

© ЦИБУЛЬСКАЯ Н. Ю., ХАРЬКОВ Е. И., ПЕТРОВА М. М.

УДК 616.132.2-998.64-085:615.22

DOI: 10.20333/2500136-2018-6-22-32

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ СТАТИНАМИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Н. Ю. Цибульская, Е. И. Харьков, М.М. Петрова

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Резюме. В обзоре представлены и систематизированы данные о применении статинов при остром коронарном синдроме. Приведены результаты масштабных клинических исследований гиполипидемической терапии статинами в том числе, проведенных в свете современных европейских рекомендаций по ведению больных с острым коронарным синдромом, включая оказание помощи с использованием эндоваскулярных методов реваскуляризации миокарда. Показано, что оптимальными сроками назначения липидснижающей терапии при остром коронарном синдроме являются первые часы развития заболевания и особенно важно назначение статинов перед чрезкожными коронарными вмешательствами. Отражена безопасность проведения липидснижающей терапии в том числе в высоких дозах. Обсуждаются вопросы о дозах, выборе статина при остром коронарном синдроме.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, ОКС, статины, гиполипидемическая терапия, острый инфаркт миокарда, дислипидемия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Цибульская НЮ, Харьков ЕИ, Петрова ММ. Гиполипидемическая терапия статинами при остром коронарном синдроме. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(6):22-32. DOI: 10.20333/2500136-2018-6-22-32

HYPOLIPIDEMIC THERAPY BY STATINS IN ACUTE CORONARY SYNDROME

N. Yu. Tsibulskaya, E. I. Kharkov, M. M. Petrova

Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Abstract. The review presents systematized data on the use of statins in acute coronary syndrome. It also shows the results of large-scale clinical studies of lipid-lowering therapy with statins, including the ones carried out in modern European guidelines for management of patients with acute coronary syndrome, including the use of endovascular myocardial revascularization. It has been shown that the optimal period for lipid-lowering therapy in acute coronary syndrome is the first hours of the disease development, and it is especially important to prescribe statins before percutaneous coronary interventions. The safety of lipid-lowering therapy, including high doses is reflected. Disputes about doses, statin choice in acute coronary syndrome are discussed.

Key words: acute coronary syndrome, ACS, statins, lipid-lowering therapy, acute myocardial infarction, dyslipidaemia.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Tsibulskaya NYu, Kharkov EI, Petrova MM. Hypolipidemic therapy by statins in acute coronary syndrome. *Siberian Medical Review*. 2018;(6):22-32. DOI: 10.20333/2500136-2018-6-22-32

В последние 20 лет достигнуты значительные успехи в лечении и снижении смертности от ОКС. У пациентов с данной патологией отмечается уменьшение госпитальной летальности в среднем по России с 15,9 % в 2007 г. до 12,9 % в 2014 г. [1]. Во многом заслуга принадлежит быстрому развитию рентгенэндоваскулярных методов помощи больным с сердечно-сосудистой катастрофой. Модернизация этапов оказания помощи, внедрение новых препаратов в лечении ОКС,

разработка агрессивной схемы терапии привычными препаратами также внесла свой ощутимый вклад в борьбу с ОКС.

Однако, несмотря на достигнутые успехи в лечении больных с ОКС, заболеваемость, в частности ОИМ, остается на высоком уровне: в 2014 г., по данным Росстата, она составила 158,1 случаев на 100 тысяч взрослого населения, в 2015 г. – 160 случаев [2]. Учитывая социальные и экономические потери,

вопросы снижения заболеваемости и смертности от ОКС остаются актуальными и продолжаются поиски путей решения данной проблемы.

Зачастую результат в медицине достигается за счет усиления имеющихся возможностей терапии.

В 2010 г. опубликованы данные метаанализа 26 рандомизированных клинических исследований эффективности терапии статинами, включавшего более 170 тыс. пациентов, который показал, что снижение уровня холестерина ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к уменьшению смертности от всех причин на 10 %, а смертности от сердечно-сосудистых заболеваний – на 20 % [3].

С середины 90-х годов разные виды статинов уверенно вошли в медицинскую практику. Накоплен большой положительный опыт применения гиполипидемической терапии при ОКС.

Несмотря на очевидные доказательства, полученные в ходе многочисленных международных клинических исследований, положительного влияния гиполипидемической терапии на течение ОКС, в рутинную практику терапия высокими дозами статинов еще не вошла. Какие же вопросы встают перед практикующими врачами при выборе гиполипидемической терапии при ОКС? Примерный перечень вопросов, следующий: Когда начинать терапию статинами при ОКС? Какой статин выбрать? Какую дозу статина назначить? Какова эффективность и безопасность статинов при ОКС?

Основываясь на результатах доказательной медицины попробуем найти ответы на данные вопросы.

Большинство проблем, возникающих у практикующего врача, разрешат новые рекомендации по управлению дислипидемиями Европейского общества кардиологов и Европейского атеросклеротического сообщества, опубликованные в 2016г и вышедшие вслед за ними российские рекомендации VI пересмотра в 2017 г.

В настоящих рекомендациях подчеркивается, что статины являются препаратами первой линии в управлении дислипидемиями и при ОКС доказано их рутинное раннее назначение в высоких дозах на длительный срок [4]. Данные рекомендации основаны во многом на результатах следующих многократно цитируемых в статьях клинических исследований: MIRACL, Aggrastat to zocor, PROVE IT-TIMI 22.

Исследование MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering trial) рандомизированное двойное слепое, первым

позволило заговорить о клинической пользе раннего рутинного назначения высоких доз статина при ОКС, независимо от исходного уровня холестерина ЛПНП пациента [5]. С 1997 по 1999гг. в течение 16 недель в 122 клинических центрах в Европе, Северной Америке, Южной Африке, Австралии и Азии под наблюдением находилось 3086 пациентов с диагнозом нестабильная стенокардия или ОИМ без зубца Q. Пациенты с ОКС в первые четверо суток начинали получать 80 мг аторвастатина. Исследование проводилось в сравнении с плацебо, что в настоящее время уже конечно невозможно будет повторить ввиду доказанной необходимости терапии статинами данной группы больных. Исследование показало, что интенсивная терапия аторвастатином снижает частоту повторного ОКС в основном за счет уменьшения числа повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии. Интересным оказался факт, что снижение риска достижения конечных точек на фоне терапии аторвастатином не зависело от исходного уровня показателей липидного спектра, в том числе и от ЛПНП. Немаловажным по результатам исследования оказался факт доказательства безопасности назначения высоких доз аторвастатина в данной группе больных: повышение печеночных трансаминаз (свыше 3 верхних границ нормы) были более распространены, что закономерно, в группе аторвастатина, по сравнению с группой плацебо, но разница оказалась небольшой (2,5 % против 0,6 %; $p < 0,001$) [5].

Метаанализ С. Newman et al. в 2006 г. 49 клинических исследований аторвастатина у 14236 пациентов продемонстрировал безопасность длительного применения высокой дозы аторвастатина. Длительность лечения составила от 2 недель до 52 месяцев. В исследовании сравнивали безопасность аторвастатина 10 мг ($n=7258$), аторвастатина 80 мг ($n=4798$) и плацебо ($n=2180$). 30 % больных получали аторвастатин в дозе 80 мг/сут более года. Случаев рабдомиолиза не было зарегистрировано ни в одной группе. Прекращение лечения из-за развития побочных эффектов терапии наблюдались у 2,4 %, 1,8 % и 1,2 % пациентов в группах 10 мг аторвастатина, 80 мг аторвастатина и плацебо, соответственно. Лекарственная миалгия наблюдалась у 1,4 % – в группе 10 мг аторвастатина, 1,5 % - 80 мг аторвастатина и 0,7 % пациентов в группе плацебо. Стойкие повышения уровня печеночных трансаминаз более 3 верхних границ нормы наблюдались у 0,1 %, 0,6 % и 0,2 % пациентов соответствующих групп [6].

Однако, не все статины оказались одинаковыми в терапии ОКС. В международном рандомизированном двойном слепом исследовании Aggrastat to zosor, которое закончилось в 2004г., сравнили эффективность симвастатина 40 мг против плацебо в первый месяц после ОКС у 4497 пациентов. Через 1 месяц пациентам, получавшим 40 мг симвастатина, увеличивали дозу до 80 мг, а пациенты, получавшие плацебо, переводились на терапию 20 мг симвастатином через 4 месяца от развития. Начало терапии статинами проводили в течение 5 дней с момента появления симптомов ОКС. Статистически достоверных различий по конечным точкам между двумя режимами терапии не было получено ни через месяц, ни через 2 года терапии, хотя и отмечалась положительная тенденция на фоне терапии симвастатином в дозе 80 мг. На фоне приема дозы симвастатина 80 мг миопатия регистрировалась у 0,4 % пациентов, что оказалось значимо чаще, чем у пациентов, получающих низкие дозы статинов или плацебо [7].

Исследование SEARCH, рандомизированное двойное слепое, закрыло вопрос о допустимо безопасных дозах симвастатина. В группе лечения симвастатином в дозе 80 мг/сут (n=6031) миопатия регистрировалась у 49 больных (0,8 %) и 7 случаев доказанного рабдомиолиза, против 0,03 % миопатии и ни одного случая рабдомиолиза в группе лечения симвастатином 20 мг. Наблюдение за пациентами составило в среднем 6-7 лет и показало, что наибольшая частота развития миопатии регистрируется в первый год терапии статинами [8].

На основании этих данных Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Соединенных Штатов Америки (Food and Drug Administration USA) запретило использовать дозы симвастатина 80 мг/сут по всему миру. Рекомендуемая доза для лечения 20-40 мг/сут, что, учитывая низкую эффективность данного статина по сравнению с другими препаратами данной группы, исключает его в качестве монотерапии при ОКС.

Стратегия эффективного лечения ОКС включает в настоящее время проведение эндоваскулярных методов реваскуляризации. В рандомизированном исследовании PROVE IT TIMI 22 – 69 % пациентов были после ЧКВ. В течение 10 дней после ОКС 4162 пациента начинали получать правастатин 40 мг или аторвастатин 80 мг в течение двух лет. Аторвастатин оказался более эффективным липидснижающим препаратом в уменьшении риска повторных ишемических

событий у пациентов с ОКС. Закономерно, что повышение печеночных трансаминаз (более 3-х верхних границ нормы) были более распространены в группе аторвастатина – 3,3 %, чем в группе правастатина 1,1 % (p <0,001). Гиполипидемическая терапия прекращена из-за миалгии или повышения уровня креатинкиназы в 2,7 % случаев больных, получающих правастатин, в 3,3 % - аторвастатин, однако, не было ни одного случая рабдомиолиза в обеих группах [9]. Таким образом, аторвастатин в дозе 80 мг показал эффективность и безопасность, в том числе и у пациентов с ЧКВ.

На вопрос о том, когда целесообразнее назначать статины больным с ОКС: до или после ЧКВ, ответило рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование ARMYDA-ACS, в которое был включен 171 пациент с ОКС без подъема сегмента ST. Все пациенты получили нагрузочную дозу клопидогреля 600 мг. Половина пациентов за 12 часов перед ЧКВ получили 80 мг аторвастатина и еще 40 мг за два часа до ЧКВ. Вторая половина пациентов статины перед ЧКВ не получали. После ЧКВ пациенты в обеих группах получали 40 мг аторвастатина, конечные точки (смерть, ОИМ или незапланированная реваскуляризация) оценивали через 30 дней.

Ранее агрессивное назначение аторвастатина перед ЧКВ в течение последующих 30 дней сопровождалось снижением риска развития ОИМ в 3 раза (p=0,04) и всех сердечно-сосудистых событий (смерть, ОИМ, незапланированная реваскуляризация миокарда) в 3,4 раза (p=0,01). При многофакторном анализе прием аторвастатина перед ЧКВ давал 88 % -ное снижение риска 30-дневных серьезных неблагоприятных сердечных событий [10].

Польза назначения статинов перед ЧКВ подтверждена и в двух метаанализах, основанных на 15 рандомизированных исследованиях, в том числе включающих пациентов с ОКС. Назначение статинов перед ЧКВ снижает риск развития контраст-индуцированного повреждения почек [11, 12].

Метаанализ 14 рандомизированных исследований, который включал не только пациентов с ОКС, но и больных со стабильной стенокардией, показал, что прием статинов достоверно значимо снижает риск периперационного ОИМ (на 56 %), развития контраст-индуцированной нефропатии в группе больных с ОКС без подъема сегмента ST. Статистически значимого снижения данных показателей в группе больных стабильной стенокардией получено не было [13].

Пациенты с ОКС входят в группу высокого риска развития контраст-индуцированной нефропатии. В исследовании PRATO-ACS пациенты с ОКС без подъема сегмента ST, не принимавшие ранее статины, которым планировали проведение раннего ЧКВ были рандомизированы на две группы по 252 человека в каждой. Одна группа пациентов получила 40 мг розувастатина при госпитализации, затем получала по 20 мг/сут, другая группа – не получала статины во время госпитализации - контрольная группа, они получали розувастатин 40 мг только после выписки из стационара. Развитие контраст-индуцированной нефропатии определяли при увеличении концентрации креатинина более 0,5 мг/дл или на 25 % выше исходного уровня в течение 72 часов после введения контраста. Частота развития поражения контраст-индуцированной нефропатии была значительно ниже в группе пациентов, получающих статины (6,7 % против 15,1 %). Анализ неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных событий через 30 дней после развития ОКС показал так же преимущество терапии статинами. Данные события развивались значимо реже в группе пациентов, получающих терапию статинами: 3,6 % против 7,9 %. В последующие 6 месяцев данное преимущество продолжало сохраняться: у пациентов, получивших статины до ЧКВ, смертность и развитие нефатального ОИМ регистрировались реже по сравнению с группой больных, не получивших статины перед ЧКВ: 3,6 % против 7,2 % соответственно. Однако, в данном случае $p=0,07$, таким образом, можно говорить лишь о положительной тенденции пользы терапии статинами до проведения ЧКВ [14].

Однако, не у всех групп пациентов были получены данные о положительном эффекте высоких доз статинов в целях профилактики поражения почек при ЧКВ. Naitham Galal et al. исследовали влияние высоких и низких доз аторвастатина на предотвращение развития контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с нормальной или слегка сниженной функцией почек с ОКС без подъема сегмента ST, которые подверглись ранней ЧКВ (в течение 48 часов). Исследование было рандомизированным одноцентровым и включало 80 пациентов. Первая группа (40 пациентов) получила 80 мг аторвастатина за 12 часов и 40 мг непосредственно перед ЧКВ, вторая группа (40 пациентов) получили 10 мг аторвастатина в тоже время. Было зарегистрировано 5 случаев контраст-индуцированной нефропатии в первой группе (12,5 %) против 7 во второй группе (17,5 %),

$p > 0,05$. В связи с чем исследователи пришли к выводу, что не было существенной разницы между высокими и низкими дозами аторвастатина в снижении заболеваемости контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с диабетом с нормальной или сниженной почечной функцией с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и у которых была ранняя ЧКВ [15]. Вероятно, отсутствие статистической разницы между группами связано с недостаточным объемом выборки. Несмотря на отсутствие достижения поставленной цели работы, данное исследование полезно тем, что вновь продемонстрировало безопасность применения высоких доз аторвастатина, в том числе у больных с ОКС и сахарным диабетом 2 типа, которым проведена ранняя ЧКВ.

Помимо аторвастатина, препарата с наибольшей доказательной базой терапии у больных с ОКС, высокоэффективным оказался статин четвертого поколения – розувастатин. В проспективном многоцентровом рандомизированном открытом исследовании LUNAR у взрослых, госпитализированных с ОИМ с подъемом и без подъема сегмента ST или нестабильной стенокардией сравнивали влияние приема 20 и 40 мг розувастатина и 80 мг аторвастатина на концентрацию ЛПНП. В течение 12 недель наблюдали 825 пациентов. В исследование включали больных 18–75 лет, которые были госпитализированы по поводу ОКС в течение 48 ч после развития симптомов ишемии миокарда. В данном исследовании розувастатин в дозе 40 мг в отношении снижения уровня ЛПНП оказался эффективнее, чем аторвастатин 80 мг (46,8 и 42,7 % соответственно, $p=0,02$). Применение розувастатина в дозе 20 мг оказалось не менее эффективно для снижения концентрации ЛПНП, чем использование аторвастатина в дозе 80 мг/сут. Увеличение концентрации ЛПВП при приеме розувастатина 20 мг и 40 мг было значимо большим (11,9 %, $p < 0,001$ и 9,7 %, $p < 0,01$ соответственно), чем в группе аторвастатина 80 мг (5,6 %). Частота развития нежелательных явлений была сходной в трех группах больных [16].

В исследовании CENTAURUS так же сравнивали эффективность розувастатина 20 мг против аторвастатина 80 мг в снижении отношения аполипопротеина В/аполипопротеина А-1 (apoB/apoA-1) через 3 месяца и оценивали эффект в снижении холестерина липопротеинов низкой плотности через 1 и 3 месяца у больных с ОКС без подъема сегмента ST. Исследование рандомизированное двойное слепое,

параллельное групповое. В общей сложности обследовано 753 пациента, однако в анализ включили 478 пациентов (226 пациентов получали розувастатин 20 мг, 252 - аторвастатин 80 мг).

Розувастатин 20 мг был более эффективен, чем 80 мг аторвастатина в вопросе снижения отношения ароВ/ароА-1 через 1 месяц (-44,4 % против -42,9 %, $p=0,02$), но через 3 месяца данное преимущество исчезало (оба статина снижали отношение ароВ/ароА-1 на 44,4 % ($p=0,87$)).

Холестерин липопротеинов низкой плотности уменьшался примерно на 50 % через 1 и 3 месяца в обеих группах. В первый месяц более эффективно снижал ЛПНП аторвастатин, через три месяца достоверной разницы в действии статинов не выявлено.

Данное исследование вновь подтвердило безопасность применения указанных статинов в высоких дозах у больных с ОКС. Значения аланинаминотрансферазы более чем в три раза превышали верхний контрольный предел у двух пациентов в группе розувастатина 20 мг (0,5 %) и шести пациентах (1,4 %) в группе 80 мг аторвастатина в течение 1 месяца. Ни у одного пациента не было клинически значимого увеличения креатинфосфокиназы через 1 или 3 месяца. У одного пациента в каждой группе было значительное повышение креатинина сыворотки через 3 месяца [17]. К. Н. Yun et al. показали, что высокая нагрузочная доза розувастатина перед ЧКВ для пациентов с ОКС снижает смертность и уменьшает вероятность развития перипроцедурного некроза миокарда.

Данные получены при наблюдении за 445 пациентами с ОКС, которые подверглись ЧКВ. Пациенты были рандомизированы на две группы: группа без лечения статинами перед ЧКВ (контрольная группа: $n=220$, возраст 63 ± 11 лет, мужчины – 62 %), либо группа, получившая 40 мг розувастатина до ЧКВ ($n=225$, возраст 64 ± 10 лет, мужчины – 60 %). Розувастатин 40 мг пациенты получали в течение 16 ± 5 ч (диапазон 7-25 ч) до процедуры ЧКВ. После процедуры ЧКВ аспирин (200 мг / сут), клопидогрел (75 мг / день) и розувастатин (10 мг / сут) назначали всем пациентам. Развитие перипроцедурного поражения миокарда оценивали путем анализа уровня креатининкиназы-МВ и сердечного тропонина Т перед ЧКВ и в 6 часов следующего утра после ЧКВ. Существенных различий в клинических характеристиках между двумя группами не было. После ЧКВ частота случаев перипроцедурного поражения миокарда была выше в контрольной группе, чем в группе розувастатина (11,4 % против 5,8 %, $p=0,035$).

Средние предпроцедурные уровни креатинкиназы-МВ и высокочувствительного С-реактивного белка были одинаковыми между двумя группами, тогда как после ЧКВ, пиковые значения обоих маркеров были значительно выше в контроле, чем в группе розувастатина. Многовариантный анализ показал, что предварительное использование статина перед ЧКВ снижает вероятность перипроцедурного ОИМ [18].

Частично вернуть позиции статина, применение которого возможно при ОКС, удалось симвастатину в двойном слепом рандомизированном исследовании IMPROVE-IT. Более 18 тысяч пациентов с ОКС в 39 странах были поделены на две группы: одни получали симвастатин (в дозе 40 мг) плюс эзетимиб (в дозе 10 мг), вторые – симвастатин (в дозе 40 мг) и плацебо. Медиана наблюдения за пациентами составила 6 лет. В исследование включались мужчины и женщины старше 50 лет в течение 10 дней после развития ОКС. Исходный уровень холестерина в данном исследовании был невысокий: у пациентов, получающих ранее долгосрочную липидснижающую терапию, максимальный уровень ЛПНП на начало исследования составлял 2,6 ммоль/л, для нелеченных ранее статинами пациентов данный уровень составил 3,2 ммоль/л. Уровень холестерина ЛПНП измерялся в течение первых 24 часов после госпитализации с ОКС. В исследование не включались пациенты, у которых уровень холестерина ЛПНП требовал терапии статинами в дозах, превышающих эффект симвастатина 40 мг. По поводу ОКС (на момент включения в исследование) 88 % пациентов была проведена коронароангиография, из них 70 % подверглись ЧКВ [19].

В исследовании IMPROVE-IT добавление к терапии статинами препарата эзетимиб, селективного ингибитора абсорбции холестерина и некоторых растительных стиролов в тонком кишечнике, показало снижение уровня холестерина ЛПНП примерно на 24 %. За один месяц двойной терапии уровень холестерина ЛПНП менее 1,8 ммоль/л был достигнут у 50,6 % пациентов, в то время как в группе, принимающей только симвастатин, данный уровень достигнут был у 30,5 %. Комбинация симвастатина и эзетимиба также приводила к значительно меньшему риску сердечно-сосудистых событий, чем при монотерапии статинами через год. Преимущество оказалось особенно выраженным у пациентов с сахарным диабетом и у пациентов в возрасте 75 лет и старше. В течение 7 лет наблюдения значимой разницы в частоте рабдомиолиза или миопатии в двух группах терапии не отмечалось [19].

Таким образом, назначение комбинации симва- статин плюс эзетимиб при ОКС это скорее исклю- чение, а не правило, ограниченное нестандартными ситуациями.

Учитывая, что основным морфологическим суб- стратом в патогенезе ОКС является атеросклероти- ческая бляшка, интересным оказывается знание о динамике этих бляшек под действием гиполипидеми- ческой терапии.

Исследование ESTABLISH и его продолжение Extended-ESTABLISH проспективное открытое ран- домизированное одноцентровое проведено в Японии в то время, когда допускалась еще группа контроля, не получающая гиполипидемическую терапию. Obser- вовано 70 больных с ОКС, в расширенном исследова- нии вошло еще 110 пациентов. Все пациенты прошли экстренную коронарную ангиографию и ЧКВ голоме- таллическими стентами. Они были рандомизирова- ны на липидпонижающую терапию или контрольную группу после ЧКВ. Объемное внутрисосудистое ульт- развуковое исследование проводилось в начале ис- следования и через 6 месяцев. Всего обследовано 180 пациентов (аторвастатин, n=90, контроль, n=90). Уро- вень ЛПНП был значительно снижен на 41,7 % в груп- пе аторвастатина по сравнению с контрольной груп- пой, в которой уровень ЛПНП был увеличен на 0,7 % ($p < 0,0001$). Объем бляшек был значительно снижен в группе аторвастатина (снижение на $13,1 \pm 12,8$ %) по сравнению с контрольной группой (увеличение на $8,7 \pm 14,9$ %, $p < 0,0001$). Уменьшение объема атероскле- ротической бляшки было достигнуто в том числе у пациентов с исходным уровнем ЛПНП $< 3,2$ ммоль/л [20, 21]. Ни один из пациентов в группе аторвастатина не был выведен из исследования из-за развития по- бочного действия статина. Через 6 месяцев в течение последующего года наблюдения все пациенты, в том числе и группа контроля, получали статины. Причем в зависимости от липидного спектра корригирова- лась доза аторвастатина как в сторону уменьшения, так и увеличения дозы или он заменялся на другой статин: питавастатин, правастатин, симвастатин и флувастатин. Через год после начала ОКС статины назначались обеим группам с одинаковой частотой (91,1 % против 89,3 %, $p=0,727$). В отличие от иссле- дования MIRACL, в Extended-ESTABLISH включались пациенты, у которых коронарная реваскуляризация была проведена в первые 24-96 часов, что приближа- ет результаты исследования к современной реальной практике. Учитывая результаты исследования, ав- торы данной работы делают выводы, что пациенты

с ОКС, которые получили раннее и интенсивное сни- жение липидов в течение первых 6 месяцев, продол- жают выигрывать по снижению частоты развития больших кардиальных и цереброваскулярных собы- тий, даже в случае уменьшения интенсивности ли- пидснижающей терапии [21].

Фармакологический рынок не стоит на месте и по- являются новые статины, способные конкурировать с предыдущими по силе эффекта или безопасности. Питавастатин представляет собой химически син- тезированный статин в Японии, который продается с конца 2003г. Питавастатин обладает понижающим эффектом на уровень холестерина ЛПНП, столь же сильным, как и аторвастатин, и обладает боль- шим эффектом в повышении уровня холестерина ЛПВП [22].

Японское исследование JAPAN-ACS ставило це- лью изучить влияние терапии статинами на регресс атеросклеротической бляшки у больных с ОКС. В данном исследовании не применялись высокие дозы статинов. В 33 центрах Японии проведено проспек- тивное рандомизированное открытое исследование, в котором сравнили эффективность терапии 4 мг пи- тавастатина и 20 мг аторвастатина. Рандомизировано 307 пациентов с ОКС, подвергшихся ЧКВ, из них у 252 больных проведено ВСУЗИ в начале исследова- ния и через 8-12 месяцев. Пациенты были рандоми- зированы в течение 72 часов после ЧКВ. Доза 20 мг/ день аторвастатина была выбрана потому что, такая доза использовалась в исследовании ESTABLISH и был продемонстрирован благоприятный эффект на атеросклеротические поражения путем последова- тельного объемного ВСУЗИ в течение полугода после коронарного события, а также потому, что эта доза была наиболее интенсивной, позволяющей снизить уровень ЛПНП в Японии в начале этого исследова- ния. Кроме того, была выбрана дозировка питава- статина в дозе 4 мг/день, поскольку она вызывала эффект снижения ЛПНП, аналогичный аторвастати- ну 20 мг/день [22]. При ВСУЗИ оценивался участок коронарной артерии проксимальнее или дистальнее пораженного атеросклерозом на 5 мм, то есть там, где не проводилось эндопротезирование коронарной артерии. В динамике объем бляшки определяли, про- водя ВСУЗИ через 8 и 12 месяцев после ЧКВ. Среднее процентное изменение атеросклеротической бляшки составляло $-16,9 \pm 13,9$ % и $-18,1 \pm 14,2$ % ($p=0,5$) в группах питавастатина и аторвастатина соот- ветственно. Существенных различий в развитии серьезных неблагоприятных сердечных событий

и неблагоприятных явлений между группой питава-статина и аторвастатина не наблюдалось. Прием исследуемых препаратов был прекращен из-за побочных реакций у 2,7 % и 4,7 % группы питава-статина и группы аторвастатина, соответственно [22].

Помимо основного, гиполипидемического, действия статины оказывают множество других положительных влияний на организм, так называемые плейотропные эффекты. В настоящее время плейотропные эффекты статинов достаточно изучены. Получены данные о нормализации функции эндотелия [23, 24], снижении агрегации тромбоцитов и активизации фибринолиза [25, 26] под влиянием приема статинов. Терапия статинами подавляет пролиферацию, предотвращая тем самым рестеноз артерий после имплантации стентов [26]; оказывает противовоспалительный эффект за счет снижения адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, подавления миграции лейкоцитов в очаг воспаления, снижения активности макрофагов и нейтрофилов [27, 28, 29, 30]; подавляет перекисное окисление липидов [31, 32]; оказывает противоритмический эффект, который доказан как для желудочковых, так и наджелудочковых нарушений ритма [30, 33, 34].

Данные эффекты зачастую развиваются быстрее влияния статинов на липидный спектр, проявляясь в первые часы, дни приема препаратов. Именно эти эффекты и обуславливают ранее положительное влияние статинов у больных с ОКС и при проведении ЧКВ.

Подводя итоги обзора, можно сделать вывод, что статины являются достаточно изученным классом препаратов. Согласно информации, размещенной на сайте ClinicalTrials.gov (это база данных частных и общедоступных клинических исследований, проводимых по всему миру; ресурс предоставляется Национальной медицинской библиотекой США), в настоящее время зарегистрировано 2235 исследований, посвященных статинам. Наиболее изученному статину – аторвастатину, посвящено 811 клинических исследований, с симвастатином зарегистрировано 545 исследований, с розувастатином – 511, с правастатином – 161, с ловастатином – 76, с наиболее молодым статином питава-статином – 68 исследований.

Многообразие статинов ставит вопрос выбора перед практикующим врачом и по образному выражению, появившемуся в журнале «Lancet» еще в 2003г., начата «война статинов». Однако, разнообразие рождает возможность выбора статина, учитывая индивидуальные особенности пациента и конкретной ситуации.

Необходимо так же отметить, что больные с ОКС – это особая группа пациентов, требующая отдельного подхода в лечении, отличного от больных со стабильной ишемической болезнью сердца. Данные, полученные на больных с ОКС, нельзя экстраполировать на пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и наоборот.

Определяя дозу статинов, необходимо учитывать и их эффективность. По данным метаанализа VOYAGER 2010г. при длительной терапии розувастатин в дозе 5 мг снижает уровень холестерина ЛПНП на 39 %, а доза 10 мг – на 44 %; аторвастатин в дозе 10 мг – на 36 %, а в дозе 20 мг – на 42 %. И, наконец, симвастатин в дозе 10 мг снижает уровень холестерина ЛПНП на 27 %, в дозе 20 мг – на 33 %, в дозе 40 мг – на 39 % [35].

Таким образом, прием данных препаратов, как правило, переносится хорошо, серьезные побочные эффекты редкие. К основным серьезным побочным эффектам относится миопатия и рабдомиолиз, который может привести к острой печеночной недостаточности. Основной маркер повреждения мышц – повышение уровня креатинфосфокиназы, более чем в пять раз верхней границы нормы. Учитывая данный факт необходим контроль уровня показателей крови трансаминаз, креатинфосфокиназы через месяц от начала гиполипидемической терапии, клиническая оценка наличия мышечной боли. Связи между приемом статинов и развитием рака достоверно не выявлено [36, 37, 38].

Еще один побочный эффект статинов – это повышение риска развития сахарного диабета. Однако, польза от приема статинов в разы превышает риск развития диабета. И сам факт повышения риска появления сахарного диабета регистрировался не во всех крупных клинических исследованиях. Небольшое, но статистически значимое увеличение риска развития сахарного диабета 2 типа зарегистрировано в метаанализе N. Sattar et al., в который вошли результаты 13 рандомизированных клинических исследований с участием 91140 человек. Лечение 255 пациентов статинами в течение 4 лет приводило к развитию у одного пациента сахарного диабета [39]. Однако, данная информация не должна ограничивать обоснованное применение статинов у больных с ОКС в виду очевидной пользы терапии данными препаратами.

Основные выводы данного обзора:

1. Статины показаны всем больным с ОКС (при отсутствии противопоказаний).

2. Статины должны назначаться в ранние сроки (первые сутки, часы) после развития ОКС без предварительного исследования липидного спектра.
3. Статины назначаются всем больным перед экстренной ЧКВ.
4. Назначать необходимо высокие дозы статинов: Аторвастатин 40-80 мг/сут либо Розувастатин 20-40 мг/сут
5. Коррекция высоких доз статинов проводится после достижения целевого уровня липидов – не ранее 4-6 недели.
6. Уровень ЛПНП рекомендован как первичная мишень гиполипидемической терапии.
7. Для пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, целевой уровень ЛПНП составляет <1,5 ммоль/л, или снижение уровня ЛПНП должно быть не менее, чем на 50 %, если исходный уровень был от 1,5 до 3,5 ммоль/л [40].
8. При недостижении целевого уровня холестерина ЛПНП на фоне приема максимально переносимой дозы статина, или при непереносимости высокой дозы статина, следует добавить к терапии эзетимиб и/или ингибиторы PCSK9. При непереносимости статинов или при наличии противопоказаний к их приему нужно использовать в качестве монотерапии эзетимиб или ингибиторы PCSK9 или их комбинацию.

Учитывая доказанную пользу раннего рутинного назначения высоких доз статинов, назначение препарата в низкой дозе рассматривается только при высоком риске нежелательных явлений на фоне агрессивной терапии статинами. В данную группу риска входят пожилые, пациенты с выраженными нарушениями функции печени и почек или при потенциально нежелательных взаимодействиях с сопутствующей терапией.

Литература/ References

1. Аникеева ОБ, Павленко ОВ, Титов СН, Фалецкая ЕА. Об актуальных проблемах борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Аналитический вестник*. 2015; 44(597):1-106. [Anikeeva OB, Pavlenko OV, Titov SN, Faleckaja EA. On the actual problems of combating cardiovascular diseases. *Analytical Bulletin*. 2015;44(597):1-106. (In Russian)]

2. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, ФГБУ

«Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2015 году. Статистические материалы. Часть IV. М., 2016;158. Ссылка активна на 05.12.2017 [Ministry of Health of the Russian Federation, Department for Monitoring, Analysis and Strategic Development of Public Health, FSBI Central Research Institute of Health Organization and Informatization of the Ministry of Health of Russia. The general incidence of the adult population of Russia in 2015. Statistical materials. Part IV. M., 2016;158. Accessed December, 05 2017. (In Russian)] <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskaya-informatsiya-minzdrava-rossii>

3. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;(376):1670–1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5

4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings Catriona S, Ulf Landmesser, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Verschuren MWM, Vlachopoulos Ch, Wood DA, Zamorano JL. 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). *European Heart Journal*. 2016;(37):2999-3058. DOI:10.1093/eurheartj/ehw272

5. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 2001;(285):1711–1718.

6. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *American Journal of Cardiology*. 2006;97(1):61-7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.07.108

7. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *Journal of the American Medical Association*. 2004;(292):1307–1316. DOI: 10.1001/jama.292.11.1307

8. Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH). *Lancet*. 2010; (376): 1658–69. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60310-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60310-8)
9. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVEIT-TIMI 22 trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;(46):1405–1410. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.077
10. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, Montinaro A, Di Sciascio G. Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention Results of the ARMYDA-ACS Randomized Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; (49): 1272-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.025
11. Gandhi S, Mosleh W, Abdel-Qadir H, Farkouh ME. Statins and contrast-induced acute kidney injury with coronary angiography. *The American Journal of Medicine*. 2014;(127): 987-1000. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.011
12. Bil J, Liang M, Yang S, Fu N. Efficacy of short-term moderate or high-dose rosuvastatin in preventing contrast-induced nephropathy: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(27):e7384. DOI: 10.1097/MD.00000000000007384
13. Benjo AM, El-Hayek GE, Messerli F, DiNicolantonio JJ, Hong MK, Aziz EF, Herzog E, Tamis-Holland JE. High dose statin loading prior to percutaneous coronary intervention decreases cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2015;85(1):53-60. DOI: 10.1002/ccd.25302
14. Leoncini JM, Toso A, Maioli M, Tropeano F, Villani S, Bellandi F. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(1):71-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.105
15. Galal H, Nammass W, Samir A. Impact of high dose versus low dose atorvastatin on contrast induced nephropathy in diabetic patients with acute coronary syndrome undergoing early percutaneous coronary intervention. *The Egyptian Heart Journal*. 2015;67(4):329-336. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2014.12.002>
16. Pitt B, Loscalzo J, Monyak J, Miller E, Raichlen J. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR study). *American Journal of Cardiology*. 2012;109(9):1239-46. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.12.015
17. Lablanche JM, Leone A, Merkely B, Morais J, Alonso J, Santini M, Eha J, Demil N, Licour M, Tardif JC; CENTAURUS investigators. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in reducing apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio in patients with acute coronary syndrome: results of the CENTAURUS study. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2010;103(3):160-9 DOI: 10.1016/j.acvd.2010.01.005.
18. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, Rhee SJ, Park EM, Lee EM, Yoo NJ, Kim NH, Ahn YK, Jeong JW. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2009;137(3):246-51. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.06.055
19. Christopher P., Cannon, Michael A., Blazing, Robert P. Giugliano, Amy McCagg, Jennifer A. White, Pierre Theroux, Harald Darius, Basil S. Lewis, Ton Oude Ophuis, J. Wouter Jukema, Gaetano M. De Ferrari, Witold Ruzyllo, Paul De Lucca, KyungAh Im, Erin A. Bohula, D.Phil., Craig Reist, Stephen D. Wiviott, Andrew M. Tershakovec, Thomas A. Musliner, Eugene Braunwald, Robert M. Califf for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2015; (372):2387-2397. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
20. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, Shimada K, Kurata T, Sato H, Daida H. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study. *Circulation*. 2004;(110):1061-1068. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140261.58966.A4
21. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, Yokoyama T, Yanagisawa N, Tamura H, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Daida H. Early intensive statin treatment for six months improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (Extended-ESTABLISH trial): A follow-up study. *Atherosclerosis*. 2010; 210(2):497–502. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.001

22. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura K, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M; JAPAN-ACS Investigators. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(4):293-302. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.033
23. Zhang L, Gong D, Li S, Zhou X. Meta-analysis of the effects of statin therapy on endothelial function in patients with diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2012;223(1):78-85. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.031. Epub 2012 Jan 23
24. Altun I, Oz F, Arkaya SC, Altun I, Bilge AK, Umman B, Turkoglu UM. Effect of Statins on Endothelial Function in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Prospective Study Using Adhesion Molecules and Flow-Mediated Dilatation. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2014; 6(5):354-361. DOI: <http://dx.doi.org/10.14740/jocmr1863w>
25. Sikora J, Kostka B, Marczyk I, Krajewska U, Chałubiński M, Broncel M. Effect of statins on platelet function in patients with hyperlipidemia. *Archives of Medical Science*. 2013; 9(4): 622-628. DOI: 10.5114/aoms.2013.36905
26. Kyung Seob Lim, Myung Ho Jeong, In Ho Bae, Jun-Kyu Park, Dae Sung Park, Jong Min Kim, Jung Ha Kim, Dong Lyun Cho, Doo Sun Sim, Keun-Ho Park, Young Joon Hong, Youngkeun Ahn. Effect of Atorvastatin-Eluting Stents in a Rabbit Iliac Artery Restenosis Model. *Chonnam Medical Journal*. 2013;49(3):118-124. DOI: <https://doi.org/10.4068/cmj.2013.49.3.118>
27. Al-Ghoul WM, Kim MS, Fazal N, Azim AC, Ali A. Evidence for simvastatin anti-inflammatory actions based on quantitative analyses of NETosis and other inflammation/oxidation markers. *Results in Immunology*. 2014; (4): 14-22. DOI: 10.1016/j.rinim.2014.03.001
28. Jouneau S, Bonizec M, Belleguic C, Desrues B, Brinchault G, Galaine J, Gangneux JP, Martin-Chouly C. Anti-Inflammatory Effect of Fluvastatin on IL-8 Production Induced by *Pseudomonas aeruginosa* and *Aspergillus fumigatus* Antigens in Cystic Fibrosis. *PLoS One*. 2011; 6(8): e22655. DOI: 10.1371/journal.pone.0022655
29. Hennessy E, O'Callaghan J, Mooij M, Legendre C, Camacho-Vanegas O, Camacho S, Adams C, Martignetti J, O'Gara F, Gao H. The Impact of Simvastatin on Pulmonary Effectors of *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *PLoS One*. 2014; 9(7): e102200. DOI: 10.1371/journal.pone.0102200
30. Bockeria OL, Shvartz VA, Akhobekov AA, Glushko LA, Le T, Kiselev AR, Prokhorov MD, Bockeria LA. Statin therapy in the prevention of atrial fibrillation in the early postoperative period after coronary artery bypass grafting: A meta-analysis. *Cor et Vasa*. 2017; 59(3):e266-e271. DOI: 10.1016/j.crvasa.2016.11.003
31. Ky B, Burke A, Tsimikas S, Wolfe ML, Tadesse MG, Szapary Ph.O Witztum JL, FitzGerald GA, Rader DJ. The Influence of Pravastatin and Atorvastatin on Markers of Oxidative Stress in Hypercholesterolemic Humans. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(17):1653-1662. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.01.026
32. Moon GJ, Kim SJ, Cho YH, Ryoo S, Bang OY. Antioxidant Effects of Statins in Patients with Atherosclerotic Cerebrovascular Disease. *Journal of Clinical Neurology*. 2014 10(2):140-147. DOI: 10.3988/jcn.2014.10.2.140
33. Apiyasawat S, Sritara P, Ngarmukos T, Sriratana-sathavorn C, Kasemsuwan P. Association of statin therapy with ventricular arrhythmias among patients with acute coronary syndrome. *Heart Asia*. 2013; 5(1): 39-41. DOI:10.1136/heartasia-2012-010225
34. Bockeria OL, Shvartz VA, Akhobekov AA, Kiselev AR, Prokhorov MD, Golukhova EZ, Bockeria LA. Statin therapy in the primary prevention of early atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Indian Heart Journal*. 2016;68(6):792-797. DOI: 10.1016/j.ihj.2016.04.002
35. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *American Journal of Cardiology*. 2010;105(1):69-76. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.08.651
36. Yaa-Hui Dong, Jou-Wei Lin, Li-Chiu Wu, Chung-Yu Chen, Chia-Hsuin Chang, Kuan-Yu Chen, Mei-Shu Lai. Examining the association between statins and lung cancer incidence in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2014; 113(12):40-948. DOI: 10.1016/j.jfma.2013.08.002
37. Haukka J, Niskanen L, Auvinen A. Risk of Cause-Specific Death in Individuals with Cancer-Modifying Role Diabetes, Statins and Metformin. *International Journal of Cancer*. 2017;141(12):2437-2449. DOI:10.1002/ijc.31016
38. Browning DRL, Martin R.M. Statins and risk of cancer: A systematic review and metaanalysis. *International Journal of Cancer*. 2007;120(4):833-843. DOI: 10.1002/ijc.22366

39. Sattarr N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, Anton JM de Craen, Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai, McMurray JJ, Freeman DJ, Wouter Jukema J, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Maria Marfisi R, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook ThJ, Gotto AM, Michael B Clearfield, Downs JR, Nakamura H, Yasuo Ohashi, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375 (9716):735–742. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6

40. Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Кухарчук ВВ, Карпов ЮА, Бубнова МГ, Гуревич ВС, Константинов ВО, Конавалов ГА, Воевода МИ, Шапошник ИИ Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр, Москва 2017 год, С.44 Ссылка активна на 01.04.2018. [Ezhov MV, Sergienko IV, Kukharchuk VV, Karpov YuA, Bubnova MG, Gurevich VS, Konstantinov VO, Konovalov GA, Voevoda MI, Shaposhnik AI Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders with the purpose of prevention and

treatment of atherosclerosis. Russian recommendations VI revision, Moscow 2017, P.44 Accessed April 01, 2018. (In Russian)] <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/noa.pdf>

Сведения об авторах

Цибульская Наталья Юрьевна, к.м.н., ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(913)8315357; e-mail: solna33@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0122-0884>

Харьков Евгений Иванович, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(908)0204476; email: harkov-50@mail.ru

Петрова Марина Михайловна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(913)2644788; email: stk99@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

Author information

Natalia Yu. Tsubulskaya, Cand.Med.Sci., Assistant, Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(913)8315357; e-mail: solna33@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0122-0884>

Evgeny I. Kharkov, Dr.Med.Sci., Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(908)0204476; e-mail: harkov-50@mail.ru

Marina M. Petrova, Dr.Med.Sci., Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2200628; e-mail: stk99@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

Поступила 05.12.2017 г.

Принята к печати 22.10.2018 г.

Received 05 December 2017

Accepted for publication 22 October 2018