

Гордеев И. Г., Таратухин Е. О.

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

DOI: 10.18087/rhj.2016.6.2271

УДК 616.13–004.6–085:615.272.4

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДИСЛИПИДЕМИЯ, ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, АТЕРОСКЛЕРОЗ, ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ, СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ВОСПАЛЕНИЕ

*Ссылка для цитирования:* Гордеев И. Г., Таратухин Е. О. Перспективы применения статинов: обзор современных исследований. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2016;15 (6):398–403

### РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор опубликованных за последний год исследований статинов, в частности, розувастатина. Эта группа препаратов демонстрирует разнообразные клинические эффекты, спектр которых расширяется. Показан ряд современных данных о влиянии статинов на обмен липидов, на активность системы свертывания крови, развитие СД. Приводятся данные трансляционных исследований.

Gordeev I. G., Taratukhin E. O.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, "N. I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ostrovityanova 1, Moscow 117997

### PROSPECTS OF THE STATIN TREATMENT: REVIEW OF CURRENT STUDIES

**KEYWORDS:** DYSLIPIDEMIA, ISCHAEMIC HEART DISEASE, DIABETES MELLITUS, ATHEROSCLEROSIS, HIV INFECTION, HEART FAILURE, INFLAMMATION

*For citation:* Gordeev I. G., Taratukhin E. O. Prospects of the statin treatment: Review of current studies. *Russian Heart Journal.* 2016;15 (6):398–403

### SUMMARY

The article present a review of last-year publications on statins, specifically rosuvastatin, studies. This drug group demonstrates various clinical effects, which array has been expanding. The review provides significant current evidence on the effect of statins on lipid metabolism, activity of the coagulation system, and the development of DM. Data from translational studies are presented.

Статины – эффективная и широко распространенная группа препаратов для лечения дислипидемии, атеросклероза и профилактики их осложнений. Статины входят в многочисленные рекомендации по тем или иным нозологическим группам, например, в Европейские рекомендации по ведению стабильной ИБС [1]. Они имеют уровень рекомендации IA. Статины ингибируют фермент 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-A редуктазу, считающуюся «узким местом» в синтезе ХС, определяющую интенсивность синтеза. Применение статинов позволяет снизить нагрузку на транспортные системы ХС плазмы крови, уменьшая содержание богатых им липопротеидов низкой и промежуточной плотности. Однако не только ограничение этого процесса известно в качестве приложения действия статинов. Существует множество клинических и лабораторных исследований их плеiotропного действия [2]. Статины показали значимость во взаимосвязи с системой свертывания крови, с перекисным окислением липидов, с воспалением и обменом медиаторов иммунитета. Тем не менее в мире по-прежнему актуален вопрос достаточного охвата адекватной гиполипидемической терапией всех, кому она показана. По данным Chiang с соавт. (2016), в мире только половина из изучен-

ных ими в ходе исследования 35 тыс. пациентов имели целевые уровни ХС ЛПНП [3].

В данной статье мы рассматриваем наиболее современные отчеты, опубликованные за последний год. Как будет показано, статины (и особенно розувастатин) имеют целый ряд аспектов, определяющих особенности их назначения и предполагающих целый ряд дополнительных механизмов положительного действия при соматических заболеваниях.

Наиболее известно и наиболее распространено прямое гиполипидемическое назначение статинов и, в частности, розувастатина. По данным Ridker с соавт. (2016), современные рекомендации по назначению статинов указывают целью 50%-е снижение уровня ХС ЛПНП. В своем исследовании авторы задались двумя вопросами: каков будет ответ на суточную дозу розувастатина 20 мг и каково будет реальное влияние на сердечно-сосудистые события реальное целевых значений ХС ЛПНП. Они рандомизировали 17 тыс. исходно здоровых пациентов со средним уровнем ХС ЛПНП 2,8 ммоль/л (интерквартиль 2,43–3,07 ммоль/л). Среди тех из них, кому был назначен розувастатин, у 46,3% произошло более чем 50%-е снижение уровня ХС ЛПНП, у 10,8% про-

изошло повышение его уровня или не было снижения. К завершению исследования отношение шансов возникновения стандартной первичной конечной точки было 0,91; 0,61; 0,43; в сравнении с плацебо соответственно для подгрупп без снижения ХС ЛПНП, снижением менее чем наполовину и более 50%. Эти данные являются очень сильным аргументом для установления целевых доз розувастатина, как позволяющих достичь необходимого снижения рисков сердечно-сосудистых событий [4].

Показано, что розувастатин более эффективен, чем аторвастатин, в снижении липопротеида (а) (ЛП<sub>а</sub>). Данный компонент липидного профиля до сих остается мало подверженным фармакотерапии. Однако известно, что его высокий уровень связан с повышенным атеротромботическим риском. Vavlukis с соавт. (2016) проведено рандомизированное проспективное исследование у больных коронарным атеросклерозом. Участники получали один из 4 вариантов терапии: розувастатин (40 мг), аторвастатин (80 мг), аторвастатин + фенофибрат, аторвастатин + ниацин. Наиболее выраженным снижением уровня ЛП<sub>а</sub> было в группе аторвастатин + фенофибрат (19,5±10,9 мг/дл) и незначительно меньшим в группе розувастатина (17,3±10,4 мг/дл). В двух других подгруппах снижение было значительно менее выражено [5].

Rytel с соавт. (2016) изучали влияние розувастатина и аторвастатина в монотерапии и в комбинации с эзетимибом на ряд маркеров перекисного окисления липидов, а также гомоцистеин у больных ИБС. Использовался розувастатин в дозе 15 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут, аторвастатин + эзетимиб 10 + 10 мг/сут. Все препараты и комбинации показали положительный эффект. Более выражен он был в группе двух препаратов; розувастатин в монотерапии снижал уровни маркеров в большей степени, чем аторвастатин [6]. Розувастатин исследуется для терапии детей с наследственной дислипидемией (гомозиготной семейной гиперхолестеринемией). Показана (Macpherson с соавт., 2016) его адекватная фармакокинетика [7]. Также показана (Kopy с соавт., 2016) безопасность этого статина для больных очень высокого сердечно-сосудистого риска при применении в комбинированной терапии [8].

Приводятся данные мета-анализа применения статинов при гиперТГ. Karlson с соавт. (2016) включили данные более чем 15 тыс. пациентов, принимавших розувастатин 5–40 мг/сут, аторвастатин 10–80 мг/сут, симвастатин 10–80 мг/сут, с уровнем ТГ исходно не менее 2 ммоль/л. Наиболее выраженное достоверное снижение уровня как ТГ, так и ХС ЛПНП вызвал розувастатин [9]. В японской популяции (Bando с соавт, 2016) также обнаружено, что при смене терапии 10 мг аторвастатина на 5 мг розувастатина у больных СД 2 типа наблюдается снижение уровня ХС ЛПНП [10].

Розувастатин не только влияет на дислипидемию, но и оказывает противовоспалительное, антиоксидантное, антитромботическое действие [2]. Эти эффекты могут быть связаны с определенной генетической особенностью супероксиддисмутазы митохондрий у некоторых людей, заменой аланина валином (Ala16Val – генотип VV) [11]. Влияние на параоксоназу-1 показано в исследовании Parks соавт. (2016). Терапия розувастатином улучшает активность этого фермента у больных ИБС вне связи с уровнем ХС ЛПВП [12]. Chantzichristos с соавт. (2016) впервые показали, что монотерапия розувастатином и его комбинация с ω-3 кислотами повышает уровень интерлейкина-8 у пациентов со смешанной дислипидемией. Монотерапия 40 мг/сут ведет к снижению уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), тогда как комбинация 10 мг розувастатина с ω-3 жирными кислотами приводит к повышению концентрации этого вещества [13]. Комбинация розувастатина с эзетимибом способствует снижению уровней липидов плазмы, стабилизирует атеросклеротическую бляшку, что, по данным Wang с соавт. (2016), связано с противовоспалительным эффектом [14]. Sukegawa с соавт. (2016) указывают, что у больных ИБС после имплантации стентов с эверолимусом розувастатин ведет к снижению уровня С-реактивного белка, но не хемокинов, помимо ХС ЛПНП [15]. Park с соавт. (2016) указывают на уменьшение размеров некротического ядра бляшки и утолщение ее покрышки на фоне терапии розувастатином; различий этих процессов от дозировок в исследовании не показано [16]. О стабилизации бляшки на фоне приема розувастатина пишут также Liu соавт. (2016), Li с соавт. (2016), Du с соавт. (2016) [17–19]. Влияние статинов на уровни маркеров воспаления и повреждения миокарда после чрескожного коронарного вмешательства показано Yungen с соавт. (2015): 10 мг розувастатина в день (начиная за 24 ч до процедуры) при оценке спустя 30 дней привели к снижению уровня С-реактивного белка, МВ-креатинкиназы и тропонина I, уменьшению повреждения миокарда и воспалительной реакции, а также повышению сократимости ЛЖ [20].

Одна из новых областей, в которой стали исследоваться статины – патологические проявления гемостаза. Так, показан положительный эффект розувастатина в ведении больных тромбозами глубоких вен. San Norberto с соавт. (2016) рандомизировали 234 пациента с рецидивирующим тромбозом глубоких вен в группу бемипарина и бемипарина с розувастатином. Обнаружено, что при добавлении статина у этих пациентов ниже уровень С-реактивного белка, а также существенно реже возникает посттромбофлебитический синдром [21]. Gaertner с соавт. (2016) показывают, что статины могут участвовать и в предотвращении венозных тромбоэмболий. Они рассмотрели данные исследования JUPITER, включавше-

го более 17 тыс. пациентов, часть из которых принимали розувастатин 20 мг/сут. После статистического анализа выяснилось, что риск тромбоза снизился на 43% в группе статины. Тем не менее о специальном профилактическом применении этих препаратов говорить пока рано [22]. По данным Eschrich с соавт. (2016), ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А редуктазы снижают степень ремоделирования варикозно расширенных вен. В лабораторном исследовании розувастатин и аторвастатин снижали степень пролиферации гладкомышечных клеток, индуцируемой растяжением; они также вели к снижению экспрессии матричной РНК на гене активаторного белка 1 типа моноцитного хемотактического протеина 1 (MCP1). Авторы предполагают распространение использования статинов в флебологии [23]. В другом лабораторном исследовании Nurullahoglu с соавт. (2015) показали, что розувастатин способствует эндотелийзависимой релаксации вен сердца у телят, что может иметь клиническое значение [24].

Следует также отметить исследования статинов в отношении тромбоцитарной активности. По данным мета-анализа (Sahebkar с соавт., 2016) рандомизированных исследований, статины в высоких дозах снижают уровень фактора фон Виллебранда, что имеет значение для адгезии тромбоцитов [25]. Verdoia с соавт. (2015) отмечают, что существуют различия показателя резидуальной активности тромбоцитов на фоне двойной антитромбоцитарной терапии и приема статинов. Показано, что высокий уровень резидуальной активности сохранялся при применении розувастатина с клопидогрелом, в отличие от сочетания розувастатина с ацетилсалициловой кислотой или тикагрелором, а также в отличие от аторвастатина [26].

Важнейший аспект применения статинов – влияние на риск СД 2 типа. Thakker с соавт. (2016) провели крупный мета-анализ 29 исследований статинов с общим числом пациентов более 63 тыс. Отмечено, что в среднем риск развития СД при приеме статинов повышался на 12%. Наиболее высоким он был для 80 мг аторвастатина (отношение рисков [ОР] 1,34), а также для симвастатина 80 мг (ОР 1,21), других доз этих двух препаратов (ОР 1,13), а также правастатина (ОР 1,04). Авторы отмечают, что доверительные интервалы существенно пересекались в их статистических данных, а для серьезных практических выводов нужны дополнительные исследования [27]. В другом анализе (Olotu с соавт., 2016) указывается, что наибольший риск развития СД связан с приемом ловастатина, аторвастатина, симвастатина и флувастатина. Напротив, наименьший он при применении розувастатина [28].

При ХСН статины показали свою эффективность в комбинации со средствами первой линии. Этот эффект связывается с их дополнительными механизмами: антиоксидантным, противовоспалительным. Again с соавт.

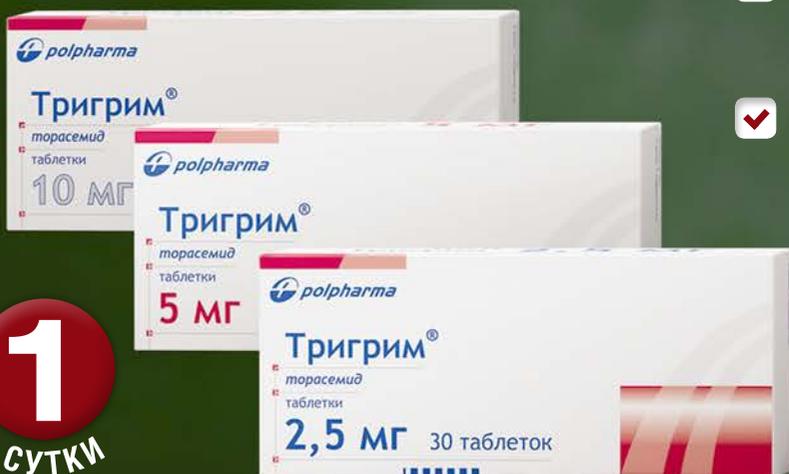
(2016) изучали в рамках исследования CORONA роль секретируемого гликопротеида YKL-40 и применения статинов в отношении сердечно-сосудистых исходов у больных СН. Показано, что при низком исходном уровне этого вещества в сыворотке добавление к терапии розувастатина улучшает исходы по первичной конечной точке (смерть и госпитализация в связи с сердечно-сосудистой патологией) [29]. При сравнении влияния липофильных и гидрофильных (розувастатин) статинов на течение ХСН Bonsu с соавт. (2016) проанализировали данные 13 рандомизированных исследований с участием 11 тыс больных. Показано, что в отношении сердечно-сосудистой и общей летальности липофильные статины оказались более эффективными, чем розувастатин. В отношении частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам оба варианта лечения были сопоставимы. Авторы отмечают, что для конкретных выводов нужно прямое сравнительное исследование [30]. Vai с соавт. (2016) указывают, что сочетание розувастатина с блокатором ангиотензиновых рецепторов в лабораторном исследовании дает синергичный профилактический эффект в ремоделировании сосудов, снижении пролиферации клеток, уменьшении окислительного стресса и воспаления [31].

Отдельно следует рассмотреть исследования статинов при ВИЧ-инфекции (в частности, развитие сосудистых изменений и атеросклероза у таких больных). В работе Hileman с соавт. (2016) у больных с ВИЧ-инфекцией, получающих постоянную антиретровирусную терапию, оценивалась активность Т-лимфоцитов и сопутствующие показатели перекисного окисления. Включено 147 пациентов. В группе розувастатина (в сравнении с плацебо) произошло существенное снижение уровня окисленных ЛПНП спустя 24 недели, которое было связано с изменениями растворимого CD14, снижением активности моноцитов. К 48-й неделе произошло восстановление уровня окисленных ЛПНП, однако к этому сроку оказалось достоверно лучше состояние комплекса интима-медиа сонных артерий [32]. Longenecker с соавт. (2016) показали, что розувастатин эффективно снижает уровень ЛПНП на фоне лечения ВИЧ-инфекции, а также показывает улучшение состояния комплекса интима-медиа сонных артерий [33]. По данным Weiss с соавт. (2016), сочетание розувастатина и антиретровирусной терапии способствует уменьшению уровня Т-киллеров. Эта закономерность может стать вариантом терапевтического вмешательства [34]. Влияние розувастатина на поражение скелетно-мышечной системы изучали Erlandson с соавт. (2016). Они рассматривали минеральную плотность костей и тощую массу тела у ВИЧ-инфицированных на постоянной антиретровирусной терапии. Показано, что после 96 недель приема статинов не было токсического эффекта в отношении плотности костей, а тощая

современный диуретик  
**Тригрим**®  
торасемид

## Три доказанных преимущества торасемида

- ✓ Снижает сердечно-сосудистую смертность<sup>1</sup>
- ✓ Замедляет развитие фиброза миокарда и сосудов<sup>2</sup>
- ✓ Снижает риск гипокалиемии, метаболически нейтрален<sup>1,2</sup>



**1**  
РАЗ В СУТКИ

1 - Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – 4 (4). – 507-13.

2 - Lopez B. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No. 11, 2004:2028–35

ЛСР-004423/09

масса тела имела тенденцию сохраняться на более высоком уровне [35]. Gili с соавт. (2016) провели мета-анализ 18 исследований статинов у 736 ВИЧ-положительных лиц в отношении первичной профилактики. Наибольшее снижение уровня общего ХС было выявлено при приеме розувастатина 10 мг и аторвастатина 10 мг. Снижение уровня ЛПНП было максимальным при приеме аторвастатина 80 мг и симвастатина 20 мг; повышение уровня ЛПВП наблюдалось в группах правастатина 10–20 мг и аторвастатина 10 мг. Частота прекращения приема препарата была максимальной для аторвастатина [36].

Существует ряд аспектов действия статинов, внимание на которые стали обращать в последние годы. В лабораторном исследовании Unlu с соавт. (2016) указывается на нейропротективный эффект на модели глаукомы при системном и интравитреальном введении розувастатина [37]. Противовоспалительный эффект показан на культурах клеток микроглии [38]. Розувастатин и аторвастатин (но не другие статины) снижают уровень мочевой кислоты сыворотки крови [39]. Есть данные о том, что применение статинов снижает риск гепатоцеллюлярной карциномы [40, 41]. Sahebkar с соавт. показывают, что терапия статинами безопасна при системной красной волчанке; возможны даже преимущества в отношении сердечно-сосудистых проявлений этого заболевания благодаря снижению уровня С-реактивного белка [42]. В анализе данных регистра женского здоровья в США, включившего около 150 тыс. человек, у которых за 14,6 лет наблюдения зарегистрировано 23 тыс. случаев рака (3,1 тыс. умерших), показаны преимущества приема статинов и других липидснижающих средств по уменьшению риска смерти [43].

Наконец, продолжают исследования побочных эффектов. Наиболее известные из них: повышение уров-

ня ферментов печени и рабдомиолиз. Nergoldova с соавт. (2016) указывают на гены-кандидаты риска миопатии при приеме статинов: CLCN1 с гетерозиготной мутацией p.R894\* (4 случая в исследовании), а также единичные случаи по MYOT, CYP3A5, SH3TC2, FBXO32, RBM20 [44]. Harada с соавт. (2016) отмечают, что есть обратная взаимосвязь между уровнем АЛТ в пределах нормального диапазона и будущим сердечно-сосудистым риском при применении статинов. Это, правда, не влияет на эффективность терапии и вряд ли будет иметь большое клиническое значение [45].

Плейотропный эффект группы статинов (ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А редуктазы) позволяет расширять спектр действия этих препаратов при сочетании заболеваний, рассчитывая не только на основной гиполипидемический эффект, но и на противовоспалительное, антиоксидантное действие, влияние на состояние вен и венозные тромбозы, целый ряд других механизмов, по отношению к которым эти препараты продолжают изучаться. Перспективы использования их широки. Среди статинов выделяется розувастатин, демонстрирующий высокую эффективность и ряд явных преимуществ перед другими статинами. Он рекомендован как для вторичной профилактики ИБС (в том числе после ОКС), так и для первичной. Назначение статинов наряду с  $\beta$ -АБ и антиагрегационными средствами входит в стандарт медикаментозной терапии после ИМ.

В России имеется доступный по цене препарат розувастатина Акорта, назначение которого позволит охватить адекватной гиполипидемической терапией максимальное число больных. Это особенно важно, так как в мире лишь половина имеющих показания для гиполипидемической терапии достигает целевых уровней липидов крови [3]. А значит, есть над чем работать.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34 (38):2949–3003.
2. Cortese F, Gesualdo M, Cortese A, Carbonara S, Devito F, Zito A et al. Rosuvastatin: beyond the cholesterol-lowering effect. *Pharmacol Res*. 2016 May;107:1–18.
3. Chiang CE, Ferrieres J, Gotcheva NN, Raal FJ, Shehab A, Sung J et al. Suboptimal Control of Lipid Levels: Results from 29 Countries Participating in the Centralized Pan-Regional Surveys on the Undertreatment of Hypercholesterolaemia (CEPHEUS). *J Atheroscler Thromb*. 2016 May 2;23 (5):567–87.
4. Ridker PM, Mora S, Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J*. 2016 May 1;37 (17):1373–9.
5. Vavlukis M, Mladenovska K, Daka A, Dimovski A, Domazetovska S, Kuzmanovska S, Kedev S. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, alone or in combination, on lipoprotein (a). *Ann Pharmacother*. 2016 Aug;50 (8):609–15.
6. Pytel E, Jackowska P, Chwatko G, Olszewska-Banaszczyk M, Kotermichalak M, Kubalczyk P, Broncel M. Intensive statin therapy, used alone or in combination with ezetimibe, improves homocysteine level and lipid peroxidation to a similar degree in patients with coronary artery diseases. *Pharmacol Rep*. 2016 Apr;68 (2):344–8.
7. Macpherson M, Hamren B, Braamskamp MJ, Kastelein JJ, Lundstrom T, Martin PD. Population pharmacokinetics of rosuvastatin in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016 Jan;72 (1):19–27.
8. Konyi A, Sarszegi Z, Hild G, Gaszner B. Safety and effectiveness of combined antihypertensive and cholesterol-lowering therapy in high-/very high-risk patients. *J Comp Eff Res*. 2016 Jul;5 (4):355–64.
9. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. A VOYAGER meta-analysis of the impact of statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels in patients with hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol*. 2016 May 1;117 (9):1444–8.
10. Bando Y, Toyama H, Kanehara H, Hisada A, Okafuji K, Tanaka N. Switching from atorvastatin to rosuvastatin lowers small, dense low-density lipoprotein cholesterol levels in Japanese hypercholesterolemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Jan;111:66–73.

11. Duarte T, da Cruz IB, Barbisan F, Capelleto D, Moresco RN, Duarte MM. The effects of rosuvastatin on lipid-lowering, inflammatory, antioxidant and fibrinolytic blood biomarkers are influenced by Val16Ala superoxide dismutase manganese-dependent gene polymorphism. *Pharmacogenomics J*. 2016 Feb 16. [Epub ahead of print]
12. Park DS, Yun KH, Park HY, Rhee SJ, Kim NH, Oh SK, Jeong JW. Antioxidative activity after rosuvastatin treatment in patients with stable ischemic heart disease and decreased high density lipoprotein cholesterol. *Korean Circ J*. 2016 May;46 (3):309–14.
13. Chantzichristos VG, Agouridis AP, Moutzouri E, Stellos K, Elisaf MS, Tselepis AD. Plasma VEGF and IL-8 levels in patients with mixed dyslipidaemia. effect of rosuvastatin monotherapy or its combination at a lower dose with omega-3 fatty acids: a pilot study. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14 (5):474–80.
14. Wang X, Zhao X, Li L, Yao H, Jiang Y, Zhang J. Effects of combination of ezetimibe and rosuvastatin on coronary artery plaque in patients with coronary heart disease. *Heart Lung Circ*. 2016 May;25 (5):459–65.
15. Sukegawa H, Maekawa Y, Yuasa S, Anzai A, Kodaira M, Takei M et al. Intensive statin therapy stabilizes C-reactive protein, but not chemokine in stable coronary artery disease treated with an everolimus-eluting stent. *Coron Artery Dis*. 2016 Aug;27 (5):405–11.
16. Park SJ, Kang SJ, Ahn JM, Chang M, Yun SC, Roh JH et al. Effect of statin treatment on modifying plaque composition: a double-blind, randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 19;67 (15):1772–83.
17. Liu T, Meng XY, Li T, Zhang DY, Zhou YH, Han QF et al. Rosuvastatin may stabilize vulnerable carotid plaques and reduce carotid intima media thickness in patients with hyperlipidemia. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 1;212:20–1.
18. Li Z, Wang L, Hu X, Zhang P, Chen Y, Liu X et al. Effect of rosuvastatin on atherosclerotic plaque stability: an intravascular ultrasound elastography study. *Atherosclerosis*. 2016 May;248:27–35.
19. Du R, Zhao XQ, Cai J, Cui B, Wu HM, Ye P. Changes in carotid plaque tissue composition in subjects who continued and discontinued statin therapy. *J Clin Lipidol*. 2016 May-Jun;10 (3):587–93.
20. Jiao Y, Hu F, Zhang Z, Gong K, Sun X, Li A, Liu N. Efficacy and safety of loading-dose rosuvastatin therapy in elderly patients with acute coronary syndromes undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Clin Drug Investig*. 2015 Dec;35 (12):777–84.
21. San Norberto EM, Gastambide MV, Taylor JH, Garcia-Saiz I, Vaquero C. Effects of rosuvastatin as an adjuvant treatment for deep vein thrombosis. *Vasa*. 2016;45 (2):133–40.
22. Gaertner S, Cordeanu EM, Nouri S, Mirea C, Stephan D. Statins and prevention of venous thromboembolism: Myth or reality? *Arch Cardiovasc Dis*. 2016 Mar;109 (3):216–22.
23. Eschrich J, Meyer R, Kuk H, Wagner AH, Noppeney T, Debus S et al. Varicose remodeling of veins is suppressed by 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *J Am Heart Assoc*. 2016 Feb 23;5 (2):e002405.
24. Nurullahoglu-Atalik KE, Oz M, Shafiyi A. Rosuvastatin-induced responses in calf cardiac vein. *Bratisl Lek Listy*. 2015;116 (8):494–8.
25. Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, Mikhailidis DP, Undas A, Lip GY et al. The impact of statin therapy on plasma levels of von Willebrand factor antigen. Systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Thromb Haemost*. 2016 Mar;115 (3):520–32.
26. Verdoia M, Nardin M, Sartori C, Pergolini P, Rolla R, Barbieri L et al. Impact of atorvastatin or rosuvastatin co-administration on platelet reactivity in patients treated with dual antiplatelet therapy. *Atherosclerosis*. 2015 Dec;243 (2):389–94.
27. Thakker D, Nair S, Pagada A, Jamdade V, Malik A. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 Oct;25 (10):1131–49.
28. Olotu BS, Shepherd MD, Novak S, Lawson KA, Wilson JP, Richards KM, Rasu RS. Use of statins and the risk of incident diabetes: a retrospective cohort study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016 Oct;16 (5):377–90.
29. Arain F, Gullestad L, Nymo S, Kjekshus J, Cleland JG, Michelsen A et al. Low YKL-40 in chronic heart failure may predict beneficial effects of statins: analysis from the controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure (CORONA). *Biomarkers*. 2016 Jul 12;1–7. [Epub ahead of print]
30. Bonsu KO, Reidpath DD, Kadirvelu A. Lipophilic statin versus rosuvastatin (hydrophilic) treatment for heart failure: a meta-analysis and adjusted indirect comparison of randomised trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016 Apr;30 (2):177–88.
31. Bai HY, Mogi M, Nakaoka H, Kan-No H, Tsukuda K, Wang XL et al. Synergistic inhibitory effect of rosuvastatin and angiotensin ii type 2 receptor agonist on vascular remodeling. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016 Aug;358 (2):352–8.
32. Hileman CO, Turner R, Funderburg NT, Semba RD, McComsey GA. Changes in oxidized lipids drive the improvement in monocyte activation and vascular disease after statin therapy in HIV. *AIDS*. 2016 Jan 2;30 (1):65–73.
33. Longenecker CT, Sattar A, Gilkeson R, McComsey GA. Rosuvastatin slows progression of subclinical atherosclerosis in patients with treated HIV infection. *AIDS*. 2016 Sep 10;30 (14):2195–203.
34. Weiss L, Chevalier MF, Assoumou L, Paul JL, Alhenc-Gelas M, Didier C et al. Rosuvastatin is effective to decrease CD8 T-cell activation only in HIV-infected patients with high residual T-cell activation under antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Apr 1;71 (4):390–8.
35. Erlandson KM, Jiang Y, Debanne SM, McComsey GA. Effects of 96 weeks of rosuvastatin on bone, muscle, and fat in HIV-infected adults on effective antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016 Apr;32 (4):311–6.
36. Gili S, Grosso Marra W, D'Ascenzo F, Lonni E, Calcagno A, Cannillo M et al. Comparative safety and efficacy of statins for primary prevention in human immunodeficiency virus-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016 Feb 6.pii:ehv734. [Epub ahead of print]
37. Unlu M, Aktas Z, Gocun PU, Ilhan SO, Hasanreisoglu M, Hasanreisoglu B. Neuroprotective effect of systemic and/or intravitreal rosuvastatin administration in rat glaucoma model. *Int J Ophthalmol*. 2016 Mar 18;9 (3):340–7.
38. Kata D, Foldesi I, Feher LZ, Hackler LJr, Puskas LG, Gulya K. Rosuvastatin enhances anti-inflammatory and inhibits pro-inflammatory functions in cultured microglial cells. *Neuroscience*. 2016 Feb 9;314:47–63.
39. Derosa G, Maffioli P, Reiner Z, Simental-Mendia LE, Sahebkar A. Impact of statin therapy on plasma uric acid concentrations: a systematic review and meta-analysis. *Drugs*. 2016 Jun;76 (9):947–56.
40. Zhou YY, Zhu GQ, Wang Y, Zheng JN, Ruan LY, Cheng Z et al. Systematic review with network meta-analysis: statins and risk of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2016 Apr 19;7 (16):21753–62.
41. Zhong GC, Liu Y, Ye YY, Hao FB, Wang K, Gong JP. Meta-analysis of studies using statins as a reducer for primary liver cancer risk. *Sci Rep*. 2016 May 20;6:26256.
42. Sahebkar A, Rathouska J, Derosa G, Maffioli P, Nachtigal P. Statin impact on disease activity and C-reactive protein concentrations in systemic lupus erythematosus patients: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Autoimmun Rev*. 2016 Apr;15 (4):344–53.
43. Wang A, Aragaki AK, Tang JY, Kurian AW, Manson JE, Chlebowski RT et al. Statin use and all-cancer survival: prospective results from the Women's Health Initiative. *Br J Cancer*. 2016 Jun 28;115 (1):129–35.
44. Neroldova M, Stranecky V, Hodanova K, Hartmannova H, Piherrrova L, Pristoupilova A et al. Rare variants in known and novel candidate genes predisposing to statin-associated myopathy. *Pharmacogenomics*. 2016 Aug;17 (13):1405–14.
45. Harada PH, Cook NR, Cohen DE, Paynter NP, Rose L, Ridker PM. Relation of alanine aminotransferase levels to cardiovascular events and statin efficacy. *Am J Cardiol*. 2016 Jul 1;118 (1):49–55.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 30/06/2016