

**Батушкін В. В.**, д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри внутрішніх та професійних хвороб, завідувач кардіологічного відділення для хворих з інфарктом міокарда з блоком кардіореанімації Київський медичний університет УАНМ, м. Київ, Україна  
Київська міська клінічна лікарня № 5, м. Київ, Україна

## Ефективність і безпечність статинів. Особливості вибору препарату

**Резюме.** В основі первинної та вторинної профілактики клінічних проявів атеросклерозу лежать заходи, спрямовані на корекцію тотального кардіоваскулярного ризику, який визначається переважно особливостями способу життя, курінням, дисліпідемією, артеріальною гіпертонією, абдомінальним ожирінням та інсулінорезистентністю. У реальному житті, як правило, трапляється поєднання цих факторів. У статті наведений клінічний випадок спостереження та лікування хворого з дисліпідемією на різних часових етапах з подальшим аналізом сучасної інформації про побічну дію статинів та можливості її усунення в процесі ведення хворих з високим кардіоваскулярним ризиком. Надана оцінка нестатинової терапії дисліпідемії в пацієнтів кардіоваскулярного ризику, який корегується, і можливості різних схем титрації статинів у пацієнтів дуже високого кардіоваскулярного ризику.

**Ключові слова:** первинна та вторинна профілактика атеросклерозу, статини, вибір препарату, побічні дії, непереносимість.

Щорічно в Європі внаслідок серцево-судинних захворювань помирають понад 4 млн людей із загальною вартістю для економіки в 106 млрд євро. Важливо, що 29 % цієї суми витрачається на ліки [1, 2].

Метааналіз результатів 20 досліджень, в яких брали участь 376 162 пацієнти і яким призначали ліки для первинної або вторинної профілактики ішемічної хвороби серця (ІХС), демонструє підсумкову загальну прихильність до лікування лише у 57 % пацієнтів (середня тривалість спостереження – 24 місяці) незалежно від віку, вартості або класу препарату [3].

Дані Глобального реєстру гострих коронарних подій (реєстр GRACE) свідчать, що з 13 830 пацієнтів, обраних методом вибірки, 8 % пацієнтів з гострим коронарним синдромом через 6 місяців лікування відмінили приймання аспірину, 20 % – інгібіторів ангіотензинконвертуючого ферменту (АПФ) та 13 % пацієнтів припинили статинотерапію [4].

Відомо, що статинотерапія входить в основу первинної та вторинної профілактики всіх форм ІХС.

Під первинною профілактикою розуміють запобігання серцево-судинним захворюванням у пацієнтів із факторами ризику. Вторинна профілактика спрямована на зниження ускладнень (інфаркт, інсульт, коронарна смерть) у хворих із гострим коронарним синдромом, постінфарктним кардіосклерозом, після аорто-коронарного шунтування чи ангіопластики, гіпертонічною хворобою, цукровим діабетом (ЦД), переміжною кульгавістю (синдром Ляріша), після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Відповідно, цільові значення ліпідограми відрізняються (таблиця 1).

**Таблиця 1**  
**Цільові рівні показників ліпідограми (за даними Європейської асоціації серця) [5]**

Первинна профілактика	Вторинна профілактика
Загальний ХС до 5,2 ммоль/л*	Загальний ХС до 4,0 ммоль/л*
ХС-ЛПНЩ до 3,5 ммоль/л*	ХС-ЛПНЩ до 1,8 ммоль/л*
ХС-ЛПВЩ понад 1,1 ммоль/л*	ХС-ЛПВЩ понад 1,1 ммоль/л*
Тригліцериди менше 1,7 ммоль/л*	Тригліцериди менше 1,7 ммоль/л*
ХС не-ЛПВЩ менше 4,1 ммоль/л	ХС не-ЛПВЩ менше 2,9 ммоль/л
ЛП(а) менше 50 мг/дл	ЛП(а) менше 30 мг/дл
АпоВ менше 100 мг/дл	АпоВ менше 80 мг/дл
АпоВ/АпоА менше 1,0	АпоВ/АпоА менше 1,0
ЛП-ФЛА2 менше 210 нг/мл	ЛП-ФЛА2 менше 210 нг/мл
Високочутливий С-реактивний протеїн – менше 2,0 г/л	Високочутливий С-реактивний протеїн – менше 2,0 г/л

Примітка. \*Основні показники ліпідограми, які потрібно обов'язково контролювати під час лікування статинами. ХС – холестерин; ХС-ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ХС-ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності; ХС не-ЛПВЩ – холестерин, не пов'язаний з ліпопротеїдами високої щільності; ЛП(а) – ліпопротеїд (а); АпоВ – аполіпопротеїд В; АпоА – аполіпопротеїд А; ЛП-ФЛА2 – ліпопротеїд-асоційована фосфоліпаза А2.

З точки зору патогенетичного лікування коронарного атеросклерозу, корекція дисліпідемії полягає передусім у зниженні рівня загального холестерину ХС, ХС ЛПНЩ і підвищенні рівня ХС ЛПВЩ. Перебування цих показників на цільових рівнях залишається головною терапевтичною метою в профілактиці коронарних подій (таблиця 1).

Останнім часом до важливих факторів розвитку атеросклерозу належить системне запалення [5, 6]. Запалення чинить негативний вплив на транспорт і метаболізм внутрішньосудинних ліпідів, у результаті чого макрофаги перетворюються в пінисті клітини, утворюються жирові смужки й атероматозні бляшки. Сироваткові маркери

---

запалення виявилися вкрай важливим компонентом оцінювання ризику розвитку коронаросклерозу. Нині два показники запалення ввійшли в Європейські протоколи контролю ліпідограми – ЛП-ФЛА2 та протеїн С (його високочутлива форма) (таблиця 1).

В організмі людини ЛП-ФЛА2 посилює внутрішньосудинне запалення і стимулює розвиток атеросклерозу. У низці робіт з епідеміології обґрунтована доцільність вимірювання рівня ЛП-ФЛА2 і високочутливого протеїну С з метою оцінювання ризику серцево-судинних захворювань. Цільові значення ЛП-ФЛА2 та високочутливого протеїну С вважають обов'язковими елементами ліпідограми в сучасній європейській літературі, присвяченій первинній і вторинній профілактиці атеросклерозу (таблиця 1). Нині розробляють багатообіцяючі медикаментозні схеми пригнічення ЛП-ФЛА2, у тому числі з використанням препарату дарапладіб, що є специфічним молекулярним інгібітором цього ферменту. На додаток до суттєвого пригнічення активності ЛП-ФЛА2, дарапладіб значно уповільнює зростання некротичних ядер атероматозних бляшок у коронарних артеріях людини.

В основі первинної та вторинної профілактики клінічних проявів атеросклерозу лежать заходи, спрямовані на корекцію тотального кардіоваскулярного ризику, який визначається в основному особливостями способу життя, зокрема курінням, наявністю дисліпідемії, артеріальної гіпертонії, абдомінального ожиріння й інсулінорезистентності. У реальному житті, як правило, відзначають поєднання цих факторів. Ця корекція частково може бути досягнута за рахунок зміни способу життя, але головним чином – за рахунок приймання фармацевтичних препаратів. Безумовним лідером серед препаратів для лікування дисліпідемії нині залишаються статини [1, 3, 6, 7]. Спеціальний розрахунок показав: якщо кожен 75–94-річний житель США вживатиме статини для первинної профілактики (тобто 8 млн осіб, окрім тих, хто використовує статини для вторинної профілактики), це дасть змогу уникнути 105 тис. випадків інфарктів (4,3 %) і 68 тис. смертей унаслідок ІХС. Крім того, вдасться зберегти 197 тис. років життя, скоригованих з непрацездатності (disability-adjusted life-years), заощадивши в середньому 25 200 доларів на кожному збереженому за рік [6].

На жаль, в Україні між офіційними рекомендаціями та реальною практикою є велика прірва [8, 9]. За даними різних авторів, в Україні лікування статинами застосовують не більше 2–3 % від усіх, хто його потребує (Волков В. И., 2015). Ці дані не стосуються пацієнтів, які перебувають на лікуванні в спеціалізованих кардіологічних відділеннях. Там, без сумніву, є позитивна динаміка і відсоток призначення статинів досить високий. Однак не відомо, як довго пацієнти приймають препарат і до якого рівня в них знижується рівень загального ХС і ХС ЛПНЩ. Також в останніх національних ре-

комендаціях розглядається питання щодо тривалості лікування статинами, оскільки часто при повторному візиті після виписування зі стаціонару з'ясовується, що пацієнт приймав препарат невеликим курсом – лише 2–3 місяці. Лікарі повинні знати, що не існує поняття про курсове призначення цих препаратів. Використовуючи результати досліджень, відомості про успіхи лікування в інших країнах, у край необхідності пояснювати пацієнтам, що мета тривалого лікування статинами – запобігання інфарктам, інсультам, іншим серйозним ускладненням атеросклерозу і, звичайно, подовження життя пацієнта.

До причин, які обмежують призначення і правильне застосування статинів в Україні, на думку Коваленка В. М., Корнацького В. М. (2016), належать: велика зайнятість лікарів первинної ланки охорони здоров'я, недостатнє знання про ефективність статинів у запобіганні серцево-судинним ускладненням, боязнь побічних ефектів. Питання про велику вартість статинів нині не можна вважати основним [10].

Дані метааналізу рандомізованих досліджень (4S, HPS, CARE, ASCOT-LLA та ін.) стали вже класичними [11–18]. Зменшення загального ХС на 25 % і ХС ЛПНЩ на 30 % призводять до зниження серцево-судинних подій і смертності в середньому на 30 %. Тому нині рівні загального ХС і ХС ЛПНЩ є основною «мішенню» в лікуванні дисліпідемії.

Окремо слід наголосити на плейотропних (не зумовлених зниженням рівня холестерину) ефектах статинів:

- відновлення бар'єрної функції ендотелію;
- підвищення синтезу NO-вазодилатції;
- антитромботичний;
- протизапальний;
- запобігання остеопорозу, переломам кісток;
- зниження насичення жовчі холестерином;
- профілактика хвороби Альцгеймера і мозкових судинних деменцій;
- зменшення гіпертрофії лівого шлуночка.

Відповідно до останніх рекомендацій кардіологічного товариства (2016), лікування має бути спрямоване на досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ залежно від серцево-судинного ризику [19, 20]. Відомо, що такі цільові рівні рекомендовані на підставі низки великомасштабних досліджень (REVERSAL, PROVE-IT, A-to-Z, TNT, IDEAL тощо), які свідчать про те, що більш виражене зниження ХС ЛПНЩ під впливом великих доз аторвастатину (80 мг), розувастатину (40 мг) значно ефективніше в профілактиці серцево-судинних подій, ніж використання звичайних режимів ліпідознижувальної терапії (симвастатин 20 мг, аторвастатин 10 мг) [21].

---

Результати цих досліджень лягли в основу формування концепції «чим нижче – тим краще». Однак, як свідчить ретельний аналіз результатів цих і низки інших досліджень, концепція «чим нижче – тим краще», що реалізується використанням великих доз статинів, підходить далеко не для всіх пацієнтів. Особливо це стосується лікування хворих з хронічними формами ІХС (дослідження TNT, IDEAL) [12, 16]. У дослідженні TNT відмінність у частоті кінцевих точок хоч і досягла достовірного рівня при дозі аторвастатину 80 мг порівняно з 10 мг, але ця різниця при 8-кратному збільшенні дози становила всього 2,1 %. Не було відмінностей у смертності з будь-яких причин.

У дослідженні IDEAL при порівнянні ефективності в постінфарктних хворих великих доз аторвастатину (80 мг) зі звичайними дозами симвастатину (20 мг), незважаючи на більше зниження рівня ХС ЛПНЩ в групі аторвастатину, істотних відмінностей в основних коронарних подіях (нефатальний інфаркт міокарда, зупинка серця з успішною реанімацією, коронарна смерть) і загальній смертності не відзначалося.

Деякі відомі кардіологи вказували на факт певного зменшення ризику важливих серцево-судинних подій у разі лікування великими дозами аторвастатину (TNT) і симвастатину (A-to-Z), однак це зменшення перекривалося підвищенням ризику побічних дій (підвищення рівня ферментів печінки, міалгії) і необхідністю ретельнішого моніторингу [22, 23].

У статті ми наводимо клінічний випадок спостереження та лікування хворого з дисліпідемією на різних часових етапах з подальшим аналізом сучасної інформації про побічну дію статинів та можливості її усунення в процесі ведення хворих з високим кардіоваскулярним ризиком.

Хворий Г., 42 роки, з артеріальною гіпертензією, з рівнем артеріального тиску (АТ) 160/105 мм рт. ст., звернувся за консультацією у квітні 2014 року. Пацієнт відзначав епізодичний головний біль. Під час опитування розповів, що протягом попередніх 4 років мав підвищені показники АТ (до 180/110 мм рт. ст.). Епізодично приймав каптоприл з гідрохлортиазидом, лізиноприл.

Під час обстеження, проведеного в клініці в 2014 році, не виявлено ознак ураження органів-мішеней, за винятком межових рівнів гіпертрофії міжшлуночкової перегородки на ехокардіограмі. Було відзначено надлишкову вагу (індекс маси тіла (ІМТ) – 29,4 кг/м<sup>2</sup>), підвищення рівнів загального ХС, тригліцеридів (таблиця 1). Курить до 10 цигарок у день.

Хворому призначено гіпотензивну терапію (периндоприл, індапамід, амлодипін 1 раз на добу), а з огляду на наявність високого кардіоваскулярного ризику – аторвастатин 20 мг постійно (таблиця 2).

**Таблиця 2. Оцінювання ступеня кардіоваскулярного ризику у хворих з артеріальною гіпертензією (Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384) [24]**

Інші фактори ризику, асимптоматичне ураження органів-мішеней	Артеріальний тиск (мм рт. ст.)			
	Нормальний високий САТ 130–139 / ДАТ 85–89	Ступінь 1 САТ 140–159 / ДАТ 90–99	Ступінь 2 САТ 160–179 / ДАТ 100–109	Ступінь 3 САТ ≥ 180 / ДАТ ≥ 110
Немає факторів ризику		Низький	Помірний	Високий
1–2 фактори ризику	Низький	Помірний	Помірний	Дуже високий
3 і більше факторів ризику, ушкодження органів-мішеней, ЦД, метаболічний синдром	Помірний	Високий	Високий	Дуже високий
Симптоматична ІХС, хронічне захворювання нирок III–IV ст., ЦД з ураженням органів-мішеней	Дуже високий	Дуже високий	Дуже високий	Дуже високий

Примітка. Низький – п'ятирічна смертність менше 15 %, помірний – п'ятирічна смертність 15–20 %, високий – п'ятирічна смертність 20–30 %, дуже високий – п'ятирічна смертність понад 30 %. САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

На прийомі 13.03.2015 р. пацієнт скаржився на періодичний біль у правому підребер'ї, нудоту, розлади травлення. Свої скарги пов'язував із вживанням статину. Під час обстеження: загальний стан – стабільний.

Регулярно приймає призначену терапію. Об'єктивно: зріст – 172 см, вага – 74 кг, ІМТ – 25,01 кг/м<sup>2</sup>, периферичних набряків немає. Перкуторні межі серця не розширені, аускультативно – тони звучні, ритмічні, частота серцевих скорочень (ЧСС) – 64 за 1 хвилину, АТ – 130/80 мм рт. ст. У легенях вислуховується везикулярне дихання, хрипів немає. Живіт м'який, дещо болючий у правому підребер'ї, печінка +3 см, нижній край щільний, чутливий під час пальпації. Фізіологічні відправлення в нормі. За час, що минув від попереднього візиту, відзначено: АТ тримається в межах 120–130/80, схуднув на 8 кг, кинув курити. Лабораторні рівні холестерину та тригліцеридів знизилися до субоптимального (таблиця 3).

На наступний день проведено фіброгастроскопію, яка визначила помірно виражений еритематозний гастрит. Під час ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини виявлено ознаки гепатомегалії, жировий гепатоз, хронічний панкреатит.

**Таблиця 3. Динаміка загального ХС і тригліцеридів хворого Г. під час лікування**

Дата	Загальний ХС (ммоль/л)	Тригліцериди (ммоль/л)	Призначена гіполіпідемічна терапія
2013–2014	Аторвастатин, симвастатин – епізодично		
26.02.2015	10,9	4,7	Аторвастатин 20 мг
13.03.2015	6,2	2,0	Аторвастатин 40 мг
Диспепсія, підвищення АСТ, АЛТ, КФК			
16.03.2015	5,8	2,1	Монаколін (з гінкго білобою) по 1 капсулі на добу
28.04.2015	6,0	2,3	–
20.08.2015	7,0	3,6	–
20.08.2017	7,5	3,7	Розувастатин 10 мг
06.09.2017	7,14	1,8	Розувастатин 20 мг
18.02.2018	4,9	1,5	Розувастатин 40 мг
01.04.2018	3,2	0,8	–

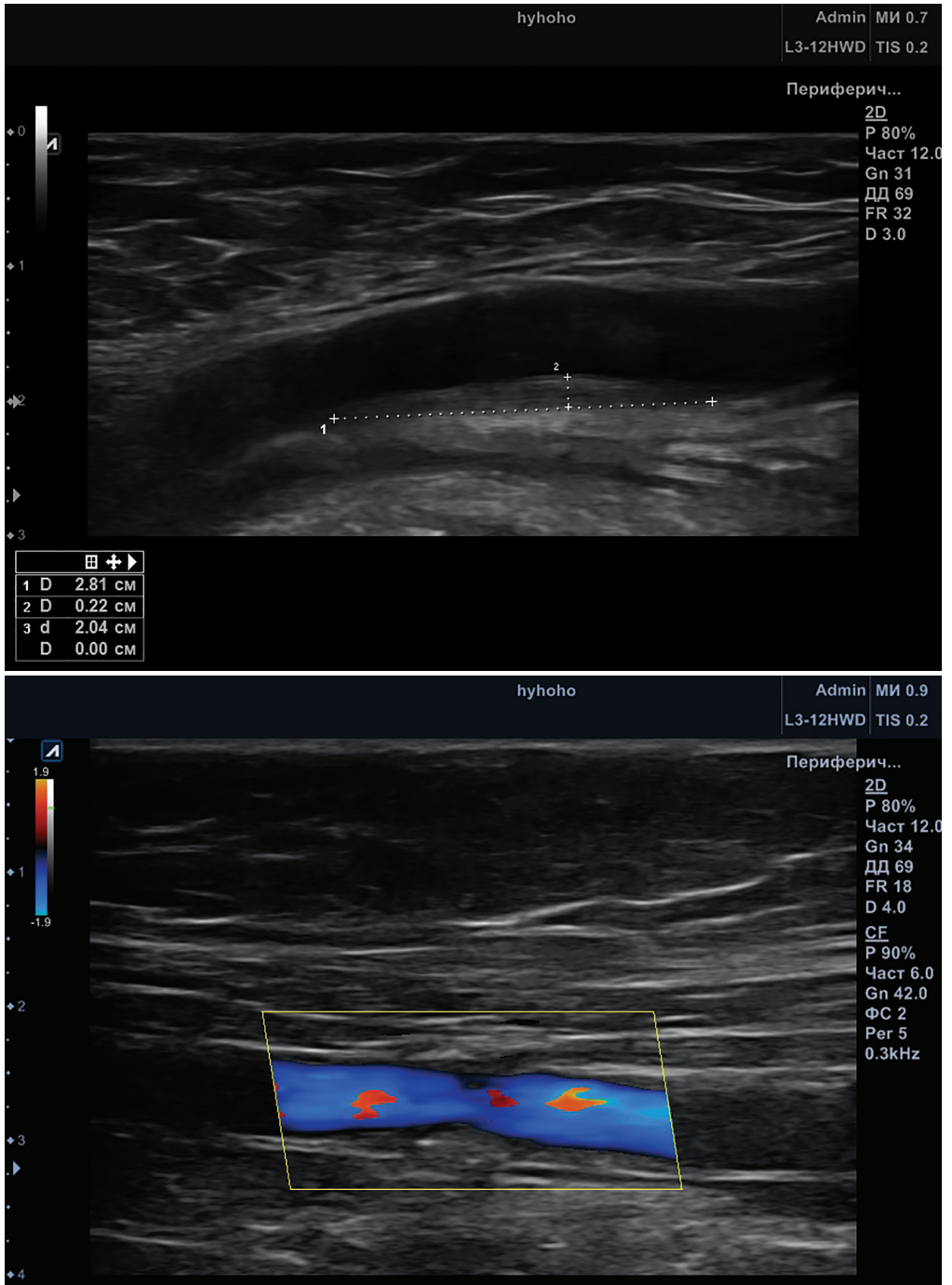
Примітка. АСТ – аспартатамінотрансфераза; АЛТ – аланінамінотрансфераза; КФК – креатинфосфокіназа.

З лабораторних даних – підвищення рівня білірубину, переважно за рахунок непрямого, значне (3-кратне) збільшення рівнів АСТ, АЛТ, 2-кратне – КФК. Для виключення інфекційної природи ураження печінки проведено дообстеження на маркери вірусного гепатиту, яке показало негативні результати на HBSAg-, AB-HRV-антигени.

У зв'язку з виникненням диспепсичних явищ (можливо внаслідок приймання аторвастатину), а також переходом пацієнта в групу низького кардіоваскулярного ризику (стабілізація АТ на цільових рівнях, припинення куріння, нормалізація ІМТ) йому було вирішено відмінити аторвастатин і призначити рослинний гіполіпідемічний засіб монаколін В з гінкго білобою по 1 капсулі на добу з контролем печінкової функції та рівнів ліпідів протягом 1 місяця.

Через декілька тижнів у телефонному режимі пацієнт повідомив про поліпшення самопочуття, що диспепсичні явища зникли, лабораторні аналізи функції печінки – у межах норми. Рекомендовано продовжити раніше призначену терапію.

Пацієнт 20.08.2017 р. пройшов профілактичний огляд. Скарг не відзначає. ЧСС – 64 за 1 хвилину, АТ – 124/80 мм рт. ст. Протягом останнього місяця гіполіпідні препарати не приймав. Рівні загального ХС і тригліцеридів у плазмі крові становили 7,5 ммоль/л і 3,2 ммоль/л відповідно. Пацієнту в процесі обстеження виконали УЗД і доплерографію судин нижніх кінцівок (рисунок 1). Було виявлено мультифокальний неоклюзійний атеросклероз нижніх кінцівок, який перебігав асимптомно.



**Рисунок 1.** УЗД та доплерографічні ознаки неоклюзійного атеросклерозу судин нижніх кінцівок хворого Г. (атеросклеротична бляшка на 27 % зменшує просвіт правої стегнової артерії)



Оскільки в пацієнта виявлено ознаки судинного атеросклерозу, він потрапляє в групу високого кардіоваскулярного ризику, що потребує призначення статинотерапії. Важливо вибрати найбільш ефективний і безпечний препарат.

З огляду на більшу ефективність, кращу абсорбцію в травному тракті, біодоступність та інший, ніж у аторвастатину метаболізм через систему цитохромів (таблиця 4), було рекомендовано розувастатин у початковій дозі 10 мг на добу [25]. Через 2 тижні дозу розувастатину підвищено до 20 мг на добу, без розвитку побічних реакцій з боку травного тракту.

**Таблиця 4. Сучасні погляди на метаболізм статинів (Catarano A. L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines)**

Фактор	Пітавастатин	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин	Ловастатин
Абсорбція (%)	75	50	30	60–80	30
Біодоступність (%)	51	20	12	5	5
Час напівжиття (год)	13	21	15-30	2-3	3
СУР метаболізм	2C9/2C8	2C9/2C19	3A4	3A4	3A4

Примітка. СУР – система цитохрому P450.

Цільові рівні загального ХС, тригліцеридів були досягнуті тільки після призначення 40 мг розувастатину 18.02.2018 р. Лікування максимальними дозами розувастатину добре переносилося, не було істотного підвищення печінкових трансаміназ, клінічно значущих випадків міопатії та рабдоміолізу.

При розгляді клінічного випадка і складного лікування нашого пацієнта слід звернути увагу на дві речі. Перше – до нас звернувся пацієнт молодого віку, із симптомами гіпертонії, які вважали найважливішими для встановлення діагнозу та вибору терапії на початковому етапі. Він отримував досить ефективне гіпотензивне лікування. Супутня дисліпідемія спочатку мала субклінічний характер і вважалася лише фактором ризику. Друге – у своїх медичних рекомендаціях ми керувалися таблицею оцінювання ступеня кардіоваскулярного ризику у хворих з артеріальною гіпертензією (Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384), тому, можливо, не призначили на певних етапах лікування інтенсивної статинотерапії, як це запропоновано Європейськими рекомендаціями 2016 року (таблиця 5).

Таблиця 5. Стратегія лікування пацієнтів з різними рівнями ЛПНЩ та індексом SCORE [25]

Загальний серцево-судинний ризик за шкалою SCORE, %	Рівень ЛПНЩ			
	< 1,8 ммоль/л	1,8–2,6 ммоль/л	2,6–4,0 ммоль/л	4,0–4,9 ммоль/л
< 1	Поради щодо зміни способу життя			
Рівень	IC	IC	IC	IC
Від $\geq 1$ до < 5	Поради щодо зміни способу життя			
Рівень	IC	IC	IIa, A	IIa, A
Від $\geq 5$ до < 10 чи високий ризик	Поради щодо зміни способу життя, у разі неефективності – вирішити питання про призначення препаратів			
Рівень	IIa, A	IIa, A	IIa, A	IA
> 10 чи дуже високий ризик	Поради щодо зміни способу життя і призначення препаратів більшості пацієнтів			
Рівень	IIa, A	IIa, A	IIa, A	IA

---

Статинотерапію відмінюють у 27,5 % хворих через непереносимість [26–28]. З побічних ефектів найчастіше відзначають міалгію. Хворі скаржаться на значну загальну слабкість або швидку втомлюваність (15,2 %), шлунково-кишкові розлади (11,3 %), біль у суглобах (8,6 %), а в 11,1 % випадків виявляють підвищення печінкових ферментів [28].

Нещодавно опублікована робота Mampuru W. M., Frid D., Rocco M. та ін. (2013) про відносну непереносимість статинотерапії [26]. За рахунок повільної титрації ліків, майже три чверті хворих з раніше діагностованою статиною непереносимістю змогли успішно приймати статини, причому більшість з них приймали препарат щодня. Так, з 1605 хворих, направлених у Клівлендську клініку з висновком «непереносимість статинів», 72,5 % були успішно повторно залучені до лікування та перебували на ньому в середньому протягом 31 місяця. Попередня статинова непереносимість була визначена лікарями загальної практики. При спостереженні в клініці 1014 хворим повільно збільшували дозу розувастатину, починаючи з приймання 1 раз на тиждень. Частоту поступово збільшували до 2 разів на тиждень, далі – 3 рази на тиждень, поки вони не перейшли на щоденне приймання статинів. Інші 149 пацієнтів були залучені до статинотерапії з переривчастою стратегією дозування, яка була визначена як будь-яке (не щоденне) приймання розувастатину.

Цікаво, що у хворих, які лікувалися за переривчастою стратегією, відзначали зменшення ХС ЛПНЩ на 27,7 % від вихідного рівня, і це зниження було значно більшим, ніж у хворих, повторно залучених на щоденне приймання статинів (зниження на 21,3 %). Автори спостерігали тенденцію до зменшення смертності від усіх причин у хворих, яким застосовували як щоденну, так і переривчасту схему дозування [26]. Лише 442 (27,5 %) хворих не могли взагалі приймати статини.

Клініцисти повинні враховувати результати реєстру NHANES – літні люди піддаються підвищеному ризику міалгії та когнітивних порушень, вони швидше втомлюються, у них відзначають більше супутніх захворювань унаслідок старіння організму та високий рівень холестерину, що пов'язано з подовженням тривалості життя понад 85 років [29, 30].

У загальній клінічній практиці пацієнти часто відзначають патологічні симптоми, такі як м'язовий біль, швидку втомлюваність або шлунково-кишкові розлади, які часто пов'язують з початком приймання статинів. І це створює колосальну проблему для лікарів, які бажають утримати пацієнтів високого ризику на статинотерапії.

В інструкції щодо застосування статинів перераховуються всі можливі побічні ефекти, про які повідомлялося у відповідних клінічних дослідженнях, зокрема і з групи плацебо. Однак є парадокс – лікарі не мають можливості визначити, чи виникають ці побічні ефекти саме від статинів, чи відбувся просто збіг, чи, виходячи з плацебо-

ефекту, випадковий симптом може інтерпретуватися як лікарський вплив [31].

Вивчаючи інструкцію з використання препарату, пацієнт психологічно очікує розвитку побічних ефектів, зазначених у ній. Лікар-практик, зі свого боку, відчуває розчарування через те, що не володіє достатньою інформацією, щоб дати пацієнтам абсолютно справедливу відповідь про побічні ефекти від статинів.

Для визначення частоти симптомних побічних ефектів лікування статинами дослідники проаналізували всі рандомізовані контрольовані клінічні дослідження, в яких порівнювали статини з плацебо для первинної чи вторинної профілактики серцево-судинних захворювань. Загалом, 14 досліджень первинної профілактики із 46 262 учасниками і 15 досліджень вторинної профілактики із 37 618 учасниками були включені в аналіз [32–34].

У результаті аналізу автори виявили, що більшість побічних ефектів, описаних в інструкції з використання препарату серед хворих під час первинної та вторинної профілактики, були так само часто поширені в групі плацебо, за винятком безсимптомного підвищення ферментів печінки та збільшення кількості випадків ЦД серед популяції первинної профілактики [33].

Під час первинної профілактики терапія статинами збільшувала абсолютний ризик розвитку ЦД на 0,5 %. Водночас спостерігалось зниження ризику смертності на 0,5 %. Під час вторинної профілактики лікування статинами забезпечувало зниження ризику смертності на 1,4 %. В обох випадках – первинної та вторинної профілактики – терапія статинами була пов'язана із безсимптомним, 0,4 % абсолютним підвищенням активності печінкових ферментів, яке визначали відніманням із спостережуваного в групі статинів ризику частоти цього показника в групі плацебо.

Під час розрахунку частоти симптомів, які не були пов'язані із застосуванням статинів, дослідники визначили, що 80 % випадків повторного ЦД не були пов'язані з лікуванням статинами. Автори зазначили, що хоча один із п'яти випадків уперше виявленого ЦД приписують дії препарату, нині відсутні клінічні дослідження, де використання статинів у хворих із ЦД може зашкодити. Насправді статини в цій популяції пацієнтів завжди призначали для порятунку їхнього життя. Тобто кожному пацієнту, якому з метою первинної профілактики несприятливих серцево-судинних подій призначено терапію статинами і в якого внаслідок цього розвинувся ЦД, ми все одно рятуємо життя – запобігаємо двом серцевим нападам (гострий інфаркт міокарда) і «половині» інсульту.

Зважаючи на те, що статини можуть збільшувати шанс розвитку ЦД у пацієнтів високого ризику, це, на думку Preiss D., Seshasai S. R., Welsh P. та ін. (2011), не повинно зупиняти лікарів-практиків перед

---

використанням цих препаратів, оскільки такий невеликий ризик ні вельоється істотним зменшенням серцево-судинних подій [34].

Огляд 76 досліджень із загальною кількістю 170 255 учасників показав на 9 % підвищений ризик розвитку ЦД у пацієнтів, які приймали статини, порівняно з групою плацебо [35].

Інший метааналіз п'яти випробувань великих доз порівняно з низькими дозами статинів, що включив загалом 32 753 учасники, показав 12 % підвищення ризику розвитку ЦД протягом 2–5 років спостереження [36]. Зважаючи на результати двох метааналізів, Busko M. (2014) вважає, що приймання статинів призводить до розвитку одного випадку ЦД на 255 пацієнтів протягом 4 років (0,4 %), тобто підвищує ризик на 1 % за десятиліття. Це дуже низький рівень ризику [37]. Щодо порівняння високодозової статинотерапії з низькодозовою, то це становить два випадки розвитку ЦД на 1000 пацієнто-років (0,2 % на рік, 2 % протягом 10 років) [32]. Це теж дуже низький ризик порівняно із серцево-судинними подіями.

Механізм розвитку ЦД під час лікування статинами досі залишається не з'ясованим. Він, імовірно, багатофакторний і варіює від однієї популяції до іншої [34, 36, 38, 39].

Аналіз ризику розвитку ЦД і зменшення серцево-судинних подій унаслідок тривалого приймання статинів слід розглянути на прикладах двох великих досліджень великих доз проти низьких/середніх доз статинів – IDEAL і TNT.

Поєднання цих двох досліджень створило дослідницьку базу із загальною кількістю 15 056 пацієнтів (після того як пацієнти з ЦД були виключені), які було розділено на дві групи: пацієнти з низьким ризиком розвитку ЦД (8825 пацієнтів з фактором ризику від 0 до 1) і ті, які мали вищий ризик ЦД (6231 пацієнт з кількістю факторів ризику від 3 до 58) [38].

Дивно, але результати не показали відмінності в частоті розвитку нових випадків ЦД при використанні великих доз проти низьких/середніх доз статинів (таблиця 6). У хворих з високим ступенем ризику розвитку ЦД відзначали збільшення на 24 % нових випадків захворювання при використанні статинів у великих дозах (таблиця 7). Проте кількість серцево-судинних подій була значно знижена під впливом статинів у великих дозах в обох групах ризику.

Досліджуючи питання про ступінь клінічної переваги призначення статинів порівняно з їх побічними діями, не важко зрозуміти, що нові випадки ЦД неможливо порівняти з розвитком небезпечних серцево-судинних подій, таких як серцево-судинна смерть, гострий інфаркт міокарда чи інсульт.

На науковій сесії Американської діабетичної асоціації 2014 року Busko M. навів дані національної програми медичного страхування Тайваню, яка охоплює 99,5 % населення [37]. Він вивчав частоту

розвитку нових випадків ЦД відповідно до використання статинів у пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози, які не приймали гіпоглікемічні препарати. Аналіз охопив вибірку з 3069 узгоджених за віком, статтю, ліпідними факторами пар пацієнтів, в якій один приймав статини, а інший – ні.

Результати показали більшу частоту розвитку ЦД у пацієнтів, які приймали статини, що все ж нівелювалося значним достовірним зниженням смертності від усіх причин/загострень серцево-судинних захворювань (усі госпіталізації та виклики швидкої медичної допомоги) (таблиця 8).

**Таблиця 6. Частота нових випадків ЦД і серцево-судинних подій під впливом різних доз статинів у хворих низького ризику розвитку ЦД**

Клінічний результат	Групи з різними дозами статинів		Відношення ризиків (95 % ДІ)	p
	Аторвастатин 80 мг (%)	Аторвастатин 10 мг / симвастатин 20–40 мг (%)		
Нові випадки ЦД	3,2	3,3	0,97 (0,77–1,22)	0,773
Серцево-судинні події	8,5	9,8	0,87 (0,76–0,99)	0,042

Примітка. ДІ – довірчий інтервал.

**Таблиця 7. Частота нових випадків ЦД і серцево-судинних подій під впливом різних доз статинів у хворих високого ризику розвитку ЦД**

Клінічний результат	Групи з різними дозами статинів		Відношення ризиків (95 % ДІ)	p
	Аторвастатин 80 мг (%)	Аторвастатин 10 мг / симвастатин 20–40 мг (%)		
Нові випадки ЦД	14,3	11,9	1,24 (1,08–1,42)	0,003
Серцево-судинні події	10,1	12,0	0,82 (0,71–0,96)	0,011

**Таблиця 8. Частота нових випадків ЦД порівняно зі смертністю від усіх причин/загострень серцево-судинних захворювань, що вимагають госпіталізації чи приїзду швидкої медичної допомоги, під впливом статинів у пацієнтів із порушенням толерантності до глюкози**

Клінічний результат	Пари пацієнтів (n = 3069)	
	Отримували статини (%)	Без статинів (%)
Нові випадки ЦД	8,5	7,1
Усі випадки смертності	1,4	2,4
Загострення серцево-судинних захворювань, що вимагають госпіталізації чи приїзду швидкої медичної допомоги	53	60

---

Sang A., Ho I., Park K. та колеги (2016) використовували дані електронних медичних записів, щоб проаналізувати появу нових випадків ЦД у 3099 пацієнтів, які приймали статини, та у 9300 пацієнтів, які їх не отримували [39]. За даними результатів, при медіані спостереження близько 2 років захворюваність на ЦД становила 2,75 % серед населення в цілому, але була вищою в групі статинотерапії (4,8 %) порівняно з групою контролю (2,1 %). Після коригування численних факторів підвищення ризику розвитку ЦД залишалось статистично значущим. Крім того, у дослідженні було встановлено, що незалежними предикторами розвитку ЦД також були літній вік, вживання бета-блокаторів і діуретиків.

Широко відомо, що деякі серцево-судинні засоби так само можуть сприяти розвитку ЦД. Зокрема результати багатofакторного аналізу показали, що старечій вік, використання бета-блокаторів і діуретиків є потенційними незалежними прогностичними факторами нових випадків ЦД. Відповідно, лікаря-практика цікавить, який ефект слід очікувати при призначенні статинів з бета-адреноблокаторами або діуретиками, особливо в осіб літнього та старечого віку. Під час аналізу дослідження Navigator (2010) виявилось, що статини й діуретики пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ЦД, а бета-блокатори показали межовий ефект [40].

У поточному аналізі 9518 початково нелікованих пацієнтів із щонайменше одним серцево-судинним фактором ризику, представленому доктором Lan Shen (Duke University, Durham, NC), частота розвитку вперше виявленого ЦД у групах вживання бета-блокаторів, діуретиків або статинів була розрахована в регресійній моделі Кокса з поправкою на додаткові фактори, які змінюються з плином часу (таблиця 9) [41].

Для порівняння: дослідження показує, що не було виявлено підвищеного ризику розвитку ЦД з блокаторами кальцієвих каналів.

Ронда Купер-Дехофф (Університет фармацевтичних і медичних коледжів Флориди, м. Гейнсвіль, США) представила аналіз дослідження Ініціативи з охорони здоров'я жінок (Women's Health Initiative, WHI), який показав значну тенденцію до підвищення ризику розвитку вперше виявленого ЦД на тлі приймання антидепресантів, тіазидних діуретиків і бета-блокаторів, а також статинів [41]. Ризик ЦД значно зростає з кожним класом цих препаратів, які застосовують у комбінації (таблиця 10).

Поточний аналіз охопив дані про 139 554 жінки в постменопаузі без ЦД на початку дослідження, за якими спостерігали протягом 11 років, щорічно робили запит про нову діагностику ЦД або застосування ліків від ЦД.

З точки зору індивідуальних ризиків препаратів різного класу статини показали найвищий ризик з відношенням ризиків близько 1,5. Антидепресанти, тіазиди і бета-блокатори були пов'язані з меншим ризиком – відношення ризиків близько 1,2.

**Таблиця 9. Відносний ризик розвитку ЦД у хворих помірного серцево-судинного ризику під впливом відповідної групи вживаних препаратів**

Тип лікування	Відносний ризик (95 % ДІ)
Діуретики	1,35 (1,12–1,61)
Статини	1,30 (1,09–1,55)
Бета-блокатори	1,19 (0,97–1,46)

**Таблиця 10. Ризик розвитку ЦД зі збільшенням кількості класів препаратів, які використовуються**

Кількість класів препаратів, (n)	Нові випадки ЦД (%)	Відношення ризиків (95 % ДІ)
0 (n = 108 096)	7,5	1
1 (n = 26 255)	11	1,13 (1,07–1,20)
2 (n = 4768)	14	1,31 (1,15–1,48)
3–4 (n = 435)	16	1,80 (1,18–2,75)

Сучасна доказова медицина свідчить на користь широкого використання статинів.

Дослідження за програмою GALAXY були присвячені вивченню гіполіпідемічної ефективності розувастатину та його впливу на маркери запалення (STELLAR, MERCURY I, II; ORBITAL, DISCOVERIS, COMETS, PLUTO, POLARIS, SOLAR, EXPLORER та ін.), гальмування і регрес атеросклерозу (ORION, METEOR, ASTEROID, SATURN), а також на серцево-судинну захворюваність і смертність (Aurora, CORONA, JUPITER, LUNAR). Як у порівняльних, так і в плацебо-контрольованих дослідженнях ретельно аналізували показники безпеки й переносимості препарату [38, 39].

У 6-тижневому відкритому дослідженні STELLAR проводили порівняння гіполіпідемічної ефективності розувастатину, аторвастатину, симвастатину і правастатину. Результати показали, що розувастатин є найефективнішим серед статинів у зниженні ХС ЛПНЩ: при вживанні 10–40 мг розувастатину ХС ЛПНЩ знижувався на 45–55 %, аторвастатину (10–80 мг) – на 37–51 %, симвастатину (10–80 мг) – на 28–46 %, правастатину (10–40 мг) – на 20–30 % [34].

Метою дослідження MERCURY I було оцінювання ефекту досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів високого ризику при переході від стандартних доз аторвастатину, симвастатину і правастатину до низьких доз розувастатину [30]. Було показано, що перевер-



---

дення на розувастатин у дозі 10 мг дозволив пацієнтам значно швидше і краще досягти цільових рівнів загального ХС і ХС ЛПНЩ:

- у 86 % пацієнтів досягалися цільові рівні порівняно з 80 % пацієнтів, які продовжували приймати аторвастатин у дозі 20 мг;

- у 86 % пацієнтів досягалися цільові рівні порівняно з 72 % пацієнтів, які продовжували приймати симвастатин у дозі 20 мг;

- у 88 % пацієнтів досягалися цільові рівні порівняно з 66 % пацієнтів, які продовжували приймати правастатин у дозі 40 мг.

Значна перевага розувастатину в досягненні цільового рівня ХС ЛПНЩ порівняно з аторвастатином у пацієнтів високого серцево-судинного ризику доведена і в дослідженні SOLAR, яке проводилося в 145 центрах США: 76 % пацієнтів, які приймали розувастатин, досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ порівняно з 58 % і 53 % пацієнтів, які отримували аторвастатин і симвастатин. Побічні ефекти спостерігалися з однаковою частотою в усіх групах, і тільки 3 % усіх пацієнтів припинили лікування через побічні явища [25].

Таким чином, за результатами порівняльних досліджень (STELLAR, MERCURY I, SOLAR) можна дійти висновку, що розувастатин у невеликих і середніх дозах (10–20 мг) перевершував інші статини, які призначали у вищих дозах (аторвастатин, симвастатин, правастатин), за гіполіпідемічною активністю і можливістю досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ у більш ранні терміни. При цьому безпека і переносимість розувастатину була аналогічною з іншими статинами [3, 9]. Крім того, розувастатин знижував рівень тригліцеридів та істотно підвищував рівень ХС ЛПВЩ (на 9–11 %) [16].

Регрес атеросклеротичного процесу в коронарних артеріях був доведений у порівняльному дослідженні REVERSAL з використанням великих доз аторвастатину (80 мг) у 2004 р. [17].

Відповідно до програми GALAXY, вивченню впливу розувастатину на атеросклероз у коронарних і сонних артеріях присвячено 4 спеціально спланованих дослідження (ORION, METEOR, ASTEROID, SATURN).

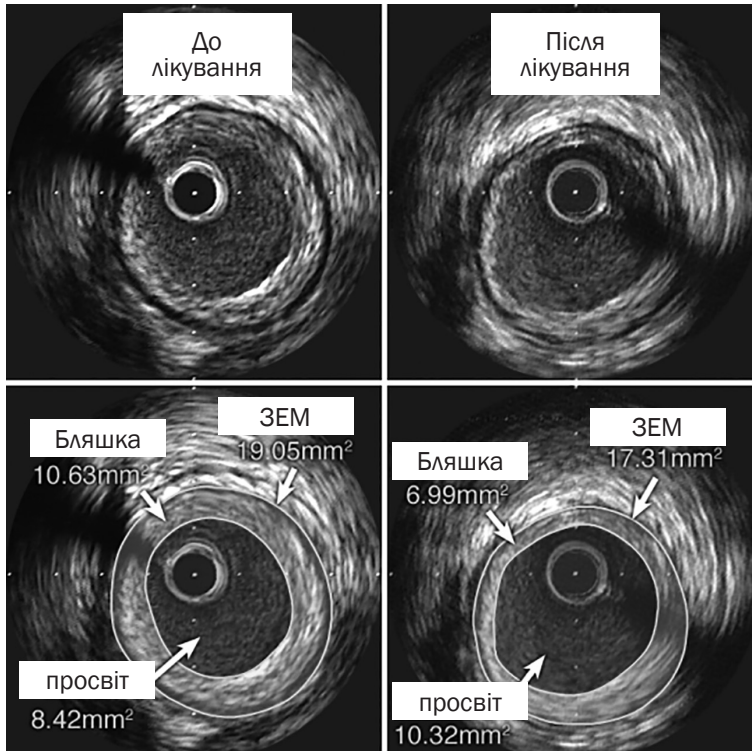
Мета дослідження ASTEROID полягала в тому, щоб відповісти на питання: чи може агресивна терапія статинами (розувастатином 40 мг), яка супроводжується значним зниженням рівня ХС ЛПНЩ і підвищенням рівня ХС ЛПВЩ, призвести до зворотного розвитку (регресу) коронарного атеросклерозу.

Дослідження проводили впродовж двох років у 57 клінічних центрах США, Канади та Західної Європи за участю 507 хворих з атеросклерозом коронарних артерій. Лікування розувастатином у дозі 40 мг сприяло значному зниженню ХС ЛПНЩ (на 53 %) і суттєвому підвищенню ХС ЛПВЩ (на 15 %). Вплив на коронарний атеросклероз оцінювали за методом внутрішньосудинного УЗД.

Аналіз, проведений у 349 пацієнтів, показав зменшення загального обсягу атеросклеротичної бляшки на 6,8 %. Відносний обсяг

атеросклеротичної бляшки зменшився у 64 % пацієнтів, а у 78 % пацієнтів зменшився абсолютний об'єм атеросклеротичної бляшки в найбільш ураженому сегменті коронарної артерії на 9,1 %.

Дані, отримані в дослідженні ASTEROID, свідчать, що в разі призначення інтенсивного режиму застосування розувастатину можна не тільки сповільнити прогресування атеросклерозу коронарних артерій, а й у деяких випадках навіть домогтися його зворотного розвитку (рисунок 2) [17].



**Рисунок 2. Приклад регресу атеросклеротичної бляшки в пацієнта в дослідженні ASTEROID, дані внутрішньосудинного УЗД (зображення надане Cleveland Clinic Intravascular Ultrasound Core Laboratory) [26]**

Примітка. ЗЕМ – зовнішня еластична мембрана.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні METEOR визначали, чи може лікування розувастатином зумовити уповільнення прогресування чи регрес атеросклерозу сонних артерій в осіб без ІХС з відносно низьким серцево-судинним ризиком на підставі показника товщини комплексу інтима-медія (ТІМ). У дослідженні брали участь 984 пацієнти, які отримували розу-

---

вастатин 40 мг (n = 702) або плацебо (n = 282) впродовж 24 місяців із вихідним показником ТІМ у межах 1,2–3,5 мм. У результаті було виявлено, що в групі розувастатину ХС ЛПНЩ знизився на 48,8 %, а ХС ЛПВЩ підвищився на 8 %.

Зменшення ТІМ у сонних артеріях у групі лікування становило 0,0014 мм за рік, у той час як у групі плацебо зазначалося щорічне підвищення ТІМ на 0,0131 мм/рік (p < 0,001). У цілому терапія розувастатином порівняно з плацебо протягом 2 років значно зменшила ступінь прогресування атеросклерозу. Випадків міопатії, рабдоміолізу, печінкової або ниркової недостатності не було зареєстровано в жодній групі. Підвищення активності сироваткової АЛТ було порівняне в обох групах і відзначалося лише в 0,6 % випадків [19, 23].

Вплив розувастатину на каротидний атеросклероз вивчали в рандомізованому подвійному сліпому дослідженні ORION, в якому застосували неінвазивну візуалізацію бляшок за допомогою магнітно-резонансної томографії. Особливість цього дослідження полягала в тому, що пацієнти були розділені на дві групи: пацієнти першої групи приймали розувастатин у малій дозі – 5 мг, другої – у великій (40–80 мг). Основне значення цього дослідження полягає в тому, що лікування навіть невеликими дозами розувастатину супроводжувалося зменшенням багатого на ліпідні ядра бляшки без істотної зміни їх кількості [25].

Ці клінічні дослідження (ORION, METEOR, ASTEROID) показали, що тривале лікування розувастатином супроводжується зворотним розвитком атеросклерозу як в осіб з ІХС (ASTEROID), так і в осіб з початковими проявами атеросклерозу без ІХС (METEOR) і стабілізацією атеросклеротичних бляшок навіть з використанням низьких доз розувастатину (ORION).

У проспективному рандомізованому подвійному сліпому мультицентровому дослідженні SATURN оцінювали вплив двох режимів інтенсивної гіполіпідемічної терапії (великі дози розувастатину та аторвастатину) на прогресування коронарного атеросклерозу [30]. У дослідженні взяли участь 1039 хворих з верифікованою ІХС. Хворі були рандомізовані у дві групи: в одній групі проводили лікування розувастатином (40 мг), у другій – аторвастатином (80 мг). Після 104 тижнів лікування в групі розувастатину було більш значне зниження ХС ЛПНЩ, ніж у групі аторвастатину (1,62 проти 1,82 ммоль/л), і більш значне підвищення рівня ХС ЛПВЩ (1,30 проти 1,26 ммоль/л). Як первинну кінцеву точку оцінювали обсяг атероми у відсотках, який знизився в разі застосування аторвастатину на 0,99 %, а в разі застосування розувастатину – на 1,22 %.

Хоча об'єм атероми в групі розувастатину зменшився більше, ніж у групі аторвастатину, різниця між групами не досягла статистичної значущості. Однак під час аналізу зміни загального об'єму атероми порівняно з вихідною було виявлено достовірну перевагу розувастатину пе-

ред аторвастатином: загальний нормалізаційний обсяг атероми був сприятливішим у групі розувастатину ( $-6,39 \text{ мм}^3$ ) порівняно з групою аторвастатину ( $-4,42 \text{ мм}^3$ ). Обидва препарати індукували регрес атероми в більшості хворих: 68,5 % – у групі розувастатину та 63,2 % – у групі аторвастатину. Обидва препарати мали сприятливий профіль безпеки, низьку частоту лабораторних і клінічних (міопатія) відхилень [25].

Можливість застосування розувастатину у хворих з хронічною серцевою недостатністю вивчали під час довгострокового рандомізованого плацебо-контрольованого клінічного дослідження CORONA. У дослідження було включено понад 5000 пацієнтів літнього віку (середній вік – 73 роки) з тяжкою серцевою недостатністю ішемічного генезу, які отримували розувастатин у добовій дозі 10 мг або плацебо. Дослідження тривало трохи менше 3 років. У разі відсутності значущих відмінностей у порівнюваних групах у рівні смертності достовірно знижувалася кількість атеросклеротичних подій. На думку авторів дослідження CORONA, заслуговує на особливу увагу хороша толерантність і безпека тривалого вживання 10 мг розувастатину у хворих літнього віку з хронічною серцевою недостатністю III–IV функціонального класу (ФК) згідно з NYHA [33, 41].

Дослідження UPITER було першим клінічним дослідженням, згідно з даними якого терапія статинами (розувастатин у дозі 20 мг) може мати ранній сприятливий клінічний ефект в осіб без встановленого серцево-судинного захворювання, що мали нормальний або низький рівень ХС ЛПНЩ ( $< 3,4 \text{ ммоль/л}$ ), але високий рівень С-реактивного протеїну. Передумовою для проведення цього дослідження стали дані про те, що близько половини всіх серцево-судинних ускладнень розвиваються в практично здорових осіб з нормальним або зниженим рівнем ХС ЛПНЩ. Раніше було встановлено, що С-реактивний протеїн – це маркер серцево-судинної патології в осіб з нормальним або низьким рівнем ХС ЛПНЩ. Показник визнаний маркером запалення і асоціюється з підвищеним ризиком розвитку атеросклерозу [42].

Дослідження UPITER показало, що розувастатин порівняно з плацебо знижував відносний ризик виникнення інфаркту міокарда на 54 %, інсульту – на 48 %, потреби в реваскуляризації – на 46 % і на 20 % – смертність від усіх причин [25, 42].

Короткий аналіз досліджень програми GALAXY дає підставу дійти висновку про те, що розувастатин має властивість найбільш потужного і швидкого ліпідознижувального засобу, що дозволяє досягати цільових рівнів ХС ЛПНЩ у пацієнтів високого ( $< 2,5 \text{ ммоль/л}$ ) і дуже високого ( $< 1,8 \text{ ммоль/л}$ ) серцево-судинного ризику в менших дозах (10 мг і 20 мг), ніж іншими статинами, і з меншою кількістю побічних ефектів.

Дуже важливою є та обставина, що при інтенсивному лікуванні розувастатином на тлі істотного зниження ХС ЛПНЩ і підвищення ХС ЛПВЩ

відбуваються гальмування і регрес атеросклеротичного процесу (рисунок 2). Дослідження первинної профілактики в пацієнтів без підвищених рівнів ХС ЛПНЩ, але з підвищеним рівнем С-реактивного протеїну продемонструвало ефективність розувастатину в зниженні клінічних проявів атеросклерозу (інфаркт міокарда, інсульт, смерть) [17, 30, 44].

Усі статини (симвастатин, пітавастатин, аторвастатин, розувастатин), що застосовуються в Україні за звичайного режиму використання (низькі й середні дози), мають схожий профіль безпеки, добре переносяться, з мінімальною кількістю побічних ефектів [8, 10].

Триразове безсимптомне підвищення ферментів печінки відзначається вкрай рідко (менше 1 %). Це підвищення найчастіше транзиторне і не пов'язане зі зниженням ХС ЛПНЩ [22, 23]. На думку Finegold J. A., Manisty C. H., Goldacre B. і співавт. (2014), печінкова недостатність на тлі лікування статинами є вкрай рідкісним ускладненням і спостерігається в одного пацієнта з мільйона. З такою самою частотою печінкова недостатність трапляється в пацієнтів, які не приймали статини, тобто частота порівнянна з плацебо.

Багато фахівців вважають, що при нормальному вихідному рівні трансаміназ немає потреби в моніторингу ферментів печінки. Він необхідний у разі застосування великих доз статинів і/або поетапному підвищенні їх дози під час «лікування до мети». Можливе використання додаткових препаратів для захисту печінки. Зокрема використання дезоксиурсохолевої кислоти у хворих з інфарктом міокарда та супутнім неалкогольним стеатогепатитом під час тривалого лікування великими дозами аторвастатину здатне знижувати рівні трансаміназ та гаммаглутамінтрансферази [43].

Частота появи міалгії при застосуванні статинів без біохімічних зрушень також порівнянна з плацебо (1,5–3 %). За результатами 21 рандомізованого дослідження зі статинами частота розвитку міопатії мала місце у 5, а рабдоміоліз – у 1,6 випадку на 10 тис. хворих [23, 42].

Щодо безпеки розувастатину, то слід підкреслити: результати програми GALAXY включали 27 досліджень за участю 170 тис. пацієнтів із ретельним аналізом параметрів переносимості й безпеки, дозволили повністю закрити дискусію про безпеку розувастатину щодо печінки, нирок, міопатій та ризику рабдоміолізу [21].

Особливо цьому сприяли дані трьох масштабних досліджень розувастатину з жорсткими кінцевими точками (AURORA, CORONA, JUPITER), в яких спостерігали протягом 2–5 років за більш ніж 20 тис. пацієнтів. Переносимість і безпека розувастатину в усьому діапазоні застосовуваних доз (5–40 мг) були хорошими і порівнянними з такими інших статинів [22]. Окрім цього, низька ліпофільність розувастатину та практично відсутність метаболізму системою цитохрому P450 (таблиця 4), через яку метаболізуються більшість інших лікарських речовин, у тому числі й інші статини, зумовлюють низький ризик лікарських взаємодій при ліку-

ванні розувастатином [23, 27]. Загалом вибір препарату проводили за загальноновизначеними правилами.

Алгоритм призначення гіполіпідемічної терапії:

- визначити серцево-судинний ризик пацієнта;
- обговорити з пацієнтом особливості профілактики серцево-судинних захворювань;
- визначити цільовий рівень ХС ЛПНЩ залежно від ступеня ризику;
- розрахувати необхідний відсоток зниження ХС ЛПНЩ;
- вибрати статин;
- титрувати дозу статину до максимально переносимої.

Інтенсивну гіполіпідемічну терапію призначають без розрахунку сумарного ризику за шкалою SCORE у пацієнтів зі встановленим серцево-судинним захворюванням у пацієнтів з ЦД 1-го або 2-го типу, з високими показниками АТ (понад 180/110 мм рт. ст.), із рівнем загального ХС понад 8,0 ммоль/л [15, 20, 25].

Перед призначенням того чи іншого статину потрібно оцінити ризик розвитку небезпечних серцево-судинних подій і необхідний відсоток зниження загального ХС і ХС ЛПНЩ (таблиця 11).

**Таблиця 11**  
**Розрахунок необхідного зниження холестерину ЛПНЩ залежно від вихідного рівня**

Вихідний рівень ХС ЛПНЩ серцево-судинного ризику	Відсоток зниження для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ		
	Цільовий рівень ХС ЛПНЩ залежно від групи		
ммоль/л	< 1,8 ммоль/л	< 2,5 ммоль/л	< 3,0 ммоль/л
Більше 6,2	Більше 70	Більше 60	Більше 55
5,5–6,2	65–70	50–60	40–55
4,4–5,2	60–65	40–50	30–45
3,9–4,4	55–60	35–40	25–30
3,4–3,9	45–55	25–35	10–25
2,9–3,4	35–45	10–25	Менше 10
2,3–3,4	22–35	Менше 10	
1,8–2,3	Менше 22		

Безсумнівно, слід дотримуватися принципу: чим вище ризик серцево-судинних ускладнень, тим агресивнішою повинна бути терапія. І хоча вихідний рівень ліпідів не завжди є визначальним фактором в оцінюванні ризику серцево-судинних подій, урахування вихідної ліпідограми може сприяти правильному вибору препарату [15, 20, 25].

Так, аторвастатин у дозі 10–20 мг на добу, даючи більш м'який ефект у зниженні загального ХС і ХС ЛПНЩ, може бути призначений при нормальному або помірно підвищеному вихідному рівні ХС

ЛПНЩ і/або загального ХС. При цьому слід пам'ятати, що аторвастатин у малих дозах трохи більше підвищує ХС ЛПВЩ, ніж у великих.

Аторвастатин у дозі 40 мг, з огляду на його потужніший ефект у зниженні загального ХС, ХС ЛПНЩ і тригліцеридів, можна призначати ширшому колу пацієнтів, окрім того, ця доза препарату також має більшу доказову базу при гострому коронарному синдромі й ЦД.

Зважаючи на складність, витратність, побічні ефекти і, отже, потребу в моніторингу, проблема великих доз статинів, необхідних для інтенсивного лікування пацієнтів з дуже високим і високим ризиком, може бути вирішена призначенням розувастатину, що дає більш сильний і швидкий ліпідознижувальний ефект (таблиця 12).

**Таблиця 12**  
**Порівняльна ефективність зниження рівня ХС ЛПНЩ різними статинами (<http://WWW.fda.gov/DrugsSafety/ucm256581>)**

Зниження ЛПНЩ (%)	Статини (мг на день)				
	Пітавастатин	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин	Ловастатин
30	1	-	-	10	20
38	2	-	10	20	40-80
41	4	5	20	40	80
47	-	10	40	80 (не використовується)	-
55	-	20	80	-	-
63	-	40	-	-	-

У дослідженнях із розувастатином переконливо показано позитивний вплив статинів на процес гальмування атеросклерозу.

Рекомендована початкова доза розувастатину становить 10 мг або 20 мг 1 раз на добу як для пацієнтів, що вперше приймають статини, так і для пацієнтів, які перейшли з приймання іншого статину. Коригувати дози при переході на наступний рівень доз можна через 4 тижні. Максимальна доза розувастатину – 40 мг. Приймають розувастатин у будь-який час доби незалежно від споживання їжі.

У разі застосування статинів у первинній профілактиці ризик розвитку статин-зумовленого діабету цілком реальний, але тільки один з п'яти випадків вперше виявленого ЦД у хворих, які приймають статини, викликаний препаратом [45]. Водночас ризик розвитку ЦД при

вторинній профілактиці статинами компенсується зниженням серцево-судинної смертності.

Нижче наведено 10 пунктів рекомендацій EAS/ESC 2016 року з лікування дисліпідемії, яких повинні дотримуватися лікарі-практики [25]:

1. Загальне оцінювання ризику здійснюють за допомогою шкали SCORE та рекомендують для дорослих пацієнтів віком понад 40 років з відсутністю симптомів, без ознак хронічного серцево-судинного захворювання, ЦД, хронічної хвороби нирок або сімейної гіперхолестеринемії.

2. Високий і дуже високий серцево-судинний ризик слід визначати на підставі задокументованих серцево-судинних захворювань, ЦД, помірної або тяжкої хронічної хвороби нирок, дуже високих індивідуальних чинників ризику, сімейної гіперхолестеринемії або високого ризику за SCORE.

3. Рівень ЛПНЩ є основним показником ліпідного скринінгу й повинен використовуватися для обчислення серцево-судинного ризику. Рівень ЛПВЩ є незалежним чинником ризику і включень в електронну шкалу SCORE і HeartScore.

4. Рівень ЛПНЩ рекомендований як первинна мішень гіполіпідемічної терапії.

5. Для пацієнтів з дуже високим серцево-судинним ризиком цільний рівень ЛПНЩ становить менше 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) або зниження рівня ЛПНЩ не менше ніж на 50 %, якщо вихідний рівень був від 1,8 до 3,5 ммоль/л (70–135 мг/дл).

6. Для пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком метою терапії має бути рівень ЛПНЩ менше 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) або зниження рівня ЛПНЩ не менше ніж на 50 %, якщо вихідний рівень становив від 2,6 до 5,1 ммоль/л (100–200 мг/дл).

7. Статини являють собою препарати першої лінії в лікуванні дисліпідемії, їх слід призначати в найвищій дозі, яку може переносити пацієнт, що дозволяє домогтися цільного рівня ЛПНЩ.

8. Сімейна гіперхолестеринемія має бути запідозрена в разі розвитку хронічної серцевої недостатності в чоловіків віком до 55 років і жінок віком до 60 років, в осіб з раннім розвитком серцево-судинних захворювань, які мають сухожилкові ксантоми, дорослих з підвищенням рівня ЛПНЩ вище 5 ммоль/л (190 мг/дл), дітей з рівнем ЛПНЩ вище 4 ммоль/л (150 мг/дл).

9. Терапія статинами рекомендована як літнім пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями, так і молодшим особам.

10. Статини великих доз слід призначати якомога раніше після госпіталізації з гострим коронарним синдромом усім пацієнтам, які не мають до них протипоказань або непереносимості, незалежно від рівня ЛПНЩ (джерело: «Ten Commandments» from the 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias Eur Heart J 2016;37:2966).



---

Нині проблема доступності і, як наслідок, розширення можливості впровадження в клінічну практику статинів у багатьох країнах Європи і США вирішується за допомогою якісних генериків [46]. До цієї групи препаратів, добре перевірених як в зарубіжних, так і у вітчизняних дослідженнях, насамперед належать «Аторвакор®» (аторвастатин) і «Евойд» (розувастатин) компанії «Фармак» (Україна), що зареєстровані й широко застосовуються в багатьох країнах світу. Бездоганний авторитет компанії, що базується на більш ніж 15-річному досвіді виробництва високоякісних статинів, власний метод синтезу активної речовини й коректно проведене дослідження біоеквівалентності гарантують їх ефективність і безпечність у разі тривалого приймання.

**Batushkin V. V.**, Doctor of Medical Science, Professor, Head of Department, Head of the Cardiology Department for Patients with Myocardial Infarction with a Cardiac Recovery Unit  
Internal and Professional Health Department  
Kyiv Medical University of UAFM, Kyiv, Ukraine  
Kyiv City Clinical Hospital no. 5, Kyiv, Ukraine

## **Efficacy and safety of statins. Medication choice specifics**

**SUMMARY.** Primary and secondary prevention of atherosclerosis clinical patterns includes total cardiovascular risk correction, which is mainly determined by lifestyle specialities, tobacco usage, dyslipidaemia, arterial hypertension, abdominal obesity and insulin resistance. In real life, these factors are usually combined. In the article, a clinical case of dyslipidaemia patient observation and treatment in different stages was described. The farther data analysis on statins side effects and possibilities of their elimination in patients with high cardiovascular risk was observed. Non-statin therapy of dyslipidaemia in patients with correcting cardiovascular risk was estimated and possibilities of various statin titration schemes in patients with extremely high cardiovascular risk were evaluated.

**KEYWORDS:** primary and secondary prevention of atherosclerosis, statins, medication choice, medication side effects and intolerance.

### **СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

#### **REFERENCES**

1. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;316:2008–24. DOI: 10.1001/jama.2015.15629.
2. Rich MW. Cost-effectiveness of statins in older adults: Further evidence that less is more. *Ann Intern Med*. 2015;162:590–1. DOI: 10.7326/M15-0535.
3. Naderi S, Bestwick J, Wald D. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: Meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*. 2012;125:882–7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.12.013.

4. Vrečer M, Turk S, Drinovec J, Mrhar A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2003;41(12):567–77.
5. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015;385:1397–405. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
6. Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, Thekkethala D, Guzman D, Heller D, Goldman L, Bibbins-Domingo K. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. *Ann Intern Med.* 2015;62:533–41. DOI: 10.7326/M14-1430.
7. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009 Jun 30;338:b2376. DOI: 10.1136/bmj.b2376.
8. Tseluiko VI. [Analysis of the 2011 recommendations for primary and secondary prevention and risk reduction in patients with atherosclerotic coronary and other vessels. What's new?]. *Kardiologiya: ot nauki k praktike.* 2012;2(02):68–81. (in Russian).
9. Volkov VI, Isaieva AS. [The Effectiveness of Statin Therapy in Women]. *Liky Ukrainy.* 2015;2:4–9. (in Russian).
10. Kovalenko VM, Kornatskyi VM. [Health problems and medical care and a model of improvement in modern conditions: a guide for cardiologists, rheumatologists, physicians, health organizers and general practitioners]. Kyiv; 2016. (in Ukrainian).
11. Eagle K, Kline-Rogers E, Goodman S, Gurfinkel EP, Avezum A, Flather MD, Granger CB, Erickson S, White K, Steg PG. Adherence to evidence-based therapies after discharge for acute coronary syndromes: An ongoing prospective observational study. *Am J Med.* 2004;117:73–81. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.12.041.
12. Wenger NK, Lewis SJ, Welty FK, Herrington DM, Bittner V. Beneficial effects of aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering in women with stable coronary heart disease in the Treating to New Targets (TNT) study. *Heart.* 2008;94(4):434–9. DOI: 10.1136/hrt.2007.122325.
13. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care.* 2005;28:1151–7.
14. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016 Jan 26;133(4):e38–360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.
15. Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, Mark PB, Fellström B, Jardine AG, Wanner C, Holdaas H, Fulcher J, Haynes R, Landray MJ, Keech A, Simes J, Collins R, Baigent C. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based

---

regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:829–39. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30156-5.

16. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;(1): CD004816. DOI: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.

17. Mosca L. Sex, statins, and statistics. *Lancet.* 2015;385:1368–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62005-5.

18. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:1149–58. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0.

19. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, Garcia FA, Gillman MW, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, LeFevre ML, Mangione CM, Phillips WR, Owens DK, Phipps MG, Pignone MP. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2016;316:1997–2007.

20. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129:2889–934. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.002.

21. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380:581–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5.

22. Gornyakova NB, Susekov AV, Zubarev MU, Balakhonova TV, Luginova ZG, Pogorelova OA. [Prolonged experience intensive lipid-lowering therapy in patients with coronary artery disease and atherosclerosis in the carotid arteries. Clinical case]. *Kardiologiya: ot nauki k praktike.* 2013;1–2(04):117–24. (in Russian).

23. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prevent Cardiol.* 2014;21(4):464–74. DOI: 10.1177/2047487314525531.

24. Order of Ministry of Health of Ukraine on 24 May 2012 no. 384. [On Approval and Implementation of Medical-Technological Documents on Standardization of Medical Assistance in Arterial Hypertension]. *Apteka.* 2012;10:4–12. (in Ukrainian).

25. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 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). *Atherosclerosis.* 2016;253:281–344. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018.

26. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, Huang J, Brennan DM, Hazen SL, Cho L. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J.* 2013;166:597–603. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.06.004.
27. Zhang H, Plutsky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, Turchin A. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;158:526–34. DOI: 10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004.
28. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296–305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031.
29. Al-Kindi SG, DeCicco A, Longenecker CT, Dalton J, Simon DI, Zidar DA. Rate of statin prescription in younger patients with severe dyslipidemia. *JAMA Cardiol.* 2017;2:451–2. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.5162.
30. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;316:1289–97. DOI: 10.1001/jama.2016.13985.
31. Susekov AV, Luginova ZG. [Actual questions and answers on clinical lipidology or practical physicians]. *Kardiologiya: ot nauki k praktike.* 2014;5(12):86–98. (in Russian).
32. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2011;305:2556–64. DOI: 10.1001/jama.2011.860.
33. Wang S, Cai R, Yuan Y, Varghese Z, Moorhead J, Ruan XZ. Association between reductions in low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:39982. DOI: 10.1038/srep39982.
34. Greenland P, Bonow RO. Interpretation and use of another statin guideline. *JAMA.* 2016;316:1977–9. DOI: 10.1001/jama.2016.15087.
35. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM.* 2011;104:109–24. DOI: 10.1093/qjmed/hcq165.
36. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioni R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: A collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6. PubMed PMID: 20167359.
37. Busko M. Statins Not Cost-Effective for Many Newly Eligible Patients [abstract]. *Medscape.* 2014. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/826775>.
38. JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart.* 2014;100:ii1–ii67. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305693.
39. Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, Brock DW, Feeny D, Krahn M, Kuntz KM, Meltzer DO, Owens DK, Prosser LA, Salomon JA, Sculpher MJ, Trikalinos TA, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: second panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA.* 2016;316:1093–103.

- 
40. Salami JA, Warraich H, Valero-Elizondo J, Spatz ES, Desai NR, Rana JS, Virani SS, Blankstein R, Khera A, Blaha MJ, Blumenthal RS, Lloyd-Jones D, Nasir K. National trends in statin use and expenditures in the US adult population from 2002 to 2013: insights from the Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA Cardiol.* 2017;2:56–65. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.4700.
41. Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, Thekkethala D, Guzman D, Heller D, Goldman L, Bibbins-Domingo K. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. *Ann Intern Med.* 2015;162:533–41. DOI: 10.7326/M14-1430.
42. Ridker P.M. The JUPITER trial results, controversies, and implications for prevention. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2009;2(3):279–85. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.109.868299.
43. Skrypnik I, Dubrovinska T. [Evaluation of Efficiency and Safety of Long-Term Treatment with Atorvastatin of Patients with Heart Attack of Myocardium Diseases in Combination with Non-Alcoholic Steatohepatitis]. *Visnyk problem biologii i medytsyny.* 2003;3(102 Suppl 1):205–10. (in Ukrainian).
44. Pandya A, Sy S, Cho S, Weinstein MC, Gaziano TA. Cost-effectiveness of 10-year risk thresholds for initiation of statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. *JAMA.* 2015;314:142–50. DOI: 10.1001/jama.2015.6822.
45. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, Penko J, Ollendorf DA, Pearson SD, Tice JA, Guzman D, Bibbins-Domingo K. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA.* 2016;316:743–53. DOI: 10.1001/jama.2016.11004.
46. Gagne JJ, Choudhry NK, Kesselheim AS, Polinski JM, Hutchins D, Matlin OS, Brennan TA, Avorn J, Shrank WH. Comparative effectiveness of generic and brand-name statins on patient outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2014;161:400–7. DOI: 10.7326/M13-2942.

Стаття надійшла в реакцію 16.05.2018 р.