УДК: 615.065 DOI : 10.37279/2224-6444-2020-10-1-59-69

ОБЗОР БЕЗОПАСНОСТИ АТОРВАСТАТИНА: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ

Матвеев А. В.[1,2], Крашенинников А. Е.[1], Егорова Е. А.[2], Дормидор А. Г.[3], Ильясова З. Р.[2]

[1]Автономная некоммерческая организация "Национальный научный центр Фармаконадзора", 127051, Малая Сухаревская площадь, д.2, корп.2, Москва, Россия

[2]Кафедра внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

[3]Центр патологии органов кровообращения, 129110, Банный переулок, д.2, стр.2, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Егорова Елена Александровна, к.фарм.н., доцент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: elena212007@rambler.ru

For correspondence: Egorova Elena Alexandrovna, PhD, associate professor of the Department of Internal Medicine No.1 with the course of Clinical Pharmacology, Medical Academy named after. S.I. Georgievsky of Vernadskjy CFU, e-mail: elena212007@rambler.ru.

Information about authors:

Matveev A. V., https://orcid.org/0000 0002 6636 3950
Krasheninnikov A. E., https://orcid.org/0000 0002 7791 6071
Egorova E. A., https://orcid.org/0000 0003 4012 2523
Dormidor A. G., https://orcid.org/0000 0002 3763 2680
Il'jasova Z. R., https://orcid.org/0000-0003-2693-797X

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смерти во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2016 году от ССЗ умерло 17,9 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. Дислипидемия является одним из основных факторов риска возникновения атеросклероза, асимптомной и манифестной ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений мозгового кровообращения, а также внезапной смерти. Результаты многоцентровых клинических исследований (КИ), проведенных в Российской Федерации и за рубежом, убедительно демонстрируют, что одним из принципиальных методов первичной и вторичной профилактики ССЗ, а также снижения риска развития осложнений у пациентов высокого и очень высокого рисков является применение гиполипидемических средств группы ингибиторов ГМК-КоА редуктазы (статинов). В статье представлены результаты ретроспективного анализа баз данных доказательной медицины, затрагивающие вопросы безопасности применения аторвастатина, как одного из наиболее эффективных препаратов группы статинов. Особое внимание уделено изучению механизмов развития инсулинорезистентности, гепатотоксичности и статин-индуцированного поражения мышечной ткани.

Ключевые слова: аторвастатин, статины, нежелательные реакции, безопасность, рабдомиолиз, инсулинорезистентность.

SAFETY REVIEW OF ATORVASTATIN: RECENT WORLD DATA

Matveev A. V.[1,2], Krasheninnikov A. E.[1], Egorova E. A.[2], Dormidor A. G.[3], Il'jasova Z. R.[2]

[1]Autonomous nonprofit organisation "National Pharmacovigilance Research Center", Moscow, Russia
[2]Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadskjy CFU, Simferopol, Russia
[3] Center of Blood Circulation Pathology, Moscow, Russia

SUMMARY

Cardiovascular disease (CVD) is one of the leading causes of death worldwide. According to the World Health Organization, in 2016 about 17.9 million people died from CVD, and this accounted for 31% of all deaths in the world. Dyslipidemia is one of the main risk factors of atherosclerosis, asymptomatic and acute ischemic heart disease (IHD), cerebrovascular accidents, and sudden cardiac death. The results of multicenter clinical trials (RCT) conducted in the Russian Federation and abroad have demonstrated that one of the effective methods of primary and secondary prevention of CVD, as well as reducing the risk of complications in the high and very high-risk patients, is the use of lipid-lowering drugs belonging to HMG-CoA reductase inhibitors (statins). The article presents the results of an analysis of publications describing the safety of Atorvastatin, recognized as one of the most effective drugs in the group. Particular attention is paid to the mechanisms of insulin resistance, hepatotoxicity and statin-induced myopathies.

Key words: atorvastatin, adverse reactions, safety, rhabdomyolysis, insulin resistance.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смерти во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2016 году от ССЗ умерло

17,9 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире [1]. Это в полной мере относится и к Российской Федерации - доля болезней системы кровообращения в общей структуре смертности в Российской Федерации составляет более 56% [2]. В 2015 г. в России более 12 тыс. человеко-лет (в расчете на 100 тыс. человек) было потеряно в результате преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, что в абсолютном выражении составило более 18 млн человеко-лет, или более 40% всех потерь от преждевременных смертей [3].

Снижение риска развития таких заболеваний должно быть напрямую связано с воздействием на модифицируемые факторы риска, важнейшими из которых являются гиперлипидемия, гиподинамия, курение и употребление алкоголя [4]. Дислипидемия является одним из основных факторов риска возникновения атеросклероза, асимптомной и манифестной ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений мозгового кровообращения, а также внезапной смерти. Результаты многоцентровых клинических исследований (КИ), проведенных в Российской Федерации и за рубежом, убедительно демонстрируют, что одним из принципиальных методов первичной и вторичной профилактики ССЗ, а также снижения риска развития осложнений у пациентов высокого и очень высокого рисков является применение гиполипидемических средств группы ингибиторов ГМК-КоА редуктазы (статинов) [5]. По состоянию на 2018 год препараты данной группы включены в российские рекомендации по кардиоваскулярной профилактике [6].

История создания этой группы лекарственных препаратов началась еще в середине 50-хх. годов прошлого века, когда начался активный скрининг химических соединений, которые могли бы влиять на уровень холестерина в плазме крови [7]. Однако достаточная доказательная база КИ, необходимых для широко внедрения препаратов группы статинов в терапию заболеваний ССЗ, появилась только к концу 90-хх годов. Такими КИ стали исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), CARE (Cholesterol and Recurrent Events) Post CABG (Post Coronary Artery Bypass Graft), LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study), AFCAPS/TexCAPS (Air Force / Texas Atherosclerosis Prevention Study) и LIPID (Long–Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), которые подтвердили эффективность статинов в терапии заболеваний, ассоциированных с гипертриглицеридемией [8].

Одним из представителей этого класса препаратов является аторвастатин, который впервые был выпущен на мировой фармацевтический рынок более 20 лет назад под торговым названием «Lipitor» (США) [9]. По данным современных фармакоэпидемиологических исследований аторвастатин является одним из наиболее эффективных и часто назначаемых с целью купирования гиперхолестеринемии препаратов группы статинов [10]. Настоящий обзор посвящен изучению безопасности препарата аторвастатин на основании данных доказательной медицины.

Изучение острой и хронической токсичности аторвастатина на этапе доклинических испытаний.

Изучение острой токсичности оригинального препарата аторвастатин фармацевтической компании Phizer на этапе доклинических исследований не позволило выявить конкретной дозы лекарственного препарата, способной вызвать гибель 50% животных (LD50). Известно, что введение даже сверхвысоких доз аторвастатина (5 г на килограмм массы тела животного), не вызывало гибели большей половины части животных, участвующих в эксперименте [11].

Исследования субхронической токсичности аторвастатина, проводимые с использованием модели постепенного увеличения доз препарата, вводимого испытуемым животным (собакам породы бигль), показали, что увеличение печеночных ферментов (трансаминаз) и развитие холестаза является преходящим и дозозависимым процессом, развивающимся при использовании аторвастатина в дозе более 40 мг/кг. Использование дозы, превышающей 120 мг/кг, способствовало развитию дегенерации тканей печени и образованию микрогранулем [12].

Дальнейшее изучение статин-индуцированной гепатотоксичности позволило выявить, что развитие гипертрансаминазинемии у животных может быть связано с нарушением цикла мевалоновой кислоты и ее производных. Значительное увеличение активности печеночных ферментов может являться следствием нарушения структуры липидов мембран, что в свою очередь приводит к нарушению проницаемости и высвобождению внутриклеточных и внутримитохондриальных ферментов в межклеточное пространство и затем в кровь [13].

Развитие миотоксического действия препаратов группы статинов, включая аторвастатин, напрямую связано с механизмом действия препаратов, что многократно было доказано с использованием различных лабораторных моделей – на культурах клеток, в искусственно выращенных мышечных трубках, на мелких

рыбках данио, на мышах. Реализация механизма действия статинов за счет ингибирования ГМК-КоА редуктазы приводит к нарушению соотношения между PI3k (фосфатидилинозитол 3-киназа)/Akt (протеинкиназа B), что приводит к убиквитин-зависимой индукции протеолиза, запускаемой через сигнальный путь мышечной атрофии – FOXO (Forkhead box protein O), вовлечению путей, связанных с катепсином-L mRNA, MuRF-1 (мышечная форма RING finger-1), MAFbx (muscle atrophy F-box), S6-киназы и рибосомального протеина S6, связывающего белка 4E, активацией каспазного пути и поли-АДФ-рибозной полимеразы [14; 15; 16; 17]. Кроме того, при проведении исследований in vitro было подтверждено участие в механизме развития статиновой миопатии и инсулиноподобного фактора роста-1: наблюдались выраженные морфологические изменения миоцитов, нарушение количества и структур митохондрий, активация процессов перекисного окисления, нарушение структуры мышечных волокон и изменение метаболизма углеводов [14; 18; 19]. Запуск перечисленных выше молекулярных механизмов в конечном итоге приводит к гибели митохондрий и перегрузке клетки кальцием, что в конечном итоге приводит к увеличению фосфорилирования, уменьшению концентрации АТФ, активации апоптоза и кальпаин-индуцированной гибели клетки. В завершение всех описанных выше процессов происходит массовое рианодин-опосредованное высвобождение кальция в эндоплазматический ретикулум, которое приводит к нарушению мембранных потенциалов митохондрий и самой клетки [17; 20].

Некоторые исследователи связывают развитие мышечного повреждения при применении препаратов группы статинов с дефицитом коэнзима Q10, что было подтверждено на этапах доклинических и клинических исследований. Выполняя важнейшую роль в функционировании дыхательной сети митохондрий в норме, дефицит коэнзима Q10 приводит к увеличению клеточного редокс-потенциала (NADH/NAD+), активации пируватдегидрогеназкиназы и угнетению ионных токов через пируватдегидрогеназный комплекс [15, 21, 22].

Другими механизмами, вовлеченными в реализацию статин-индуцированного мышечного повреждения, называют нарушение экспрессии 3-го типа RYR кальциевых каналов [23; 24], а также геномные мутации лейкоцитарного иммуноглобулин-подобного рецептора (LILRB5), ответственного за восстановление мышечной ткани путем привлечения Т-клеток. У пациентов с выявленным полиморфизмом T>C:Asp247Gly (rs12975366) наблюдались случаи отсутствия эффективности при применении малых доз статинов, а также развитие толерантности при их применении [17; 25; 26].

Изучение влияния аторвастатина на углеводный обмен было проведено в экспериментах на лабораторных мышах с генетически детерминированным сахарным диабетом II типа [27]. В результате исследования было выявлено, что аторвастатин обладает способностью угнетать синтез изопреноидов, в результате чего в зрелых и дифференцирующихся адипоцитах наблюдается снижение экспрессии GLUT4 (glucose transporter 4), который является основным транспортным белком, регулирующим захват глюкозы клетками жировой ткани и скелетной мускулатуры [28]. Кроме того, в организме лабораторных животных происходит угнетение синтеза кавеолина-1 – белка, ответственного за перемещение GLUT4 из внутриклеточного депо к мембране [27]. Дополнительные исследования, проведенные in vitro, позволили определить, что дозозависимым эффектом аторвастатина является также угнетение продукции белка IRS-1 (insulin-receptor substrate), который играет критическую роль в реализации действия инсулина (активация сигнального пути PI3K, фосфорилирование Akt и последующая транслокация GLUT4) [28; 29]. Еще одним возможным механизмом развития инсулинорезистентности под влиянием статинов называют компенсаторную активизацию синтеза рецепторов к липопротеидам низкой плотности, которые отвечают за проникновение холестерина в клетки поджелудочной железы и их последующую гибель [30]. Перечисленные выше факторы во многом объясняют влияние препаратов группы статинов на углеводный обмен лабораторных животных и человека.

Отдельного внимания заслуживают результаты доклинического изучения частоты развития случаев отсроченных нежелательных реакций. Изучение тератогенного влияния аторвастатина на плод выявило, что длительный прием препарата в течение 7 месяцев индуцировал увеличение креатинкиназы в сыворотке крови и нарушение целостности структуры митохондрий в кардиомиоцитах, сопровождающееся репрессией генов, кодирующих белки электронно-транспортной цепи митохондрий [31]. Риск развития канцерогенности (гепатоцеллюлярной аденомы у самцов или гепатоцеллюлярной карциномы у самок) возникал при введении животным дозы, превышающей 400 мг/кг/сутки, что в 250 раз превышает максимальную рекомендованную дозу у человека (80 мг/сутки). Мутагенный эффект аторвастатина, проведенный in vitro с использованием теста Эймса с Salmonella typhimurium

и Escherichia coli в культуре клеток легких китайского хомячка, обнаружен не был [32].

Преимуществом аторвастатина, подтвержденным на этапах доклинических исследований, стоит считать отсутствие признаков токсического воздействия на функциональную активность нефронов. Это обусловлено, в первую очередь, липофильностью препарата, что ограничивает его выведение с мочой [17; 33; 34].

Изучение безопасности аторвастатина в клинической практике.

Основными нежелательными реакциями аторвастатина являются изменение активности печеночных ферментов, миопатия и миозит, реже рабдомиолиз. Реже пациенты предъявляют жалобы на головную боль и диспептические расстройства (метеоризм, боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота). Однако данные некоторых ведущих исследователей выявили, что к началу 2019 года строго доказанными побочными эффектами статинов можно назвать только поражения мышечной системы, развитие сахарного диабета 2-го типа, толерантности и, возможно, геморрагического инсульта [17], особенности возникновения которых будут представлены далее.

Статин-индуцированное поражение мышечной ткани.

Поражение мышечной ткани, вызванное применением препаратов группы статинов, наиболее часто является причиной отказа пациентов от терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы и составляет около 70% всех нежелательных реакций данной группы препаратов [17]. Основными клиническими проявлениями статин-индуцированного поражения являются повышение уровня креатинфосфокиназы, миопатия, миозит, артралгия и рабдомиолиз. Изучение частоты встречаемости рабдомиолиза при проведении крупных рандомизированных КИ позволило выявить низкую частоту развития таких осложнений [35].

Основными механизмами развития поражения мышечной ткани принято считать следующие варианты: прямое токсическое действие статинов на мышечную ткань, а также иммунный механизм развития, обусловленный инфильтрацией мышечной ткани макрофагами и образованием иммунных комплексов, накапливающихся в эндотелии и мышечной ткани. Современные исследования позволили выдвинуть предположения о генетической предрасположенности к развитию поражения мышечной ткани, обусловлено наличием у пациентов генотипа HLA-DRB1 (DRB1 β)*11:01 и HLA-DRB1*07:01 [22; 36] и возможности лечения такого вида миопатии иммуносупрессорами.

Прямое токсическое действие аторвастатина на мышечную ткань, по мнению большинства исследователей, связано с перегрузкой клетки кальцием и гибелью митохондрий, что приводит к активации апоптоза и кальпаин-индуцированной гибели клетки. В последующем происходит массовое рианодин-опосредованное высвобождение кальция в эндоплазматический ретикулум, которое приводит к нарушению мембранных потенциалов митохондрий и самой клетки [17; 20]. Среди других механизмов развития прямого действия статинов на мышечные клетки можно выделить снижение концентрации убихинона (кофермента Q), дефицит которого приводит к увеличению клеточного редокс-потенциала (NADH/NAD+), активации пируватдегидрогеназкиназы и угнетению ионных токов через пируватдегидрогеназный комплекс. Интересно, что некоторые исследователи считают уменьшение концентрации Q10 следствием снижения концентрации ЛПНП, которые, собственно, являются главными транспортерами этого соединения [15, 21, 22]. Однако эффективность и целесообразность добавление убихинона к терапии гиполипидемическими препаратами группы статинов в КИ доказана не была [37].

Немаловажным в развитии прямого повреждающего действия на мышечные клетки могут играть и генетические факторы, ассоциированные с полиморфизмом гена SLCO1B1, который кодирует структуру транспортного белка OATP (organic anion-transporting polypeptide)1B1, отвечающего за захват ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы из портальной крови и, следовательно, их сывороточную концентрацию. В настоящий момент доказанным можно считать влияние полиморфизмов c.388A>G (p.Asn130Asp; rs2306283) и c.521T>C (p.Val174Ala; rs4149056). Полиморфизм rs2306283 приводит к повышенной активности транспортера OATP и уменьшению концентрации его субстратов. Полиморфизм rs4149056 наоборот снижает активность белка и увеличивает плазменные концентрации статинов. Наиболее выражено влияние описанных полиморфизмов у пациентов, принимающих липофильные статины, такие как аторвастатин [21; 37; 38; 39]. При применении аторвастатина важен также полиморфизм UGT1A (UGT1A1*28(TA)7), кодирующего УДФ-глюкуронилтрансферазу, нейтрализующую активный лактонный метаболит аторвастатина [40].

Отдельного внимания заслуживают факторы, способствующие повышению риска развития миопатии при применении аторвастатина и других препаратов группы статинов. К ним можно отнести женский пол, пожилой возраст, принадлежность к монголоидной расе за счет

возможного полиморфизма генов, прием алкоголя, применение высоких доз статинов, нерациональное взаимодействие с препаратами других групп (особенно лекарственных средств, ингибирующих активность изофермента CYP2A4), сопутствующие заболевания (гипотиреоз, нарушения функции печени, сахарный диабет), а также наличие в анамнезе случаев развития миопатии у близких родственников [41; 42; 43].

Инсулинорезистентность, обусловленная применением статинов.

Вопрос вероятности развития инсулинорезистентности при применении статинов встал перед исследователями относительно недавно. Одним из первых случаев выявления подобной нежелательной реакции при применении таблеток аторвастатина в дозе 10 мг принято считать исследование CARDS, где было выявлено незначительное повышение уровня глюкозы в плазме крови на фоне приема статинов [44]. Назначение более высоких доз аторвастатина (80 мг), согласно данным мета-анализа рандомизированных КИ, ассоциировалисось с увеличением риска развития метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа [45, 46]. Другой мета-анализ 17 рандомизированных КИ, проведенный американскими учеными, был направлен на проведение сравнительного анализа риска развития инсулинорезистентности при применении отдельных препаратов группы статинов в различных дозах. Результаты анализа позволили выявить, что аторвастатин в дозе 80 мг по своему влиянию на обсуждаемый риск превосходит 20 мг розувастатина (25% увеличение риска), но уступает 40 мг правастатина (7%) - увеличение риска для аторвастатина составило 15% [47]. Дальнейшие исследования риска, проведенные Casula M. et al., выявили, что применение аторвастатина в дозе 40 мг на протяжении 5 лет увеличивает частоту возникновения сахарного диабета 2-го типа в 50-100 случаях из 10000 исследуемых случаев [48]. Представители специализированной группы Европейского сообщества по атеросклерозу и другие исследователи придерживаются мнения, что в этом случае польза от применения данной группы препаратов значительно превышает риск развития метаболических нарушений [49; 50]. Дополнительными факторами риска развития инсулинорезистентности является пожилой и старческий возраст, отягощенный анамнез со стороны поджелудочной железы, ожирение и длительный прием статинов в высоких дозах.

Гепатотоксичность аторвастатина.

Вероятность развития поражений печени, выявленная на этапе доклинических исследований, имела свое подтверждение и при проведении КИ. Так, у пациентов, принимающих статины, риск развития гипертрансаминаземии составил 2% [51; 52]. Бессимптомное повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы является частым побочным эффектом, возникающим при проведении длительной терапии статинами. Наблюдаемые при этом изменения биохимических показателей крови не сопровождаются нарушением гистопатологической структуры ткани печени и нормализуются после снижения дозы [41]. К тяжелым последствиям фармакотерапии статинами можно отнести развитие холестаза, гепатита и острой печеночной недостаточности. При этом поражения печени при применении аторвастатина в большинстве случаев (87%) носят гепатоцеллюлярный, холестатический либо смешанный характер. В подобных случаях пациенты нуждаются в отмене статинов и требует дальнейшего мониторинга функций печени [43]. Согласно данным Испанского реестра гепатотоксичности наиболее часто случаи развития хронического поражения печени наблюдались у пациентов, принимающих аторвастатин, что, возможно, могло быть обусловлено более высокой частотой его назначения в популяции [46; 53]. Изучение увеличения риска развития поражений печени при применении статинов на фоне сопутствующих хронических заболеваниях печени (первичный биллиарный цирроз печени, неалкогольный стеатогепатоз, хронический гепатит) не выявили подобной взаимосвязи - такие пациенты не находятся в зоне более высокого риска поражения печени статинами по сравнению с пациентами, у которых печеночные тесты перед началом терапии находятся в пределах нормальных значений [43; 51].

Неврологические и когнитивные нарушения, обусловленные применением аторвастатина.

Многоцентровое рандомизированное КИ ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm), проведенное в 2003 году, позволило выявить, что прием аторвастатина позволяет снизить частоту развития ишемических инсультов [54]. Однако более позднее КИ SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), в котором пациенты получали 80 мг аторвастатина в сутки, выявило незначительное увеличение риска геморрагических инсультов [55]. Мета-анализ 2010 года, основанный на изучении результатов 26 КИ (170000 пациентов), позволил подтвердить вероятность развития нарушений мозгового кровообращения у пациентов [5]. Дополнительные исследования,

проведенные Ziff O.J. с соавт. В 2019 году (43 исследования, 317291 пациенто-лет), позволили обнаружить, что прием статинов не увеличивает риск развития подобных осложнений у пациентов, имеющих в анамнезе перенесенный геморрагический (RR = 1.04, 95%ДИ 0.86 - 1.25; n=23695) или ишемический инсульт (RR = 1.36, 95%ДИ 0.96 - 1.91; n=103525) [56]. Независимо от типа инсульта статины значимо увеличивали качество и продолжительность жизни, и в отношении этого риска польза от применения статинов значительно превосходит возможный риск развития геморрагического инсульта.

Изучение влияния аторвастатина на когнитивные функции пациентов позволило определить, что применение представленного препарата сопровождалось снижением когнитивных расстройств и снижением риска развития деменции Альцгеймера [57; 58]. Ретроспективное когортное исследование Dave C. с соавт., направленное на изучение риска развития депрессии, нарушений сна, суициидальных мыслей у пациентов, принимающих аторвастатин, подобного риска не выявило, что значительно повышает безопасность применения препарата у пациентов с сопутствующими заболеваниями ЦНС [59].

Другие аспекты безопасности аторвастатина.

Многочисленные исследования, посвященные изучению нефротоксичности статинов, проведенные раннее, позволили получить противоречивые результаты. Мета-анализы, проведенные в 2018 году Mach F. и Fuentes-Orozco C., позволили устранить это противоречие. Результаты анализа нефротоксичности аторвастатина не выявили возможного увеличения риска или прогрессирования поражения почек при использовании данного препарата [50,60]. Более того, использование аторвастатина было рекомендовано для улучшения почечной функции и уменьшения выраженности воспалительных процессов после имплантации почек [60].

Исследования Dobrzynski J. M. с соавт. не выявили негативного влияния применения аторвастатина на риск развития и прогрессирования катаракты у пациентов офтальмологического профиля [61], что противоречит результатам доклинических исследований, проведенных на белых лабораторных крысах породы Вистар, у которых аторвастатин приводил к нарушениям в структуре хрусталика при назначении в дозе 11,4 мг/кг в сутки, но не в дозе 1,14 мг/кг/сутки [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время препараты группы статинов являются неотъемлемым звеном стратегии первичной и вторичной профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы. Осуществляя выбор лекарственного препарата, дозы и продолжительности лечения, врач должен опираться на достоверные данные о соотношении риска и пользы от его применения у конкретного пациента. В обзоре представлены обновленные за последние годы результаты изучения безопасности препарата аторвастатин, позволяющие врачам осуществить рациональный выбор препарата для фармакотерапии пациентов с нарушениями липидного обмена.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cardiovascular diseases (CVDs). Available at: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds) Accessed September 10, 2019.
2. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе. Вестник Росздравнадзора. 2015;5:7-10.
3. Новгородова А. В. Здоровье нации - главный стратегический ресурс экономики России. Использование показателя Daly для оценки здоровья населения России. ЭТАП: экономическая теория, анализ, практика. 2015;3:102–113.
4. Карпов Ю. А. Безопасность как основа длительной терапии статинами. Атмосфера. Новости кардиологии. 2014;4:17-22.
5. Baigent C., Blackwell L., Emberson J, Holland L.E., Reith C., Bhala N., Peto R., Barnes E.H., Keech A., Simes J., Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670–1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
6. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018.23(6):7–122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
7. Сергиенко И. В. История появления статинов. Атеросклероз и дислипидемии. 2011;1:57–66.
8. Ухолкина Г. Б. Статины – прошлое, настоящее, будущее. РМЖ. 2013;21(4):199-204.
9. Гоголашвили Н. Г. Аторвастатин – 20 лет в борьбе за жизнь. Российский кардиологический журнал. 2018;23(2):134-149. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-134-149.
10. Сусеков А.В. Аторвастатин в лечении гиперхолестеринемии и атеросклероза: критерии выбора дозы в различных популяциях пациентов. Атеротромбоз. 2014;1:86-97.
11. Pfizer Lipitor® (Atorvastatin Calcium) Tablets. SAFETY DATA SHEET. New York, 2018. Available at: https://pfe-pfizercom-prod.s3.amazonaws.com/products/

material_safety_data/LIPITOR_%28atorvastatin_calcium%29_tablets_25-may-2018.pdf.

12. Walsh K. M., Rothwell C. E. Hepatic Effects in Beagle Dogs Administered Atorvastatin, a 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor, for 2 Years. Toxicologic Pathology. 1999;4(27):395–401.

13. Gluba-Brzozka A., Franczyk B., Toth P. P., Rysz J., Banach M. Molecular mechanisms of statin intolerance. Archives of Medical Science. 2016;3:645–658. doi:10.5114/aoms.2016.59938.

14. Hanai J., Cao P., Tanksale P., Imamura S., Koshimizu E., Zhao J., Kishi S., Yamashita M., Phillips P. S., Sukhatme V. P., Lecker S. H. The muscle-specific ubiquitin ligase atrogin-1/MAFbx mediates statin-induced muscle toxicity. Journal of Clinical Investigation. 2007;117(12):3940-51.

15. Banach M., Serban C.,Sahebkar A., Ursoniu S., Rysz J. et al. Effects of Coenzyme Q10 on Statin-Induced Myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clinic Proceedings. 2015; 90(1):24–34. doi:10.1016/j.mayocp.2014.08.021.

16. Mallinson J. E., Constantin-Teodosiu D., Sidaway J.,Westwood F. R., Greenhaff P. L. Blunted Akt/FOXO signalling and activation of genes controlling atrophy and fuel use in statin myopathy. The Journal of Physiology. 2009;587(1):219–230. doi:10.1113/jphysiol.2008.164699.

17. Ward N. C., Watts G. F., Eckel R. H. Statin Toxicity. Circulation Research. 2019; 124(2):328–350. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312782.

18. Cao P., Hanai J., Tanksale P., Imamura S., Sukhatme V. P., Lecker S. H. Statin-induced muscle damage and atrogin-1 induction is the result of a geranylgeranylation defect. The FASEB Journal. 2009;23(9):2844–2854. doi:10.1096/fj.08-128843.

19. Sandri M., Sandri C., Gilbert A., Skurk C., Calabria E., Picard A., Walsh K., Schiaffino S., Lecker S. H., Goldberg A. L. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. Cell. 2004;117(3):399–412.

20. Apostolopoulou M., Corsini A., Roden M. The role of mitochondria in statin-induced myopathy. European Journal of Clinical Investigation. 2015;45(7):745–754. doi: 10.1111/eci.12461.

21. Bitzur R., Cohen H., Kamari Y., Harats D. Intolerance to Statins: Mechanisms and Management. Diabetes Care. 2013;36(2):S325–S330. doi: 10.2337/dcS13-2038.

22. Muntean D. M., Thompson P.D., Catapano A. L., Stasiolek M., Fabis J.,Muntner P., Serban M. C., Banach M. Statin-associated myopathy and the quest for biomarkers: can we effectively predict statin-associated muscle symptoms? Drug Discovery Today. 2017;22(1):85–96. doi: 10.1016/j.drudis.2016.09.001.

23. Marciante K.D, Durda J. P., Heckbert S. R., Lumley T., Rice K., McKnight B. et al. Cerivastatin, genetic variants, and the risk of rhabdomyolysis. Pharmacogenetics and Genomics. 2011;21(5):280–288. doi: 10.1097/FPC.0b013e328343dd7d.

24. Mohaupt M. G., Karas R. H., Babiychuk E. B., Sanchez-Freire V., Monastyrskaya K. et al. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. Canadian Medical Association Journal. 2009;181(1-2):E11–E18. doi: 10.1503/cmaj.081785.

25. K Siddiqui M., Maroteau C., Veluchamy A., Tornio A., Tavendale R., Carr F. A common missense variant of LILRB5 is associated with statin intolerance and myalgi. European Heart Journal. 2017;38(48):3569–3575. doi: 10.1093/eurheartj/ehx467.

26. Marques A. C., Busanello E. N. B., de Oliveira D. N.,Catharino R. R.,Oliveira H. C. F., Vercesi A. E. Coenzyme Q10 or Creatine Counteract Pravastatin-Induced Liver Redox Changes in Hypercholesterolemic Mice. Frontiers in Pharmacology. 2018;9:685. doi: 10.3389/fphar.2018.00685.

27. Nakata M., Nagasaka S., Kusaka I., Matsuoka H., Ishibashi S., Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. Diabetologia. 2006;49(8):1881–1892.

28. Brault M., Ray J., Gomez Y. H., Mantzoros C. S., Daskalopoulou S. S. Statin treatment and new-onset diabetes: A review of proposed mechanisms. Metabolism. 2014;63(6):735–745. doi: 10.1016/j.metabol.2014.02.014.

29. Takaguri A., Satoh K., Itagaki M., Tokumitsu Y., Ichihara K. Effects of atorvastatin and pravastatin on signal transduction related to glucose uptake in 3T3L1 adipocytes. Journal of pharmacological sciences. 2008;107(1):80–9.

30. Besseling J., Kastelein J. J.,Defesche J. C., Hutten B. A., Hovingh G.K.. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2015;313(10):1029–36. doi: 10.1001/jama.2015.1206.

31. Godoy J. C., Niesman I. R., Busija A. R., Kassan A., Schilling J. M., Schwarz A. Atorvastatin, but not pravastatin, inhibits cardiac Akt/mTOR signaling and disturbs mitochondrial ultrastructure in cardiac myocytes. The FASEB Journal. 2019;33(1):1209–1225. doi: 10.1096/fj.201800876R.

32. ACH-ATORVASTATIN CALCIUM (atorvastatin calcium tablets) Product Monograph. 2017. Available at: https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/cite_this/attachments/files/000/004/673/original/Health_Canada_Monograph_-_Atorvastatin.PDF?1565199092.

33. Sidaway J. E., Davidson R. G., McTaggart F., Orton T. C., Scott R. C., Smith G. J., Brunskill N. J. Inhibitors of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase Reduce Receptor-Mediated Endocytosis in Opossum Kidney Cells. Journal of the American Society of Nephrology. 2004;15(9):2258–2265.

34. Verhulst A., D'Haese P. C., De Broe M.E. Inhibitors of HMG-CoA Reductase Reduce Receptor-mediated Endocytosis in Human Kidney Proximal Tubular

Cells. Journal of the American Society of Nephrology. 2004;15(9):2249–2257.

35. Auer J., Sinzinger H., Franklin B. Muscle- and skeletal-related side-effects of statins: tip of the iceberg? European Journal of Preventive Cardiology. 2016;23(1):88–110. https://doi.org/10.1177/2047487314550804.

36. Selva-O'Callaghan A., Alvarado-Cardenas M., Pinal-Fernández I., Trallero-Araguás E., Milisenda J. C., Martínez M. Á. et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. Expert Review of Clinical Immunology. 2018;14(3):215–224. doi: 10.1080/1744666X.2018.1440206.

37. Zaleski A. L., Taylor B. A., Thompson P. D. Coenzyme Q10 as Treatment for Statin-Associated Muscle Symptoms—A Good Idea, but… Advances in Nutrition. 2018;9(4):519S-523S. doi: 10.1093/advances/nmy010.

38. Коняева Е. И., Матвеев А. В. Нежелательные реакции лекарственных средств в Республике Крым в 2013 году. Безопасность и риск фармакотерапии. 2014;3(4):20–26.

39. Link E., Parish S., Armitage J., Bowman L., Heath S., Matsuda F., Gut I., Lathrop M., Collins R. SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy - A Genomewide Study. New England Journal of Medicine. 2008;359(8):789–799. doi: 10.1056/NEJMoa0801936.

40. Stormo C., Bogsrud M. P., Hermann M., Åsberg A., Piehler A. P., Retterstøl K., Kringen M.K. UGT1A1*28 is associated with decreased systemic exposure of Atorvastatin lactone. Molecular Diagnosis & Therapy. 2013;17(4):233–237. doi: 10.1007/s40291-013-0031-x.

41. Banach M., Rizzo M., Toth P. P., Farnier M., Davidson M. H., Al-Rasadi K. et al. Position paper Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Archives of Medical Science. 2015;11(1):1–23. doi: 10.5114/aoms.2015.49807.

42. Laaksonen R. On the mechanisms of statin-induced myopathy. Clinical pharmacology and therapeutics. 2006;79(6):529–31.

43. Mancini G. B. J., Baker S., Bergeron J., Fitchett D., Frohlich J., Genest J. et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). Canadian Journal of Cardiology. 2016;32(7):S35–S65. doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.003.

44. Livingstone S. J., Looker H. C., Akbar T. et al. Effect of atorvastatin on glycaemia progression in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin in Diabetes Trial (CARDS). Diabetologia. 2016;59(2):299–306. doi: 10.1007/s00125-015-3802-6.

45. Preiss D., Seshasai S. R., Welsh P., Murphy S.A., Ho J. E., Waters D. D. et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. JAMA. 2011;305(24):2556-2564. doi: 10.1001/jama.2011.860.

46. Waters D.D., Ho J. E., DeMicco D. A., Breazna A., Arsenault B. J., Wun C. C., Kastelein J. J., Colhoun H., Barter P. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin. Journal of the American College of Cardiology. 2011;57(14):1535–1545. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.047.

47. Navarese E. P., Buffon A., Andreotti F., Kozinski M., Welton N., Fabiszak T. et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. The American Journal of Cardiology. 2013;111(8):1123–1130. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.037.

48. Casula M., Mozzanica F., Scotti L., Tragni E., Pirillo A., Corrao G., Catapano A. L. Statin use and risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of observational studies. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2017;27(5):396–406. doi: 10.1016/j.numecd.2017.03.001.

49. Collins R., Reith C., Emberson J., Armitage J., Baigent C., Blackwell L. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. The Lancet. 2016;388(10059):2532–2561. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.

50. Mach F., Ray K. K., Wiklund O., Corsini A., Catapano A. L., Bruckert E. et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. European Heart Journal. 2018;39(27):2526–2539. doi: 10.1093/eurheartj/ehy182.

51. Björnsson E.S. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. Liver International. 2017;37(2):173–178. doi: 10.1111/liv.13308.

52. Toth P.P., Patti A. M., Giglio R. V.,Nikolic D., Castellino G., Rizzo M., Banach M. Management of statin intolerance in 2018: still more questions than answers. American Journal of Cardiovascular Drugs. 2018;18(3):157–173. doi: 10.1007/s40256-017-0259-7.

53. Perdices E. V., Medina-Cáliz I., Hernando S., Ortega A., Martín-Ocaña F., Navarro J. M. et al. Hepatotoxicity associated with statin use: analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva. 2014;106(4):246–54.

54. Sever P. S., Dahlöf B., Poulter N. R , Wedel H., Beevers G., Caulfield M. et al. 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(9364):1149–58.

55. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd, Goldstein L. B., Hennerici M., Rudolph A. E. et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. New England Journal of Medicine. 2006;355(6):549–559.

56. Ziff O. J., Banerjee G., Ambler G., Werring D. J.. Statins and the risk of intracerebral haemorrhage in patients with stroke: systematic review and meta-

analysis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2019;90(1):75–83. doi: 10.1136/jnnp-2018-318483.

57. Chu C. S., Tseng P.T., Stubbs B., Chen T. Y., Tang C. H., Li D. J. et al. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. Scientific Reports. 2018;8(1):5804. doi: 10.1038/s41598-018-24248-8.

58. Pan M. L., Hsu C. C., Chen Y. M.,Yu H. K., Hu G.C. Statin use and the risk of dementia in patients with stroke: a nationwide population-based cohort study. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2018;27(11):3001–3007. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.036.

59. Dave C. V., Winterstein A. G., Park H., Cook R. L., Hartzema A. G. Comparative risk of lipophilic and hydrophilic statins on incident depression: A retrospective cohort study. Journal of Affective Disorders. 2018;238:542–546. doi: 10.1016/j.jad.2018.06.021.

60. Fuentes-Orozco C., Garcia-Salazar S. J., Gómez-Navarro B., González-Espinoza E., Zepeda-González A., Ramírez-Robles J. N. et al. Anti-inflammatory effect of atorvastatin on the kidney graft of living donor transplants. Annals of Transplantation. 2018;23:442–449. doi: 10.12659/AOT.908521.

61. Dobrzynski J. M., Kostis J. B., Sargsyan D., Zinonos S., Kostis W. J. Effect of cholesterol lowering with statins or proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies on cataracts: A meta-analysis. Journal of Clinical Lipidology. 2018;12(3):728–733. doi: 10.1016/j.jacl.2018.02.002.

62. Mohamed E. S., Aly M. A., Ebrahim A. E. The Possible Link Between Atorvastatin and Cataract in Rats: An Experimental Study. Research Journal of Medical Sciences. 2018;12(1):35–40. doi: 10.36478/rjmsci.2018.35.40.

REFERENCES

1. Cardiovascular diseases (CVDs). Available at: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds) Accessed September 10,2019.

2. Chazova E. I., Oschepkova E.V. The fight against cardiovascular diseases: problems and solutions at the present stage. Vestnik roszdravnadzora. 2015;5:7-10. (In Russ)

3. Novgorodova A. V. Health of the nation is the main strategic resource of the Russian economy. Daly indicator for assessing the health of the russian population in use. JETAP: jekonomicheskaja teorija, analiz, praktika. 2015;3:102–113. (In Russ)

4. Karpov Ju. A. Safety as the basis for long-term statin therapy. Atmosfera. Novosti kardiologii. 2014;4:17-22. (In Russ)

5. Baigent C., Blackwell L., Emberson J, Holland L.E., Reith C., Bhala N., Peto R., Barnes E.H., Keech A., Simes J., Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670–1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.

6. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018.23(6):7–122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.

7. Sergienko I. V. The story of statins. Ateroskleroz i dislipidemii. 2011;1:57–66. (In Russ)

8. Uholkina G. B. Statins- past, present, future. RMZh. 2013;21(4):199-204. (In Russ)

9. Gogolashvili N. G. Atorvastatin - 20 years in the struggle for life. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2018;23(2):134-149. (In Russ) doi:10.15829/1560-4071-2018-2-134-149. (In Russ.)

10. Susekov A.V. Atorvastatin in a state of hypercholesterolemia and atherosclerosis: dose selection criteria in various patient populations. Aterotromboz. 2014;1:86-97. (In Russ)

11. Pfizer Lipitor® (Atorvastatin Calcium) Tablets. SAFETY DATA SHEET. New York, 2018. Available at: https://pfe-pfizercom-prod.s3.amazonaws.com/products/material_safety_data/LIPITOR_%28atorvastatin_calcium%29_tablets_25-may-2018.pdf.

12. Walsh K. M., Rothwell C. E. Hepatic Effects in Beagle Dogs Administered Atorvastatin, a 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor, for 2 Years. Toxicologic Pathology. 1999;4(27):395–401.

13. Gluba-Brzozka A., Franczyk B., Toth P. P., Rysz J., Banach M. Molecular mechanisms of statin intolerance. Archives of Medical Science. 2016;3:645–658. doi:10.5114/aoms.2016.59938.

14. Hanai J., Cao P., Tanksale P., Imamura S., Koshimizu E., Zhao J., Kishi S., Yamashita M., Phillips P. S., Sukhatme V. P., Lecker S. H. The muscle-specific ubiquitin ligase atrogin-1/MAFbx mediates statin-induced muscle toxicity. Journal of Clinical Investigation. 2007;117(12):3940-51.

15. Banach M., Serban C.,Sahebkar A., Ursoniu S., Rysz J. et al. Effects of Coenzyme Q10 on Statin-Induced Myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clinic Proceedings. 2015; 90(1):24–34. doi:10.1016/j.mayocp.2014.08.021.

16. Mallinson J. E., Constantin-Teodosiu D., Sidaway J.,Westwood F. R., Greenhaff P. L. Blunted Akt/FOXO signalling and activation of genes controlling atrophy and fuel use in statin myopathy. The Journal of Physiology. 2009;587(1):219–230. doi:10.1113/jphysiol.2008.164699.

17. Ward N. C., Watts G. F., Eckel R. H. Statin Toxicity. Circulation Research. 2019; 124(2):328–350. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312782.

18. Cao P., Hanai J., Tanksale P., Imamura S., Sukhatme V. P., Lecker S. H. Statin-induced muscle damage and atrogin-1 induction is the result of a geranylgeranylation defect. The FASEB Journal. 2009;23(9):2844–2854. doi:10.1096/fj.08-128843.

19. Sandri M., Sandri C., Gilbert A., Skurk C., Calabria E., Picard A., Walsh K., Schiaffino S., Lecker

S. H., Goldberg A. L. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. Cell. 2004;117(3):399–412.

20. Apostolopoulou M., Corsini A., Roden M. The role of mitochondria in statin-induced myopathy. European Journal of Clinical Investigation. 2015;45(7):745–754. doi: 10.1111/eci.12461.

21. Bitzur R., Cohen H., Kamari Y., Harats D. Intolerance to Statins: Mechanisms and Management. Diabetes Care. 2013;36(2):S325–S330. doi: 10.2337/dcS13-2038.

22. Muntean D. M., Thompson P.D., Catapano A. L., Stasiolek M., Fabis J.,Muntner P., Serban M. C., Banach M. Statin-associated myopathy and the quest for biomarkers: can we effectively predict statin-associated muscle symptoms? Drug Discovery Today. 2017;22(1):85–96. doi: 10.1016/j.drudis.2016.09.001.

23. Marciante K.D, Durda J. P., Heckbert S. R., Lumley T., Rice K., McKnight B. et al. Cerivastatin, genetic variants, and the risk of rhabdomyolysis. Pharmacogenetics and Genomics. 2011;21(5):280–288. doi: 10.1097/FPC.0b013e328343dd7d.

24. Mohaupt M. G., Karas R. H., Babiychuk E. B., Sanchez-Freire V., Monastyrskaya K. et al. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. Canadian Medical Association Journal. 2009;181(1-2):E11–E18. doi: 10.1503/cmaj.081785.

25. K Siddiqui M., Maroteau C., Veluchamy A., Tornio A., Tavendale R., Carr F. A common missense variant of LILRB5 is associated with statin intolerance and myalgi. European Heart Journal. 2017;38(48):3569–3575. doi: 10.1093/eurheartj/ehx467.

26. Marques A. C., Busanello E. N. B., de Oliveira D. N.,Catharino R. R.,Oliveira H. C. F., Vercesi A. E. Coenzyme Q10 or Creatine Counteract Pravastatin-Induced Liver Redox Changes in Hypercholesterolemic Mice. Frontiers in Pharmacology. 2018;9:685. doi: 10.3389/fphar.2018.00685.

27. Nakata M., Nagasaka S., Kusaka I., Matsuoka H., Ishibashi S., Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. Diabetologia. 2006;49(8):1881–1892.

28. Brault M., Ray J., Gomez Y. H., Mantzoros C. S., Daskalopoulou S. S. Statin treatment and new-onset diabetes: A review of proposed mechanisms. Metabolism. 2014;63(6):735–745. doi: 10.1016/j.metabol.2014.02.014.

29. Takaguri A., Satoh K., Itagaki M., Tokumitsu Y., Ichihara K. Effects of atorvastatin and pravastatin on signal transduction related to glucose uptake in 3T3L1 adipocytes. Journal of pharmacological sciences. 2008;107(1):80–9.

30. Besseling J., Kastelein J. J.,Defesche J. C., Hutten B. A., Hovingh G.K.. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2015;313(10):1029–36. doi: 10.1001/jama.2015.1206.

31. Godoy J. C., Niesman I. R., Busija A. R., Kassan A., Schilling J. M., Schwarz A. Atorvastatin, but not pravastatin, inhibits cardiac Akt/mTOR signaling and disturbs mitochondrial ultrastructure in cardiac myocytes. The FASEB Journal. 2019;33(1):1209–1225. doi: 10.1096/fj.201800876R.

32. ACH-ATORVASTATIN CALCIUM (atorvastatin calcium tablets) Product Monograph. 2017. Available at: https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/cite_this/attachments/files/000/004/673/original/Health_Canada_Monograph_-_Atorvastatin.PDF?1565199092.

33. Sidaway J. E., Davidson R. G., McTaggart F., Orton T. C., Scott R. C., Smith G. J., Brunskill N. J. Inhibitors of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase Reduce Receptor-Mediated Endocytosis in Opossum Kidney Cells. Journal of the American Society of Nephrology. 2004;15(9):2258–2265.

34. Verhulst A., D'Haese P. C., De Broe M.E. Inhibitors of HMG-CoA Reductase Reduce Receptor-mediated Endocytosis in Human Kidney Proximal Tubular Cells. Journal of the American Society of Nephrology. 2004;15(9):2249–2257.

35. Auer J., Sinzinger H., Franklin B. Muscle- and skeletal-related side-effects of statins: tip of the iceberg? European Journal of Preventive Cardiology. 2016;23(1):88–110. https://doi.org/10.1177/2047487314550804.

36. Selva-O'Callaghan A., Alvarado-Cardenas M., Pinal-Fernández I., Trallero-Araguás E., Milisenda J. C., Martínez M. Á. et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. Expert Review of Clinical Immunology. 2018;14(3): 215–224. doi: 10.1080/1744666X.2018.1440206.

37. Zaleski A. L., Taylor B. A., Thompson P. D. Coenzyme Q10 as Treatment for Statin-Associated Muscle Symptoms—A Good Idea, but… Advances in Nutrition. 2018;9(4):519S-523S. doi: 10.1093/advances/nmy010.

38. Koniaieva O.I., Matvieiev O.V. Adverse drug reactions in Crimea republic in 2013. Bezopasnost'' i risk farmakoterapii. 2014;3(4):20–26. (In Russ)

39. Link E., Parish S., Armitage J., Bowman L., Heath S., Matsuda F., Gut I., Lathrop M., Collins R. SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy - A Genomewide Study. New England Journal of Medicine. 2008;359(8):789–799. doi: 10.1056/NEJMoa0801936.

40. Stormo C., Bogsrud M. P., Hermann M., Åsberg A., Piehler A. P., Retterstøl K., Kringen M.K. UGT1A1*28 is associated with decreased systemic exposure of Atorvastatin lactone. Molecular Diagnosis & Therapy. 2013;17(4):233–237. doi: 10.1007/s40291-013-0031-x.

41. Banach M., Rizzo M., Toth P. P., Farnier M., Davidson M. H., Al-Rasadi K. et al. Position paper Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Archives of Medical Science. 2015;11(1):1–23. doi: 10.5114/aoms.2015.49807.

42. Laaksonen R. On the mechanisms of statin-induced myopathy. Clinical pharmacology and therapeutics. 2006;79(6):529–31.

43. Mancini G. B. J., Baker S., Bergeron J., Fitchett D., Frohlich J., Genest J. et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). Canadian Journal of Cardiology. 2016;32(7):S35–S65. doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.003.

44. Livingstone S. J., Looker H. C., Akbar T. et al. Effect of atorvastatin on glycaemia progression in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin in Diabetes Trial (CARDS). Diabetologia. 2016;59(2):299–306. doi: 10.1007/s00125-015-3802-6.

45. Preiss D., Seshasai S. R., Welsh P., Murphy S.A., Ho J. E., Waters D. D. et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. JAMA. 2011;305(24):2556-2564. doi: 10.1001/jama.2011.860.

46. Waters D.D., Ho J. E., DeMicco D. A., Breazna A., Arsenault B. J., Wun C. C., Kastelein J. J., Colhoun H., Barter P. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin. Journal of the American College of Cardiology. 2011;57(14):1535–1545. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.047.

47. Navarese E. P., Buffon A., Andreotti F., Kozinski M., Welton N., Fabiszak T. et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. The American Journal of Cardiology. 2013;111(8):1123–1130. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.037.

48. Casula M., Mozzanica F., Scotti L., Tragni E., Pirillo A., Corrao G., Catapano A. L. Statin use and risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of observational studies. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2017;27(5):396–406. doi: 10.1016/j.numecd.2017.03.001.

49. Collins R., Reith C., Emberson J., Armitage J., Baigent C., Blackwell L. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. The Lancet. 2016;388(10059):2532–2561. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.

50. Mach F., Ray K. K., Wiklund O., Corsini A., Catapano A. L., Bruckert E. et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. European Heart Journal. 2018;39(27):2526–2539. doi: 10.1093/eurheartj/ehy182.

51. Björnsson E.S. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. Liver International. 2017;37(2):173–178. doi: 10.1111/liv.13308.

52. Toth P.P., Patti A. M., Giglio R. V.,Nikolic D., Castellino G., Rizzo M., Banach M. Management of statin intolerance in 2018: still more questions than answers. American Journal of Cardiovascular Drugs. 2018;18(3):157–173. doi: 10.1007/s40256-017-0259-7.

53. Perdices E. V., Medina-Cáliz I., Hernando S., Ortega A., Martín-Ocaña F., Navarro J. M. et al. Hepatotoxicity associated with statin use: analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva. 2014;106(4):246–54.

54. Sever P. S., Dahlöf B., Poulter N. R , Wedel H., Beevers G., Caulfield M. et al. 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(9364):1149–58.

55. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd, Goldstein L. B., Hennerici M., Rudolph A. E. et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. New England Journal of Medicine. 2006;355(6):549–559.

56. Ziff O. J., Banerjee G., Ambler G., Werring D. J.. Statins and the risk of intracerebral haemorrhage in patients with stroke: systematic review and meta-analysis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2019;90(1):75–83. doi: 10.1136/jnnp-2018-318483.

57. Chu C. S., Tseng P.T., Stubbs B., Chen T. Y., Tang C. H., Li D. J. et al. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. Scientific Reports. 2018;8(1):5804. doi: 10.1038/s41598-018-24248-8.

58. Pan M. L., Hsu C. C., Chen Y. M.,Yu H. K., Hu G.C. Statin use and the risk of dementia in patients with stroke: a nationwide population-based cohort study. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2018;27(11):3001–3007. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.036.

59. Dave C. V., Winterstein A. G., Park H., Cook R. L., Hartzema A. G. Comparative risk of lipophilic and hydrophilic statins on incident depression: A retrospective cohort study. Journal of Affective Disorders. 2018;238:542–546. doi: 10.1016/j.jad.2018.06.021.

60. Fuentes-Orozco C., Garcia-Salazar S. J., Gómez-Navarro B., González-Espinoza E., Zepeda-González A., Ramírez-Robles J. N. et al. Anti-inflammatory effect of atorvastatin on the kidney graft of living donor transplants. Annals of Transplantation. 2018;23:442–449. doi: 10.12659/AOT.908521.

61. Dobrzynski J. M., Kostis J. B., Sargsyan D., Zinonos S., Kostis W. J. Effect of cholesterol lowering with statins or proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies on cataracts: A meta-analysis. Journal of Clinical Lipidology. 2018;12(3):728–733. doi: 10.1016/j.jacl.2018.02.002.

62. Mohamed E. S., Aly M. A., Ebrahim A. E. The Possible Link Between Atorvastatin and Cataract in Rats: An Experimental Study. Research Journal of Medical Sciences. 2018;12(1):35–40. doi: 10.36478/rjmsci.2018.35.40.