

Статины и печень

Взгляд кардиолога

О.Д.Остроумова
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России;
ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России

Взгляд гастроэнтеролога

А.Н.Казюлин
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России

DOI: 10.26442/2075-1753_19.10.85-88

Статины и печень: взгляд кардиолога

О.Д.Остроумова[✉]

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Статья посвящена безопасности статинов с точки зрения гепатотоксичности. Представлены данные рекомендаций в плане мониторинга функции печени у пациентов, получающих статины. Обсуждаются вопросы выбора оптимальной схемы лечения статином с позиции соотношения эффективности/безопасность.

Ключевые слова: статины, ингибиторы редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А, розувастатин, эффективность, безопасность, побочные эффекты, гепатотоксичность, фармакокинетика.

Для цитирования: Остроумова О.Д. Статины и печень: взгляд кардиолога. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 85–88. DOI: 10.26442/2075-1753_19.10.85-88

Review

Statins and the liver: a point of view from the cardiologist

O.D.Ostroumova[✉]

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2.

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

The article is devoted to the safety of statins in terms of hepatotoxicity. These recommendations are presented in terms of monitoring liver function in patients receiving statins. The choice of the optimal scheme of statin therapy from the perspective of the efficiency/safety ratio are discussed.

Key words: statin, HMGCoA reductase inhibitor, rosuvastatin, efficacy, safety, adverse effects, hepatotoxicity, pharmacokinetics.

For citation: Ostroumova O.D. Statins and the liver: a point of view from the cardiologist. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 85–88. DOI: 10.26442/2075-1753_19.10.85-88

В настоящее время не вызывает сомнения целесообразность назначения статинотерапии в первичной и вторичной профилактике различных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [1, 2]. Вопрос о назначении статинов в реальной клинической практике стоит не столько в самом факте назначения препаратов тем больным, которым они показаны (этот факт сомнению не подвергается) сколько в выборе оптимального статина в оптимальной дозе, чтобы максимально соблюсти соотношение польза/риск.

Статины различаются по своим свойствам всасывания, биодоступности, связывания с белками плазмы, выведения и растворимости [1–3]. Ловастатин и симвастатин являются пролекарствами, а другие статины представляют активную лекарственную форму. Всасывание препаратов этой группы варьирует от 20 до 98%. Многие статины в значительной степени подвергаются метаболизму в печени с участием изоферментов цитохрома P450 за исключением правастатина, розувастатина и питавастатина. Эти ферменты в основном экспрессируются в печени и стенке кишечника. Несмотря на то что использование статинов в целом эффективно для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

(ССЗ), ответ на лечение, как и частота развития нежелательных явлений, различаются у отдельных пациентов [1–3].

В последних европейских рекомендациях по дислипидемиям (2016 г.) [1, 2] имеется специальный раздел, посвященный безопасности статинов. Говоря о возможных побочных явлениях со стороны печени, имеется в виду активность в плазме крови аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), которые практикующие врачи часто используют для оценки функциональных нарушений печени. Эти показатели контролировались во всех клинических исследованиях статинов [1, 2, 4, 5]. Повышение уровня печеночных трансаминаз наблюдается очень редко, у 0,5–2,0% пациентов, принимающих статины, и носит дозозависимый характер [1, 2].

Существуют доказательства и устоявшаяся точка зрения о наличии прямой связи между дозой статинов и частотой повышения печеночных трансаминаз: 1% – при низких дозах, 2–3% – при средних и высоких [6]. Так, по данным метаанализа M.Silva и соавт. [7], относительный риск для высоких доз статинов по сравнению с низкими составляет 4,48 (95% доверительный интервал 3,27–6,16; $p < 0,001$).

Обратите внимание, что общим определением значительного повышения уровня печеночных ферментов является превышение верхней границы нормы (ВГН) в 3 раза, сохраняющееся при двух последовательных измерениях, которые обычно проводятся с коротким интервалом времени между ними (от нескольких дней до нескольких недель) [1, 2]. Умеренное повышение АЛТ достоверно не связано с истинной гепатотоксичностью или изменением функции печени. Прогрессирование повреждений с развитием печеночной недостаточности наблюдается исключительно редко [8].

Уменьшение уровня трансаминаз обычно наблюдается при снижении дозы препарата. Таким образом, пациенту, у которого наблюдалось повышение уровня трансаминаз, следует провести повторный анализ для подтверждения полученных результатов, после чего за ним следует наблюдать с более частым определением печеночных ферментов до их нормализации [1, 2, 9–11]. В случае сохранения повышения уровня трансаминаз более чем в 3 раза выше нормы лечение следует прекратить [1, 2].

Каковы практические рекомендации? Они четко прописаны в европейских рекомендациях 2016 г. [1, 2]:

- Перед началом лечения рекомендовано определить уровень АЛТ для выявления тех немногочисленных пациентов, которым лечение статинами противопоказано [1, 2]. Напомним, что статины противопоказаны при заболеваниях печени в активной фазе, так же как при миопатиях, беременности [12].
- АЛТ рекомендуется контролировать через 8–12 нед после начала гиполипидемической терапии или изменения дозы [1, 2].
- После этого (когда закончен подбор дозы статина) регулярный контроль АЛТ во время лечения не рекомендуется и должен выполняться только по показаниям [1, 2].

Обратите внимание на последнее положение, оно закреплено в европейских рекомендациях по лечению дислипидемий. Существует мнение, что именно длительное лечение статинами оказывает негативное влияние на печень, что не соответствует действительности. Длительная терапия статинами, как того требуют рекомендации [1, 2], не сопровождается повышением риска гиперферментемии, поэтому европейские эксперты вообще отменили контроль уровня АЛТ после подбора дозы статинов [1, 2].

Что делать в случае повышения уровня печеночных ферментов у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты?

Если уровень ферментов не превышает 3 ВГН [1, 2]:

- продолжать лечение;
- повторно проверить уровень ферментов через 4–6 нед.

Если уровень ферментов превышает 3 ВГН [1, 2]:

- прием статинов следует прекратить или снизить дозу препаратов, повторно проверив уровень ферментов через 4–6 нед;
- после возвращения уровня АЛТ к норме следует попробовать с осторожностью вернуться к прежнему режиму лечения.

По мере нормализации активности печеночных ферментов нужно возобновить терапию тем же статином в меньшей дозе или же назначить другой статин начиная с минимальной дозы [12]. Если и после этих мер (статин в минимальной дозе) сохраняется повышение АЛТ > 3 ВГН в двух последовательных измерениях, то некоторые эксперты рекомендуют таким больным принимать статины через день [12]. Обратите внимание, что это крайняя мера, если никаких других альтернатив нет, и наблюдается это казуистически редко. Рутинное назначение статинов через день является неправильным, их следует назначать в соответствии с инструкцией ежедневно.

Не забывайте также, что, если уровень АЛТ остается повышенным, необходимо проверить другие возможные причины его повышения, такие как употребление алко-

ля или неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [1, 2].

Представляет интерес тот факт, что НАЖБП считают новым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [13]. Имеется ряд данных, что повышение печеночных ферментов, согласно лабораторным тестам в условиях реальной клинической практики, является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смертности [14–16]. Установлено и обратное: у пациентов с наличием НАЖБП чаще выявляют субклинические признаки атеросклероза [17].

Механизм повышения уровня трансаминаз неясен. Считается, что это происходит в результате изменения липидных компонентов мембраны гепатоцитов, приводящего к повышению ее проницаемости с последующей «утечкой» печеночных ферментов и проникновением в кровь [6]. Этот эффект присущ не только статинам, но и другим эффективно снижающим липиды препаратам [6]. Аналогичный эффект может наблюдаться в отношении других печеночных ферментов – щелочной фосфатазы, γ -глутамил-трансаминасиды и билирубина. Особенности бессимптомного повышения трансаминаз [6]:

- 1) транзиторный характер;
- 2) развитие в первые 12 нед лечения;
- 3) отсутствие корреляции биохимических отклонений с гистопатологическими изменениями печени;
- 4) отсутствие предсказательной ценности в отношении поражения ткани печени.

Учитывая, что побочные эффекты статинов, в том числе риск повышения АЛТ, дозозависимы, «идеальным» статинотерапевтом будет тот, который обеспечивает необходимое снижение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в минимальных дозах, в этой связи особое внимание привлечено к розувастатину. Эффективность терапии розувастатином в сравнении с другими статинами хорошо изучена в контролируемых клинических исследованиях, таких как COMETS, LUNAR, MERCURY-I, SOLAR, STELLAR, входящих в программу GALAXY. В целом у больных, принимавших розувастатин, по сравнению с пациентами, применявшими другие статины (аторвастатин, симвастатин, флувастатин, правастатин), отмечались значимо более выраженное снижение уровня холестерина (ХС) ЛПНП, достижение целевых показателей ХС ЛПНП у большего процента больных, а также значимо более выраженное снижение уровня общего ХС, триглицеридов, повышение ХС липопротеинов высокой плотности [18].

В исследовании STELLAR (Statin therapies for elevated lipid levels compared across doses to rosuvastatin) [19] после диетологического вводного 6-недельного периода 2431 пациент с гиперхолестеринемией был рандомизирован на группы розувастатина (10, 20, 40 или 80 мг/сут), аторвастатина (10, 20, 40 или 80 мг/сут), симвастатина (10, 20, 40 или 80 мг/сут) и правастатина (10, 20 или 40 мг/сут). Выявлено, что розувастатин в стартовой дозе 10 мг/сут эффективнее снижает уровень ХС ЛПНП (на -46%), чем правастатин в дозе 40 мг/сут, симвастатин в дозе 80 мг/сут, аторвастатин в дозе 20 мг/сут (-43%) [19]. Следовательно, назначение розувастатина в дозе 10 мг/сут уже обеспечивает требуемое снижение уровня ХС ЛПНП у многих пациентов, и тем самым риск развития побочных эффектов минимален.

Был проведен специальный метаанализ [20] по сравнению эффективности и безопасности розувастатина и аторвастатина, в него включено 25 исследований (20 тыс. пациентов), в которых напрямую сравнивались эффекты этих двух статинов. Частота повышения АЛТ > 3 ВГН составила 0,012 и 0,025 на пациенто-лет для розувастатина в дозе 10 и 20 мг/сут соответственно, 0,012, 0,022, 0,043 для аторвастатина в дозе 10, 20 и 40 мг/сут соответственно.

В таблице представлены данные по частоте подъема уровня печеночных ферментов и развитию побочных эф-

Развитие печеночных побочных эффектов в долгосрочных исследованиях оригинального розувастатина (Крестора)	
Исследование JUPITER [21]	
<ul style="list-style-type: none"> • Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование разработано для оценки эффективности розувастатина в качестве первичной профилактики ССЗ у пациентов с нормальным или низким уровнем ХС ЛПНП (менее 3,4 ммоль/л) и повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (2 мг/л и более) • Две группы сравнения с назначением либо розувастатина 20 мг/сут, либо плацебо • Средний уровень наблюдения 2 года (максимум – 5 лет) 	<ul style="list-style-type: none"> • Частота развития печеночных побочных эффектов, связанных с терапией, в группе розувастатина составила 2,4% (210/8901) и в группе плацебо – 2,0% (181/8901) • Повышение уровня АЛТ>3 ВГН в двух последовательных измерениях встречалось в 0,3% (23/8901) случаев в группе розувастатина и 0,2% (23/8901) в группе плацебо • Повышение АЛТ>3 ВГН, развившееся в любое время исследования, составило 1,4% (n=124) в группе розувастатина и 1,0% (n=87) в группе плацебо
Исследование AURORA [22]	
<ul style="list-style-type: none"> • Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование разработано для оценки эффективности розувастатина по влиянию на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов на терминальной стадии почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе • Две группы сравнения: пациенты, получающие либо розувастатин 10 мг/сут, либо плацебо • Средняя продолжительность исследования 3,2 года (максимум – 5,6 года) и средняя продолжительность терапии статином или плацебо – 2,4 года (в среднем – 2,2 года) 	<ul style="list-style-type: none"> • Частота развития печеночных нарушений с повышением печеночных ферментов была схожа между группами сравнения (на розувастатине – 4,8% [66/1389], плацебо – 3,9% [54/1378]; p=0,28) • Уровень АЛТ>4 ВГН повышался в 0,4% случаев в обеих группах сравнения: на розувастатине (5/1389) и плацебо (6/1378)
Исследование CORONA [23]	
<ul style="list-style-type: none"> • Первое крупномасштабное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование для оценки эффективности статина на исход ССЗ у пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью • Две группы сравнения: либо розувастатин 10 мг/сут, либо плацебо • Средний период наблюдения составил 32,8 мес 	<ul style="list-style-type: none"> • АЛТ>3 ВГН, развившаяся 1 раз и более, была отмечена у 25 из 2514 пациентов, получавших розувастатин, и 24 из 2497 больных, принимавших плацебо • У 3 и 5 пациентов, получавших розувастатин или плацебо соответственно отмечено повышение АЛТ>3 ВГН более 1 раза
Исследование GISSI-HF [24–26]	
<ul style="list-style-type: none"> • Двухэтапное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, разработанное для изучения эффективности приема либо омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, либо розувастатина на заболеваемость или смертность пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью • Первоначальные группы сравнения: либо омега-3-полиненасыщенных жирных кислот 1 г/сут, либо плацебо. Если пациенты соответствовали критериям включения: уровень креатинина 2,5 мг/дл, АЛТ и АСТ≤1,5 ВГН, креатининкиназы менее ВГН, то в дальнейшем они рандомизировались для получения либо розувастатина 10 мг/сут, либо плацебо • Средний период наблюдения составил 3,9 года 	<ul style="list-style-type: none"> • 26 из 2285 пациентов в группе розувастатина и 12 из 2289 – в группе плацебо постоянно прекращали терапию по причине развития нарушений со стороны печени (определенной, как повышение концентрации печеночных ферментов) • Ни один пациент в группе розувастатина (n=2285) и один пациент в группе плацебо (n=2289) прекратили терапию по причине развития гепатоцеллюлярной желтухи

фектов со стороны печени в долгосрочных клинических исследованиях оригинального розувастатина (Крестора) [21–26].

Учитывая высокую эффективность розувастатина даже в низких дозах и одновременно низкую частоту повышения АЛТ>3 ВГН, данный статин обладает наиболее благоприятным профилем соотношения польза/риск [27]. На рисунке показано соотношение частоты стойкого повышения АЛТ (в процентах) и степени снижения ХС ЛПНП (в процентах) на фоне применения имеющихся на фармацевтическом рынке статинов в различных дозах [27]. Эти данные свидетельствуют, что влияние розувастатина на печень (повышение АЛТ) даже менее значимо, чем в случае других статинов в дозе до 40 мг при однозначно более выраженном влиянии розувастатина на уровень ХС ЛПНП [27].

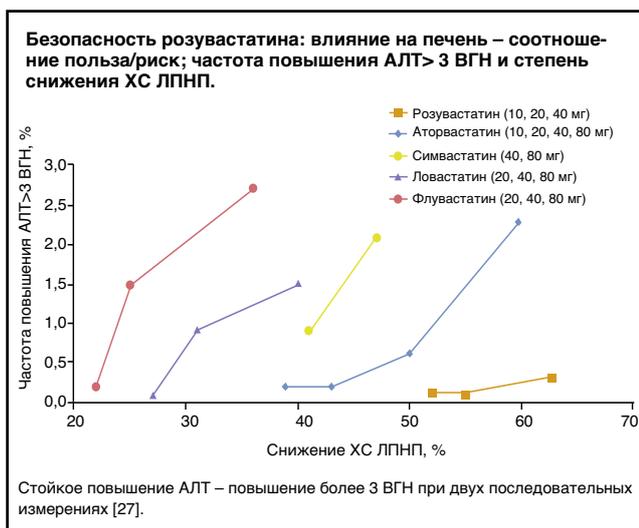
Дополнительные преимущества розувастатина заключаются в отсутствии потенциальных лекарственных взаимодействий, которые повышают риск развития побочных эффектов, поскольку розувастатин, как уже было сказано, не подвергается метаболизму в печени с участием изоферментов цитохрома P450 [1–3]. Это особенно важно для пожилых пациентов и/или пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями, которые получают одновременно большое количество лекарственных средств.

Говоря о назначении розувастатина у пожилых, следует напомнить, что возраст и пол не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина, поэтому больным пожилого возраста не требуется коррекции дозы розувастатина [3, 12]. Учитывая данный факт, а также отсутствие метаболизма препарата в печени, не обнаружено увеличения риска развития побочных эффектов

в виде повышения АЛТ>3 ВГН у пожилых больных по сравнению с пациентами более молодого возраста.

Отдельного внимания заслуживает вопрос о применении статинов для снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени. Так, статины могут безопасно применяться у больных с неалкогольным стеатогепатозом [28]. Имеются немногочисленные исследования с участием небольшого количества пациентов, которые свидетельствуют о том, что статины не только безопасны, но и эффективны в лечении НАЖБП [29, 30]. Полученные данные для розувастатина являются многообещающими. Так, в одном из исследований приняли участие 23 пациента с лабораторными и ультразвуковыми признаками НАЖБП [29]. Прием розувастатина в дозе 10 мг/сут в течение 8 мес приводил к нормализации повышенных на момент включения в исследование печеночных ферментов. Другое клиническое исследование включало 26 пациентов с НАЖБП [30]. Больным с умеренно повышенными ферментами печени на стартовом визите назначали розувастатин. Через 24 мес не было отмечено существенных изменений уровня ферментов печени. Однако при гистологическом исследовании у 33,3% пациентов отмечено улучшение в плане выраженности признаков стеатоза и фиброза [30]. Это исследование показывает, что розувастатин безопасен у больных НАЖБП [29, 30]. Вопросы положительного влияния розувастатина на клинические и морфологические параметры при НАЖБП требуют изучения в специально спланированных рандомизированных исследованиях.

При сопутствующей терапии вирусных гепатитов противовирусными препаратами (интерферон-α, пегилиро-



ванный интерферон- α , энтекавир, тенофовир, адефовир, ламивудин и телбивудин) необходимо взвешивать возможность межлекарственных взаимодействий и назначать статины с особой осторожностью [28, 31]. Допускается назначение статинов у пациентов, перенесших трансплантацию печени, а также при аутоиммунном гепатите [28].

Таким образом, побочные явления со стороны печени на фоне приема статинов, особенно в низких дозах, очень редки, частота их развития не зависит от длительности приема статинов и возраста больных. Учитывая оптимальное соотношение эффективность/безопасность, розувастатин имеет явные клинические преимущества.

Литература/References

- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37 (39): 2999–3058.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества атеросклероза (ЕОА) по диагностике и лечению дислипидемий. При участии: Европейской ассоциации профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и реабилитации (ЕАСРР). *Рос. кардиологич. журн.* 2017; 5 (145): 7–77. / Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. Rekomendatsii EOK/EOA po diagnostike i lecheniiu dislipidemii 2016. Rabochaia gruppya Evropeiskogo obshchestva kardiologov (EOK) i Evropeiskogo obshchestva ateroskleroza (EOA) po diagnostike i lecheniiu dislipidemii. Pri uchastii: Evropeiskoi assotsiatsii profilaktiki serdechno-sosudistykh zabolevanii i reabilitatsii (EACPR). *Ros. kardiologich. zhurn.* 2017; 5 (145): 7–77. [in Russian]
- Кукес В.Г. и др. Клиническая фармакология. Учебник. Под ред. В.Г.Кукеса, Д.А.Сычева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Kukes V.G. i dr. Klinicheskaia farmakologiya. Uchebnik. Pod red. V.G.Kukesa, D.A.Sycheva. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
- Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97 (8A): 52C–60C.
- Naci H, Brugts 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. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 390–9.
- Силивончик Н.Н. Статины и печень: безопасность. *Мед. новости.* 2011; 8: 24–30. / Silivonchik N.N. Statiny i pechen': bezopasnost'. *Med. novosti.* 2011; 8: 24–30. [in Russian]
- Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Taronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006; 28 (1): 26–35.
- Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012; 10: 264–71.
- Chalasanani N, Aljadhey H, Kesterson J et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; 126: 1287–92.
- Vuppalananchi R, Teal E, Chalasanani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005; 329: 62–5.
- Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015; 63: 705–12.
- Кухарчук В.В. Гиполипидемические препараты. Глава 17 в справочнике по медикаментозному лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. Е.И.Чазова. М.: Практика, 2015; с. 261–2. / Kukharchuk V.V. Gipolipidemicheskie preparaty. Glava 17 v spravochnike po medikamentoznomu lecheniiu serdechno-sosudistykh zabolevanii. Pod red. E.I.Chazova. M.: Praktika, 2015; s. 261–2. [in Russian]
- Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Hyperuricaemia and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a relationship with implications for vascular risk? *Curr Vasc Pharmacol* 2011; 9: 698–705.
- Lioudaki E, Ganotakis ES, Mikhailidis DP. Liver enzymes: potential cardiovascular risk markers? *Curr Pharm Des* 2011; 17: 3632–43.
- Korantzopoulos P, Tzimas P, Kalantzi K et al. Association between serum gamma-glutamyltransferase and acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects. *Arch Med Res* 2009; 40: 582–9.
- Yun KE, Shin CY, Yoon YS, Park HS. Elevated alanine aminotransferase levels predict mortality from cardiovascular disease and diabetes in Koreans. *Atherosclerosis* 2009; 205: 533–7.
- Lizardi-Cervera J, Aguilar-Zapata D. Nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease. *Ann Hepatol* 2009; 8 (Suppl. 1): S40–3.
- Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5 (2): 177–93.
- McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA et al. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin* 2003; 19 (8): 689–98.
- Wlodarczyk J, Sullivan D, Smith M. Comparison of Benefits and Risks of Rosuvastatin Versus Atorvastatin from a Meta-Analysis of Head-to-Head Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1654–62.
- Everett BM, Mora S, Glynn RJ et al. Safety Profile of Subjects Treated to Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels (<30 mg/dl) With Rosuvastatin 20 mg Daily (from JUPITER). *Am J Cardiol* 2014; 114: 1682–9.
- Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE et al for the AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395–407.
- Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al for the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248–61.
- Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi M et al on behalf of the GISSI-HF investigators. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 635–41.
- GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231–9.
- GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1223–30.
- Brewer HB. Benefit-Risk Assessment of Rosuvastatin 10 to 40 Milligrams. *Am J Cardiol* 2003; 92 (Suppl.): 23K–29K.
- Bays H, Cohen DE, Chalasanani N, Harrison SA. An Assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 Update. *J Clin Lipidology* 2014; 8: S47–S57.
- Antonopoulos S, Mikros S, Mylonopoulou M et al. Rosuvastatin as a novel treatment of non-alcoholic fatty liver disease in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis* 2006; 184: 233–4.
- Nakahara T, Hyogo H, Kimura Y et al. Efficacy of rosuvastatin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: an open-label, pilot study. *Hepatol Res* 2012; 42: 1065–72.
- Напалков Д.А. Безопасность статинов: что нужно знать практикующему врачу? Пациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (3): 331–5. / Napalkov D.A. Bezopasnost' statinov: chto nuzhno znat' praktikuiushchemu vrachu? Ratsional'naiia farmakoterapiia v kardiologii. 2014; 10 (3): 331–5. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», проф. каф. клинической фармакологии и профилактики внутренних болезней ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru