 людино-

років. Ці дані не можна вважати об'єктивними, враховуючи те, що зареєстровані особи, окрім статинів, також приймали лікарські засоби, які впливають на метаболізм статинів у печінці, зокрема фібрати.

У порівняльному дослідженні стандартних та високих доз (80 мг/добу) аторвастатину за участю 25 000 пацієнтів не було доведено підвищення ризику розвитку міопатії в групі інтенсивної терапії високими дозами препарату [12, 27]. В іншому порівняльному дослідженні високих (80 мг/добу), низьких (10 мг/добу) доз аторвастатину та плацебо також отримано неоднозначні дані. Так, при прийомі аторвастатину у високій дозі ризик міопатій збільшувався на 4,8 %, при застосуванні в низьких дозах — на 4,7 %, а під час порівняння високих доз препарату з плацебо збільшився ризик міопатій на 5,5 та 6,0 % відповідно, що ставить під сумнів дозозалежний ризик розвитку міопатії на тлі прийому аторвастатину [9]. Відмінність результатів отримана в порівняльних дослідженнях високих (80 мг/добу) і стандартних (40 мг/добу) доз симвастатину з розвитком у 9 випадках міопатії на тлі прийому високих доз препарату та одного випадку при застосуванні стандартних доз препарату [9]. Таким чином, усі статини провокують розвиток міопатій, що можуть призвести до рабдоміолізу, ризик виникнення якого вірогідно дозозалежний, але все ж залишається низьким; це доводить проспективний метааналіз 14 РДК [2], відповідно до якого не отримано достовірної різниці в розвитку рабдоміолізу між групою пацієнтів, що приймали статини та плацебо.

Діагноз міопатії достовірний, якщо на тлі міалгій відмічається збільшення активності креатинфосфокінази (КФК) понад 10 ВМН, про розвиток рабдоміолізу свідчить підвищення рівня креатиніну в сироватці крові та розвиток гострої ниркової недостатності [2].

Ризик міопатії на тлі прийому статинів зростає з 0,12 до 0,22 % за їх комбінації з гемфіброзілом; з іншими фібратами, зокрема фенофібратом, така несприятлива взаємодія не доведена. Однак фенофібрат здатний активувати піруватдегідрогеназу та посилювати окиснення глюкози, що надає йому деяку міотоксичність, тому при печінковій недостатності комбінована статинотерапія з фенофібратом протипоказана. Поєднання статинів з нікотиновою кислотою або інгібіторами абсорбції ХС (езетеміб) не впливає на частоту розвитку міопатій [21, 28, 41].

Розвиток міопатії можуть провокувати інші стани, а саме: посилена фізична активність, травмування, судоми, гіпотермія, гіпотиреоз, інфекційні захворювання, отруєння, системні захво-

рювання сполучної тканини, зловживання алкоголем, прийом наркотичних засобів (героїн, кокаїн, амфетамін) [1]. У разі зникнення ознак міотоксичності прийом статинів можна продовжити тим самим або іншим препаратом у зменшеній дозі.

На сьогодні одним із великомасштабних досліджень безпечності статинотерапії залишається дослідження PHARMO (Нідерланди, 2003–2005 рр.), що охопило 47 543 пацієнтів, які приймали різні групи статинів (симвастатин, розувастатин, аторвастатин, правастатин, флувастатин) [20]. Проаналізовано випадки розвитку рабдоміолізу, міопатії, гострої ниркової недостатності, ураження печінки та доведено низьку частоту побічної дії статинотерапії (приблизно 1 випадок на 3000 людино-років).

Значний інтерес викликає дослідження безпечності статинотерапії в реальній клінічній лікарській практиці [2]. Так, у Великобританії було здійснено велике популяційне когортне дослідження, до якого входили 129 288 пацієнтів, які приймали статини, та 600 241 осіб, котрі не отримували статинотерапії протягом 4,4 року. За його результатами частота індукованих статинами міопатій у реальній лікарській практиці складає 9 на 10 000 людино-років, за даними РДК — 1 на 10 000 людино-років. Таким чином, доведено низьку частоту виникнення побічних ефектів статинотерапії в популяції.

Важливе значення в аспекті безпечності належить питанню лікарської взаємодії. Доведено, що саме лікарською взаємодією зумовлений ризик виникнення побічних ефектів статинотерапії, за даними керівництва National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (USA) [14]. Окиснення майже всіх статинів, окрім правастатину, відбувається в печінці за участю системи цитохрому P<sub>450</sub> [35]. Так, ловастатин, симвастатин та аторвастатин метаболізуються через ізофермент цитохрому P<sub>450</sub>, який забезпечує трансформацію ще 60 % лікарських засобів [9]. Серед останніх — широко застосовувані у схемах лікування хворих на серцево-судинні захворювання (ССЗ), а саме: клопідогрель, антагоністи кальцію, аміодарон, варфарин, дігосин, глітазони, протівірусні та протигрибкові препарати, циклоспорин, антибіотики широкого спектра дії [1, 31, 32]. Доведено, що така взаємодія насамперед підвищує ризик виникнення міопатії та рабдоміолізу шляхом підвищення біодоступності статинів та їх концентрації у крові. Максимальний ризик міотоксичності зареєстрований при поєднаному застосуванні статинів з потужними інгібіторами СYP3A4 (ітраканазол, еритроміцин). Так, ітраканазол

може підвищувати активність симвастатину у 10 разів [11].

Саме тому появі розувастатину на фармакологічному ринку України — препарату із групи статинів з унікальною фармакокінетикою — приділяється особлива увага. Препарат метаболізується за участю двох ізоферментів цитохрому P<sub>450</sub> — 2C9 та 2C19, що зменшує вираженість підвищення його біодоступності за одночасного прийому з іншими лікарськими препаратами, які трансформуються за участю системи цитохрому P<sub>450</sub>, та мінімізує ризик виникнення його побічних ефектів [5, 37].

Висока ефективність і безпечність розувастатину яскраво підтверджена в дослідженні CORONA, в якому був проведений аналіз розувастатину в дозі 10 мг/добу порівняно із плацебо протягом 3 років. У дослідженні брали участь 5011 хворих на ІХС у поєднанні з ХСН II–IV ФК (фракція викиду (ФВ) нижче 40 %) віком 60 років та старше, яких раніше вилучали з подібних досліджень, враховуючи високий ризик виникнення ускладнень статинотерапії. Розувастатин довів високу ефективність у зниженні концентрації ХС ЛПНЩ на 44 % та С-реактивного протеїну (СРП) — на 37 % та достовірну безпечність у такої неоднозначної категорії хворих: прийом препарату внаслідок розвитку побічних ефектів призупинявся на 22 % рідше, ніж при застосуванні плацебо; частота виникнення міопатії та збільшення активності АЛАТ понад 3 ВМН в обох групах не відрізнялася, те ж саме стосується і збільшення рівня креатиніну вдвічі (23 з 2514 хворих та 32 з 2497 відповідно), що надзвичайно важливо для хворих на ХСН, яка часто поєднується із порушенням функції нирок [26].

У 2001 р. експерти FDA вимагали інформацію про безпечність розувастатину, оцінену на 12 000 пацієнтах, що у 2 рази більше, ніж вимагалося для реєстрації інших препаратів цієї групи. Результати виявилися задовільними, тому у 2003 р. розувастатин був зареєстрований у США [5].

Одне з останніх досліджень безпечності розувастатину в дозі 5–40 мг/добу у Великобританії за участю 16 876 хворих довело майже однакову частоту виникнення побічних ефектів у групі розувастатину та плацебо (52,1 і 51,8 % відповідно), підвищення активності трансаміназ понад 3 ВМН було відмічено у 0,2 % пацієнтів, активності КФК більше 10 ВМН — лише у 0,3 % хворих, випадки міопатії — у 0,03 % хворих на тлі прийому розувастатину. Рабдоміоліз зареєстрований лише у 1 пацієнта, що приймав комбінацію розувастатину з гемфіброзілом [4].

У шведському багатоцентровому дослідженні порівнювалася безпечність прийому розуваста-

тину в дозі 5–80 мг/добу та аторвастатину в добовій дозі 10 мг. Найчастішими побічними ефектами на тлі прийому розувастатину були: міалгії (3,8 %), абдомінальний біль (3,8 %), діарея (5,3 %), безсоння (4,5 %), нудота (1,5 %), у жодного хворого не було відмічено збільшення активності АсАТ, АлАТ у крові понад 3 ВМН, на відміну від аторвастатину (zareєстровано підвищення активності АсАТ та АлАТ у 5 (3,6 %) та 6 (4,3 %) пацієнтів відповідно) [4].

В іншому американському контрольованому порівняльному дослідженні розувастатину в добовій дозі 5 мг (129 хворих) і 10 мг (130 хворих) та аторвастатину в дозі 10 мг/добу (128 хворих) і плацебо (132 хворих) переносимість розувастатину також виявилася доброю та співвідносилася із такою у групі плацебо. Незначні побічні ефекти у вигляді закрепу, нудоти, міалгії спостерігалися у групі розувастатину в дозі 5 мг/добу із частотою 13,1 %, 10 мг – 13,0 %; у групі аторвастатину – 19,5 %, плацебо – 13,6 %. У цілому на тлі прийому розувастатину міопатія реєструвалася у 0,03 % хворих, а підвищення активності АлАТ – у 0,2 % пацієнтів [37].

У дослідженні STELLAR порівнювалася безпечність розувастатину із симвастатином, аторвастатином та правастатином. Переносимість виявилася доброю для всіх перелічених статинів – значущі побічні ефекти виникли лише у 29 (1,19%) хворих з 2431 рандомізованих. У 5 пацієнтів з різних груп було відмічено збільшення активності АлАТ вище 3 ВМН (2 – на тлі прийому аторвастатину в дозі 80 мг/добу; 1 – аторвастатину в дозі 20 мг/добу; 1 – при застосуванні симвастатину в дозі 80 мг/добу; 1 – симвастатину в дозі 40 мг). У 3 хворих зафіксовано збільшення активності КФК вище 10 ВМН без симптоматики (на тлі прийому розувастатину в добовій дозі 80 мг – 1; симвастатину в дозі 10 мг/добу – 1 та 1 випадок при застосуванні симвастатину в дозі 40 мг/добу).

Частота виникнення міопатій на тлі прийому розувастатину в стандартній дозі 10 мг/добу становить 0,1 % та незначно збільшується при підвищенні добової дози препарату до 40 мг (0,4 %), що нижче, ніж при застосуванні інших груп статинів. Частота виникнення рабдоміолізу склала 0,01 %, що співвідноситься із такою в інших групах статинів [2].

Не менший інтерес викликає дослідження безпечності високих, максимально дозволених на території України добових доз розувастатину (40 мг) у разі довготривалого застосування. У дослідженні ASTEROID за участю 500 хворих, що тривало протягом 2 років, доведено добру

переносимість розувастатину. Так, підвищення активності АлАТ більше 3 ВМН було відмічено лише у 0,2 % пацієнтів, безсимптомне підвищення активності КФК до 5 ВМН – в 1,2 % хворих, не було виявлено жодного випадку міопатії та рабдоміолізу [4].

Таким чином, підсумовуючи результати наведених досліджень, варто зазначити, що частота тяжких ускладнень унаслідок фармакотерапії розувастатином не перевищує таку в інших групах статинів, зокрема симвастатину та аторвастатину, які сьогодні широко використовуються в лікарській практиці на території України, та є дозозалежною. Крім того, унікальна фармакокінетика препарату дає змогу розширити спектр його застосування з позиції безпечності у хворих, які приймають комбіноване лікування з додаванням препаратів, що метаболізуються через систему цитохрому P<sub>450</sub>. За результатами 12-тижневого дослідження EXPLORER не доведено збільшення частоти виникнення побічних ефектів у хворих, що приймали комбінацію розувастатину та езетимібу, у порівнянні з монотерапією розувастатином [4].

Стосовно впливу статинотерапії на інші органи та системи цікаве дослідження частоти виникнення побічних ефектів з боку сечовидільної системи. У лікарській практиці частота виникнення ниркової недостатності на тлі статинотерапії залишається низькою – приблизно 0,3–0,6 випадків на 1 000 000 пацієнтів [2]. Крім того, доведено, що призначення статинів хворим із помірно вираженою нирковою недостатністю сприяє збереженню клубочкової фільтрації, хоча слід враховувати підвищений ризик виникнення міопатії в цієї категорії хворих [17]. Відмічено зменшення протеїнурії на тлі статинотерапії та тенденцію до покращення функції нирок [17, 38].

Виникнення інших можливих побічних ефектів статинів (помутніння кришталіка [19], порушення сну [23], настрою, розвиток деменції [43] та периферичної нейропатії [18, 22, 44]) не було підтверджено за даними РДК.

Таким чином, за ретельного підбору дози статину з урахуванням усіх застережень та протипоказань під контролем систематичного моніторингу показників переносимості статинотерапії та приділенні особливої уваги фармакокінетиці комбінованих лікарських засобів ризик виникнення побічних ефектів, навіть у разі довготривалого застосування статинів, можна звести до мінімуму. За таких умов статини є надзвичайно безпечною групою лікарських засобів із достовірно доведеною ефективністю у зниженні ризику серцево-судинних подій.

## Список літератури

- Амосова Е.Н. Статины — от эффективности к безопасности: фокус на розувастатин // *Серце і судини*.— 2008.— № 1.— С. 94—103.
- Рудык Ю.С. Безопасность статинотерапии: существует ли проблема? // *Здоров'я України*.— 2010.— № 5.— С. 34—36.
- Силивончик Н.Н. Статины и печень: профиль безопасности // *Лечебное дело*.— 2009.— №3.— С. 43—54.
- Сусеков А.В. Новые достижения в лечении гиперхолестеринемии и атеросклероза // *Здоров'я України*.— 2008.— № 5/1.— С. 42—43.
- Сусеков А.В. Розувастатин — новый ингибитор ГМГ-КоА редуктазы. Предварительные данные по эффективности и безопасности // *Серце і судини*.— 2004.— № 3.— С. 137—145.
- Татаренко О. Эффективность и безопасность более интенсивного подхода к снижению холестерина ЛПНП: результаты мета-анализа данных 26 рандомизированных исследований // *Здоров'я України*.— 2010.— № 5.— С. 19.
- Anfossi G., Massucco P., Bonomo K., Trovati M. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*— 2004.— Vol. 14.— P. 215—224.
- Angula P. Nonalcoholic fatty liver disease // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— Vol. 346.— P. 1224—1231.
- Armitage J. The safety of statins in clinical practice // *Lancet*.— 2007.— Vol. 607.— P. 16—18.
- Bellosta S., Paoletti R., Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions // *Circulation*.— 2004.— Vol. 109.— P. 50—57.
- Boger R.H. Drug interactions of the statins and consequences for drug selection // *Int. S. Clin. Pharm. Ther.*— 2001.— Vol. 39.— P. 369—382.
- Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.*— 2004.— Vol. 350.— P. 1495—1504.
- Chalasanani N., Aljadhey H., Kesterson J. et al. Risk for statin hepatotoxicity // *Gastroenterology*.— 2004.— Vol. 206.— P. 1287—1292.
- Clark L.T. Treating dyslipidemia with statins: the risk benefit profile // *Am. Heart.*— 2003.— Vol. 145.— P. 387—396.
- Davidson M.H., Clark J.A., Glass L.M. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system // *Am. J. Cardiol.*— 2006.— Vol. 97.— P. 32—43.
- Backer G.D., Ambrosini K. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur. Heart. S.*— 2003.— Vol. 24.— P. 1601—1610.
- Fried L.F., Ozchard T.J., Kasisko B.L. Effect of lipid reduction on the progression of renal diseases a meta-analysis // *Kidney Int.*— 2001.— Vol. 59.— P. 260—269.
- Gaist D., Garsia Kodriguez L.A. Are users of lipid-lowering drugs at increased risk of peripheral neuropathy? // *Eur. J. Clin. Pharm.*— 2001.— Vol. 56.— P. 931—933.
- Gerson R.J., Mac Donald J.S., Alberts A.W. On the etiology of subcapsular lenticular opacities produced in dogs receiving HMG-CoA-reductase inhibitors // *Exp. Eye. Res.*— 1990.— Vol. 50.— P. 65—78.
- Goettsch W.G., Heintjes E.M., Kastelein J.P. Results from a rosuvastatin hisorried cohort study in more than 45 000 Dutch stations users, a PHARMO study // *Pharmaceepidemiology Drugs Safety*.— 2006.— Vol. 15.— P. 435—443.
- Grundy S.M., Vega G.L., Yuan Z. Effectiveness and torelability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial) // *Am. J. Cardiol.*— 2005.— Vol. 95.— P. 462—468.
- Harris M.L., Bron A.J., Brown N.A. et al. Absence of effect of simvastatin on the progression of lens opacities in a randomized placebo controlled study. Oxford Cholesterol Study Group // *Br. J. Ophthalmol.*— 1995.— Vol. 79.— P. 996—1002.
- Harrison R.W., Ashton C.H. Do cholesterol-lowering agents affect brain activating? // *Br. Clin. Pharm.*— 1994.— Vol. 37.— P. 231—236.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial // *Lancet*.— 2002.— Vol. 360.— P. 7—22.
- Hey-Hadavi J.H., Kutze E., Luo D. // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.*— 2006.— Vol. 4.— P. 112—122.
- Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 357.— P. 218—227.
- La Rosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 352.— P. 25—35.
- Law M., Rudnicka A.R. Statin safety: a systematic revive // *Am. J. Cardiol.*— 2006.— Vol. 97.— P. 52—60.
- de Lemos J.A., Blazing M.A. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase z of A to Z trial // *JAMA*.— 2004.— Vol. 292.— P. 1307—1316.
- Muscari A., Puddu G.M., Puddu P. Lipid-lowering drugs: are adverse effects predictable and reversible? // *Cardiology*.— 2002.— Vol. 97.— P. 115—121.
- Neubauer H., Mugge A. Thienopyridines and statins: assessing a potential drug—drug interaction // *Curr. Pharm. Des.*— 2006.— Vol. 12.— P. 1271—1280.
- Neuvonen P.S., Niemi M., Bacman J.T. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance // *Clin. Pharm. Ther.*— 2006.— Vol. 8.— P. 565—581.
- Newman C., Tsai J., Szarek M. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14 236 patients // *Am. J. Cardiol.*— 2006.— Vol. 97.— P. 61—67.
- Pasternak R.C., Smith S.C. Jr., Grundy S.M. ACC/ANA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins // *Stroke*.— 2002.— Vol. 33.— P. 2337—2341.
- Rasha Y.A. Mukhtar, John P.D. Reckless. Statin included megositis: a commonly encountered or rare side effect? // *Cur. Opin. Lipid.*— 2005.— Vol. 16.— P. 640—647.
- Roberts W.P. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid lowering by statin drugs // *Am. J. Cardiol.*— 1997.— Vol. 80.— P. 106—107.
- Rubba P., Marrota G., Gontile M. Эффективность и безопасность розувастатина в лечении дислипидемий // *Практична ангіологія*.— 2010.— № 1.— С. 1—7.
- Sundhy S., Wiebe N., Fried L.F. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2006.— Vol. 17.— P. 2006—2016.
- Shepherd S. Who should receive a statin these days? Lessons from recent clinical trials // *J. Intern. Med.*— 2006.— Vol. 260.— P. 305—319.
- Shepherd S., Barter P., Carmena R. Effect of lowering LDL cholesterol. To new targets (TNT) study // *Diabetes Care*.— 2006.— Vol. 29.— P. 1220—1226.
- Thompson P.D., Clarkson P., Karas R.H. Statin-associated megopathy // *JAMA*.— 2003.— Vol. 289.— P. 1681—1690.
- Tolman K.G. The liver and lovastatin // *Am. J. Cardiol.*— 2002.— Vol. 89.— P. 1374—1380.
- Wagstaff L.R., Mitfon M.W., Arvik B.M. Statin-associated memory loss // *Pharmacotherapy*.— 2003.— Vol. 23.— P. 871—880.
- Randomized placebo controlled trial of effect on mood of lowering cholesterol concentration. Oxford Cholesterol Study Group // *BMJ*.— 1996.— Vol. 313.— P. 75—78.

## И.Н. Скрыпник, Т.В. Дубровинская

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава

## Оптимальный выбор статинотерапии с позиций безопасности

Освещены результаты доказательной базы исследований по изучению безопасности статинотерапии, которая является составной частью лечения и профилактики атеросклероза и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Обоснована целесообразность использования во врачебной практике розувастатина как препарата выбора с учетом его высокой эффективности и максимальной степени безопасности.

**Ключевые слова:** эффективность, безопасность, статинотерапия, розувастатин.

---

**I.M. Skrypnyk, T.V. Dubrovinska**

HSEE of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava

## Optimal choice of statin therapy from the position of safety

The article elucidates the results of the evidence-based data base of the investigations of the safety of statins' therapy, which is a part of the atherosclerosis treatment and prophylaxis and the reduction of the risk of cardio-vascular complications' development. The ground has been provided for the use of rosuvastatin as a preparation of choice with account of its high efficacy and maximal safety.

**Key words:** effectiveness, safety, statin therapy, rosuvastatin.