



Статины и печень

Е.Ю. Буланова

ММБУ Безенчукская ЦРБ, Самарская область

Абстракт

Статья содержит обзор данных литературы по вопросу влияния статинотерапии на печень и обобщенные современные рекомендации по безопасной терапии статинами.

Ключевые слова: статины, печень, риск.

Statins and liver

E.Yu. Bulanova

Municipal Medical State-financed Institution, Central Regional Hospital, Bezenchuk, Samarskaya Obl.

Abstract

The article contains literature survey on the issue of statin effect on liver. It represents modern recommendations for the safe statin treatment.

Keywords: statins, liver, drug safety.

Лечение статинами считается безопасным. Наиболее важным побочным действием статинов является влияние на печень и мышцы [1]. В России статины применяются чаще всего в начальных дозах или средних дозах, отмена их из-за побочных эффектов редко превышает 1 % [2]. Умеренное повышение активности печеночных ферментов может встречаться у 1–3 % пациентов. Приблизительно у 1 % больных уровень трансаминаз повышается более чем в 3 раза [1], как правило при лечении статинами в терапевтических дозах бессимптомно, а в максимальных дозах (80 мг/сут. аторвастатина) или при комбинации с эзетимибом – у 2–3%. В исследовании TNT у 18468 больных при сравнении эффективности 10 мг/сут и 80 мг/сут аторвастатина было получено достоверно большее снижение ХС ЛНП на более высокой дозе, но эти позитивные результаты ассоциировались с 6-кратным увеличением частоты повышения уровня печеночных трансаминаз [3]. Значимое повреждение печени при использовании статинов наблюдается чрезвычайно редко. Повышение трансаминаз в 70 % случаев исчезает самостоятельно при уменьшении дозы или прерывании статинотерапии. Нормализация уровня печеночных ферментов происходит обычно в течение 2–3 месяцев [1].

Повышение уровня печеночных ферментов встречается у 5 % людей, не имеющих патологии печени. В популяции отмечаются спонтанные колебания уровня трансаминаз, связанные с наличием сахарного диабета, ожирением, пожилым возрастом, полипрагмазией, злоупотреблением алкоголя.

В затруднительных случаях диагностический минимум (уровень АЛТ, АСТ, общего билирубина) может оказаться недостаточным. Возможно, по-

требуется определение гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы, альбуминов, фракций лактатдегидрогеназы (ЛДГ5), проведение ультразвукового исследования, компьютерной томографии печени.

О лекарственном повреждении печени свидетельствует повышение уровня АЛТ больше, чем АСТ. Повышение уровня ГГТП также говорит о токсическом (алкогольном или лекарственном) поражении печени. Более точный анализ – определение 5-нуклеотидазы. Лекарственные нарушения исчезают от 4–6 недель до 2–3 месяцев после отмены лекарственного средства.

Повышение уровней АЛТ и АСТ является дозозависимым класс-эффектом статинов (1А) [4]. Механизм повышения уровня трансаминаз до конца неясен. Это происходит предположительно в результате увеличения проницаемости мембраны гепатоцитов из-за действия статинов на их липидные компоненты. Этот эффект, видимо, характерен и для других липидснижающих препаратов.

Во многих исследованиях показано отсутствие различия частоты повышения трансаминаз на фоне приема статинов и плацебо. Так, P. Thavendiranathan et al. (2006) не установили достоверного увеличения случаев подъема печеночных ферментов.

Д. Хипписли-Кокс и К. Каплэнд в 2011 году оценили клинический эффект приема симвастатина, аторвастатина, розувастатина, правастатина и флувастатина в зависимости от типа, дозы и длительности приема препарата и рассчитали риски развития побочных эффектов [5]. Была выявлена взаимосвязь между приемом статинов и повышенным риском развития средних и тяжелых форм дисфункций печени, почек, миопатии и катаракты, причем тяжесть поражения зависела от прини-

маемой дозы статинов. Для всех исследованных препаратов вероятность побочных эффектов была примерно одинаковой, за исключением флувастатина, представляющего наибольшую опасность для печени [5]. Повышенный риск развития перечисленных эффектов сохранялся на протяжении всего курса лечения статинами, но особенно опасным оказался первый год приема препаратов [5].

К. Кокс и Д. Каплэнд разработали алгоритм выявления пациентов с высоким риском развития побочных эффектов при приеме статинов. Калькулятор включает в себя данные о возрасте, поле пациента, курении, наличии СД, АГ, приеме стероидов, наличие в анамнезе инфаркта миокарда, ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки, ранней сердечной смерти в семье, ревматоидного артрита, хронического заболевания почек, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности, гипотиреоза, печеночной недостаточности, наследственности по СД, уровни ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, индекса массы тела.

Отклонение уровня печеночных ферментов от нормы в отсутствие гепатотоксичности называется «трансаминит» [6]. Лекарственную гепатотоксичность определяют как повышение АЛТ более трех норм или конъюгированного билирубина более двух норм. По определению FDA (2000 год): гепатотоксичность от трансаминита отличает повышение АЛТ более 10 норм [7]. Пациенты, леченные статинами, имеющие повышенный уровень АЛТ более 10 норм, часто имеют ассоциированные поражения или параллельно принимают другие препараты, которые могут индуцировать гепатотоксичность [8]. Клинически значимым проявлением гепатотоксичности статинов считается, когда уровень АЛТ выше трех норм сочетается с повышением уровня общего билирубина выше двух норм. Точная степень частоты развития лекарственной гепатотоксичности у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты, неизвестна [9].

Поражение печени может быть гепатоцеллюлярного, холестатического и смешанного типов. Гепатотоксичность проявляется чаще у взрослых, чем у детей и чаще у женщин, чем у мужчин. Острая печеночная недостаточность (ОПН) – крайне редкое явление при приеме статинов. По данным K.G. Tolman, в отношении ловастатина частота ОПН составляет 1 на 1,14 млн пациенто-лет, что находится на уровне частоты идиопатической ОПН [10]. L.A. Garcia-Rodriguez et al. (2008) при оценке частоты ОПН у 100 тыс. потребителей розувастатина установили частоту ОПН, которая равна 0,4 (95 % ДИ 0,2–1,0) на 10 тыс. человеко-лет. Эксперты The National Lipid Association Statin Safety сделали заключение о том, что повышение трансаминаз, в том числе и при высоких дозах статинов, не отчетливо ассоциируется с гепатитом или ОПН, в случаях повышения печеночных ферментов прогрессировало до гепатита или ОПН не наблюдалось.

Мягкие и транзиторные побочные реакции чаще отмечаются при совместном применении статинов с другими препаратами, метаболизирующимися ферментами цитохрома P450 [11]. Концентрация в плазме и риск токсичности статинов, особенно миотоксичности, существенно повышаются на фоне сильных ингибиторов CYP3A4: азоловых противогрибковых средств (итраконазол, кетоконазол, нефазадон), макролидов. Слабые или умеренные ингибиторы CYP3A4 (верапамил, дилтиазем) могут применяться с осторожностью с малыми дозами CYP3A4-зависимых статинов. Статины могут повышать концентрацию варфарина, клопидогреля и дигоксина, что требует клинического мониторинга. Возможно взаимодействие статинов с компонентами пищи (потребление сока грейпфрута более литра в день, употребление апельсина горького (Orange bitter)).

По мнению ряда авторов, при диффузных заболеваниях печени метаболизм статинов нарушается. Так, по данным P. Riley et al. (2008), у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на фоне лечения статинами подъем АЛТ > 40 ЕД/л отмечен в 15,4 % случаев, уровень фермента возвращался к норме после перерыва в лечении. По данным H.A. Wiesinger et al. (2008) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и повышенным уровнем АСТ (>60 ЕД/л) назначение статинов приводило даже к нормализации активности АСТ. При применении аторвастатина в дозе 20 мг/сут в течение 12 мес (V.G. Athyros et al., 2006) констатировано улучшение ультразвуковых показателей печени при НАЖБП. В исследовании GREACE 2010 года применение аторвастатина у пациентов с НАЖБП позволило сделать следующие выводы: 1) статины улучшают лабораторные показатели у пациентов с НАЖБП, 2) эффект статинов был более выражен у пациентов с отклонениями тестов и 3) он был наиболее заметен у лиц, у которых алкоголь и другие этиологические факторы заболевания печени были исключены. Контролируемое проспективное исследования Lewis и соавт. с применением максимальной дозы правастатина при различных заболеваниях печени, включая 64 % лиц с НАЖБП, показало отсутствие различий в частоте повышения уровня аминотрансфераз. Уровень печеночных ферментов повышается, как правило, при переходе из стадии НАЖБП в стадию НАСГ.

У больных с гиперлипидемией после трансплантации печени, получавших иммуносупрессанты (циклоспорин, такролимус или сиролимус), при добавлении статинов не обнаружено побочных печеночных эффектов и изменения фармакокинетики циклоспорина.

Алгоритм назначения статинов при заболеваниях печени включает мониторинг печеночных ферментов до назначения статинов и во время титрования дозы в течение лечения. Трансаминазы рекомендовано контролировать каждые 6–8 не-

дель в течение первых шести месяцев лечения статинами, затем оценка содержания трансаминаз может быть более редкой. У пациентов с хроническими заболеваниями печени риск развития статин-овых гепатитов достаточно высок. Проявлением их могут быть мостовидные некрозы печени и различные нарушения пигментного обмена. Лечение лекарственных гепатитов основано на отмене гепатотоксических медикаментов и назначении гепатопротекторов (урсосан 750 мг/сут) [12].

По данным K. Gibson et al. (2005), M. Segarra-Newnham et al. (2007), у больных с вирусным гепатитом с на фоне применения статинов не зарегистрировано достоверного повышения печеночных ферментов. C.M. Stanca et al. (2008) при назначении аторвастатина пациентам с первичным билиарным циррозом (ПБЦ) не выявили ухудшения лабораторных печеночных тестов и индекса Мейо.

По мнению J. Armitage (2007) рутинный мониторинг печеночных функций после начала лечения не рекомендуется для симвастатина, правастатина и ловастатина в дозах до 40 мг/сут, но рекомендован для других статинов и для высоких доз любых статинов [14].

По результатам исследования G. Anfossi et al. (2004), больные хроническими гепатитами могут получать статины, если риск кардиоваскулярных болезней повышен и возможен контроль печеночных функций.

Согласно мнению экспертов Национальной Липидной Ассоциации (США), терапия статинами может быть рекомендована пациентам с хроническими болезнями печени, неалкогольным стеатогепатитом, жировой инфильтрацией печени [15]. В отчете указано, что все статины обладают сходным профилем безопасности.

Приводим обобщенные рекомендации безопасного применения статинов [16, 17].

- Перед началом лечения следует определить базовый липидный профиль, креатинкиназу, АСТ, АЛТ, креатинин (особенно в случае комбинированного лечения статинов с фибратами), тиреотропный гормон для исключения гипотиреоза. Через 8-12 недель (по рекомендациям из разных источников от 2-4 до 8-12 недель) после начала лечения, увеличения дозы, после начала комбинированной терапии проверить уровни липидов и печеночные пробы. в последующем рекомендован контроль трансаминаз один раз в год, если их уровень не превышает верхний предел нормы (ВПН) в 3 раза.
- При повышении уровня ферментов АЛТ, АСТ до трех ВПН, в отсутствие клинических проявлений, необходимости в отмене статинов нет.
- При умеренном повышении трансаминаз достаточно ограничиться снижением дозы статина.
- В случае повышения уровней трансаминаз необходимо выяснить причину и исключить: прием алкоголя накануне, холелитиаз, обострение

хронического гепатита или другие первичные и вторичные заболевания печени.

- Если уровень АЛТ, АСТ превышает ВПН больше чем в 3 раза, то статины отменяют и выясняют причину.
- При необходимости нужно определить билирубин по фракциям. Повышение уровня конъюгированного билирубина более важно, чем активность АЛТ, АСТ, в отсутствии обструкции желчных путей. Если появились признаки активного заболевания печени, гипербилирубинемия, то статины нужно отменить. При наличии показаний направить больного на консультацию к гастроэнтерологу или гепатологу.
- Изолированное повышение трансаминаз до 10 ВПН без увеличения билирубина не является проявлением повреждения печени (уровень доказательности 2С).
- Терапия статинами не требует жесткого регулярного контроля за активностью печеночных ферментов, так как их повышение встречается редко. Но необходимо регулярное наблюдение за больным для того, чтобы не пропустить симптомов гепатотоксичности статинов (желтухи, усталости, недомогания, летаргии, увеличения печени, а также гипербилирубинемии, увеличения протромбинового времени).
- Пациентам с хроническими заболеваниями печени, неалкогольным жировым гепатозом или неалкогольным стеатогепатитом терапия статинами не противопоказана в том случае, если уровень трансаминаз (АЛТ и АСТ) не превышает 3-х ВПН. Статины могут быть назначены при компенсированном циррозе печени. в терминальной стадии диффузных болезней печени и при острой печеночной недостаточности статины противопоказаны.
- Пациенты с острыми диффузными болезнями печени, вирусный, алкогольный или другой этиологии не получают статины до нормализации печеночных ферментов.
- При титровании дозы в первую очередь ориентируются на переносимость и безопасность лечения, во вторую – на достижение целевых уровней липидов.
- У лиц пожилого возраста (старше 70 лет) начинают терапию с минимальных доз статинов с постепенным титрованием, контролируя уровни печеночных ферментов не реже одного раза в месяц.
- Увеличение дозы статина коррелирует с повышением частоты возникновения побочных эффектов. При назначении высокой дозы взвесить потенциальную пользу и риск и возможно пренебречь разительным эффектом в пользу длительной безопасной терапии.
- В случаях, когда монотерапия высокими дозами может привести к развитию осложнений (пациенты с исходно повышенным уровнем печеночных ферментов, заболевания печени

и мышечной системы в анамнезе, одновременным приемом антагонистов кальция, тиазидных диуретиков, антибиотиков-макролидов, цитостатиков, фибратов, никотиновой кислоты) статины целесообразно назначать в умеренных дозах или в комбинации с эзетимибом [18].

- Более тщательный контроль функционального состояния печени необходим у больных, употребляющих значительное количество алкоголя. Нарушение функции печени может быть нивелировано путем уменьшения потребления алкоголя и избегания назначения флувастатина.
- «Информация для специалистов о препарате Липримар» (Pfizer) содержит сведения о том, что у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс В) концентрация аторвастатина в плазме значительно повышается. Хотя, по данным авторитетного журнала «Ланцет» (июнь 2007), нет подтверждения того, что злоупотребление алкоголем повышает риск побочных эффектов статинов.
- Помнить о терапевтической эквивалентности оригинальных статинов и генериков. По данным агентства IMS в России доля дженериков составляет сегодня около 78%. Чем меньше опыт использования конкретного дженерика, тем больше вероятность недостаточной эффективности или отсроченного проявления побочных эффектов [20].
- Статины назначают с осторожностью лицам с неконтролируемым сахарным диабетом, клинически выраженным гипотиреозом, при развитии острой инфекции, требующей назначения антибиотиков, тяжелой травме или экстренной полостной операции, а также при развитии выраженных эндокринных или электролитных нарушений.
- Вероятность развития нежелательных явлений увеличивается у пациентов пожилого возраста, при малой массе тела, у женщин, при наличии нарушений функции почек и печени, в послеоперационном периоде, при гипотиреозе, полиорганных заболеваниях и злоупотреблении алкоголем.
- Повторное назначение статинов не показано, если нельзя достоверно исключить их гепатотоксичность в данном клиническом случае.

Безопасность статинотерапии зависит от уровня абсорбции, связывания с белками плазмы, взаимодействия с цитохромами, от путей выведения, времени полураспада и т.д. Абсорбция ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в желудочно-кишечном тракте варьирует от 31 % у ловастатина до 99 % у аторвастатина. Ловастатин и симвастатин только после первого прохождения через печень приобретают активную лекарственную форму. Правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин поступают в организм в активной форме. Все ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы интенсивно

связываются с белками плазмы (более чем на 85%), за исключением правастатина (43–48 %), что обеспечивает низкую концентрацию в плазме свободных статинов, в связи с чем риск побочных эффектов уменьшается [20].

Ловастатин, симвастатин и аторвастатин метаболизируются при участии изофермента 3А4 системы цитохрома Р-450 (СYP 3А4), флувастатин и розувастатин — через СYP 2С9, для правастатина путь метаболизации не определен (частично это происходит через ферментную систему, частично без ее участия). Период полураспада статинов последнего поколения — аторвастатина и розувастатина — период их полураспада составляет 12 и 19 ч соответственно. Печень является не только основным органом для фармакологического действия статинов, но и главным путем удаления этих препаратов. Исключение составляет правастатин (самый гидрофильный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы), который экскретируется преимущественно почками [21].

Статины конкурируют с другими препаратами за транспортные системы печени. Так, циклоспорин, а также рифампицин транспортируются посредством переносчика OATP1B1, что является механизмом лекарственного взаимодействия со статинами и повышения риска их токсичности [21].

FDA рекомендует врачам ограничить назначение симвастатина в суточной дозе 80 мг, за исключением случаев, когда пациент принимал эту дозу более 12 месяцев без признаков миопатии. Нежелательно сочетать симвастатин с интраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, антиретровирусными препаратами, нефазодоном, гемфиброзилем, циклоспорином и даназолом. При сочетании симвастатина с амиодароном, верапамилем и дилтиаземом его доза не должна превышать 10 мг/сут, а с амлодипином и ранолацином — 20 мг/сут (исследование SEARCH).

Правастатин — в дозе 80 мг/сут не изучен и не используется. Вместе с тем правастатин обладает высокой безопасностью. Отрицательное взаимодействие ограничивается циклоспорином, гемфиброзилем и варфарином.

Следует отметить в целом хорошую переносимость флувастатина и минимальную частоту побочных явлений. С учетом особенностей фармакокинетики (высокая селективность действия в печени и метаболизм через изоформу 2С9 цитохрома Р-450), флувастатин назначают больным после трансплантации органов, получающим цитостатики. Нужно отметить, что информация по лекарственному взаимодействию получена в исследованиях с применением флувастатина в виде капсул 40 мг. Аналогичные исследования с применением флувастатина в виде таблеток ретард (лескол форте 80 мг) не проводились. По данным



последних исследований флувастатин имеет наибольшую опасность для печени [5].

Аторвастатин – применение его в исследованиях в дозе 80 мг/сут ассоциируется с увеличением риска развития новых случаев сахарного диабета (Preiss D, et al., 2011). По данным последних исследований JUPITER, PROVE-ITTIMI это нарушение обратимо. Возможная длительность симптомов – от 1 дня до нескольких лет, но чаще они нивелируется через три недели.

Аторвастатин в высокой дозе назначают больным с семейной гиперхолестеринемией, острым коронарным синдромом, что требует все-таки более частого контроля печеночных ферментов и глюкозы крови у этих пациентов.

Розувастатин применяется в дозе от 5 до 40 мг/день. Побочные отрицательные явления при его приеме были зафиксированы у 57,4 % больных, а у тех, кто получал плацебо в 56,8 % случаев. Розувастатин минимально метаболизируется цитохромом P450, но его концентрация все-таки повышается на фоне терапии этими препаратами. С осторожностью назначать при первом приеме 40 мг больным старше 65 лет [24]. Не является препаратом выбора для вторичной профилактики и при выраженных нарушениях функции почек. в исследовании JUPITER будет изучена безопасность длительной терапии розувастатином.

При приеме статинов могут развиваться такие побочные эффекты, как боли в животе, метеоризм, диарея, запоры, бессонница. Как правило, эти явления временные и исчезают через 2–3 недели лечения или после уменьшения дозы препарата.

Но на сегодняшний день общепринятой считается точка зрения, что частота развития лекарственного гепатита не различается у эквивалентных доз разных генераций статинов. Нежелательные побочные эффекты при лечении статинами встречаются значительно реже, чем при терапии другими гиполлипидемическими препаратами [24]. Применение в клинической практике комбинаций статинов с иными липидснижающими препаратами имеет свои особенности.

Секвестранты желчных кислот (в РФ не зарегистрированы) сегодня применяются в основном в качестве дополнения к статинам. Это сочетание эффективно и безопасно. Преимущества секвестрантов обусловлены тем, что они не всасываются в кишечнике – они могут применяться у кормящих грудью матерей и детей. Колесевелам в меньшей степени взаимодействует с другими лекарственными средствами и может использоваться в комбинации со статинами [17].

Комбинированная терапия статинами и никотиновой кислотой имеет много побочных эффектов, самым важным из которых является токсическое влияние на печень и углеводный обмен. Кожные реакции рекомендовано облегчать приемом селективного антагониста простагландина Д2 – ларо-

пипранта. Пролонгированные формы никотиновой кислоты в РФ не зарегистрированы. FDA одобрило комбинацию никотиновой кислоты с замедленным высвобождением и ловастатина (Адвикор).

По рекомендациям ЕОК, в случае непереносимости статинов следует назначить секвестранты желчных кислот или никотиновую кислоту (IIa B). Также в случае непереносимости статинов можно назначать ингибиторы всасывания холестерина в качестве средства монотерапии или в комбинации с секвестрантами желчных кислот или никотиновой кислотой (IIb C).

Фибраты показаны при высоком уровне триглицеридов [более 1000 мг/дл (11,5 ммоль/л)]. Комбинацию фибратов со статинами рекомендовано назначать только в специализированных липидных центрах, чтобы не пропустить симптомов миопатии и рабдомиолиза. Такую комбинацию следует с осторожностью назначать пациентам, уже принимающим какие-либо препараты, метаболизирующиеся с участием цитохрома P450. Фибраты предпочтительно принимать утром, а статины вечером для минимально возможного взаимодействия их в пиковых концентрациях. Следует избегать назначения гемфиброзила на фоне приема статинов [17].

Ингибиторы всасывания холестерина в кишечнике. Возможно применение комбинированной терапии с использованием средних доз статинов (аторвастатин 20–40 мг/сут., симвастатин 20–40 мг/сут., розувастатин 10–20 мг/сут.) в комбинации с эзетимибом 10 мг/сут. [19]. В рекомендациях ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий (2011 год) указано, что пациентам с умеренными нарушениями печеночной функции не требуется изменение дозы эзетимиба. Эзетимиб можно назначать в комбинации с любым статином в любой дозе.

Таким образом, лечение статинами обоснованно считается безопасным. Выполнение перечисленных выше рекомендаций позволит достичь целевых уровней липидов без вреда для здоровья пациента. Очевидно, что возможная польза от применения статинов значительно превышает риск.

Список литературы.

1. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Современные перспективы применения статинов // *Международный Медицинский Журнал*. – 2000 год. – №6.
2. Сусеков АВ. Вторичная профилактика атеросклероза: 30 лет применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы // *Справочник поликлинического врача*. – 2005 год. – том 5. – № 6.
3. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35
4. Кобалава ЖД, Виллевалде СВ, Шаварова ЕК. Безопасность статинов: реальное и надуманное. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2007;6(2):105-12.
5. Hippisley-Cox J. and 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. doi: 10.1136/bmj.c2197.
6. Dujovne CA. Side effects of statins: hepatitis versus "transaminitis"-myositis versus "CPKitis". *Am J Cardiol* 2002;89:1411–1413.
7. Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER. // *Mayo Clin. Proc.* – 2010. – Vol. 85. – P. 349–356.
8. Charles E.C., Olson K.L., Sandboff B.J. et al. // *Am. J. Med.* – 2005. – Vol. 118. – P. 618–624.
9. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease and stroke: systematic review and metaanalysis. // *BMJ* 2003;326:1423–1429
10. Tolman K.G. // *Am. J. Cardiol.* – 2002. Vol. 89. – P. 1374-1380
11. Clark L.T. // *Am. Heart. J.* – 2003. – Vol. 145. – P. 387-396
12. McKenney J.M. // *Am. J. Manag. Care.* – 2006. – Vol.12 (Suppl. 11). – S310–317.
13. Полунина Т.Е. Статины и печень. – Москва. – 2010 год.
14. Armitage J. // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 1781-1790
15. McKenney J. The Report of the National Lipid Association: Statin Safety Task Force // *Am J Cardiol*. 2006; 97: Sup.
16. Национальные клинические рекомендации, ВНОК, Москва 2009
17. Руководство ЕКО/ЕОА по лечению дислипидемий // Репринт Журнал Атеросклероз и дислипидемии. – 2011 год. – №4.
18. Консенсус Консультативного Совета Экспертов Consensus Statement by the Expert Advisory Committee *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2012 год. – 11(1)
19. «Информация для специалистов о препарате Липримар» (Pfizer)
20. Беловол А.Н., Князькова И. И. Клиническая фармакология статинов и их роль в профилактике и лечении атеросклеротических заболеваний. // *Провизор*. – 2008 год. – №03
21. Neubauer H, Mugge A. // *Curr. Pharm. Des.* – 2006. – Vol. 12. – P. 1271–1280.