

Статины и риск развития катаракты

Бутина Е. К., Бочкарева Е. В., Ким И. В.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Статины являются одним из наиболее часто назначаемых классов препаратов для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и лечения гиперлипидемии. В литературе встречаются сведения об ассоциации риска развития катаракты на фоне приема статинов. В то же время имеются работы, где описан протективный эффект статинов в отношении катаракты. В связи с тем, что с возрастом риск развития катаракты увеличивается, так же, как и вероятность назначения статинов, проблема побочных эффектов при их применении имеет особую значимость. Несмотря на противоречивые результаты, многие авторы сходятся во мнении, что в настоящий момент нет убедительных причин для отказа от назначения статинов, поскольку преимущества в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний значительно перевешивают риск развития катаракты и возможную потребность в ее хирургическом лечении. В работе представлены 2 систематических обзора и 3 мета-анализа, посвященных изучению ассоциации приема статинов и риска

развития катаракты или хирургического лечения этого заболевания, а также исследования на эту тему, выполненные за последние 5 лет.

Ключевые слова: статины, катаракта, побочный эффект, защитный (протективный) эффект.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 26/08-2019

Рецензия получена 02/09-2019

Принята к публикации 04/09-2019



Для цитирования: Бутина Е. К., Бочкарева Е. В., Ким И. В. Статины и риск развития катаракты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):75–79

doi:10.15829/1728-8800-2019-6-75-79

Statins and the risk of cataract

Butina E. K., Bochkareva E. V., Kim I. V.

National Medical Research Center for Preventive. Moscow, Russia

Statins are one of the most commonly prescribed classes of drugs for the cardiovascular disease prevention and the treatment of hyperlipidemia. In the literature there is information about the association of statin taking and higher cataract risk. At the same time, there are studies that describe the protective effect of statins on cataracts. Due to the fact that with age the risk cataract increases, as does the likelihood of prescribing statins, the problem of side effects with its use is of particular importance. Despite the conflicting results, many authors agree that there is no convincing reason for statin refuse, since the advantages in cardiovascular risk reducing far outweigh the cataract risk and the possible need for its surgical treatment. The study presents 2 systematic reviews and 3 meta-analyzes about association of statin intake and cataract risk or its surgical treatment, as well as studies carried out over the past 5 years.

Key words: statins, cataract, side effect, protective effect.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Butina E. K. ORCID: 0000-0003-2960-7044, Bochkareva E. V. ORCID: 0000-0003-0836-7539, Kim I. V. ORCID: 0000-0001-5122-4723.

Received 26/08-2019

Revision Received 02/09-2019

Accepted 04/09-2019

For citation: Butina E. K., Bochkareva E. V., Kim I. V. Statins and the risk of cataract. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):75–79. (In Russ.)

doi:10.15829/1728-8800-2019-6-75-79

ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

Статины относятся к наиболее распространенным гиполипидемическим препаратам, назначаемым с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в связи с чем проблема побочных эффектов при их применении

имеет особую значимость. Терапия статинами хорошо переносятся и их побочные эффекты, как правило, легкие и преходящие. К числу самых серьезных нежелательных явлений относятся миопатия и рабдомиолиз с развитием острой почечной недостаточности, а наи-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ebutina@gnicpm.ru

Тел.: +7 (910) 400-19-84

[Бутина Е. К.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0003-2960-7044, Бочкарева Е. В. — д.м.н., руководитель лаборатории, ORCID: 0000-0003-0836-7539, Ким И. В. — к.м.н., н.с. лаборатории, ORCID: 0000-0001-5122-4723].

более часто встречающихся — астенический синдром, головная боль, тошнота, боли в животе, миалгии, а также дозозависимое повышение печеночных трансаминаз. В литературе имеются публикации о возможной ассоциации приема статинов с повышенным риском развития катаракты и ее хирургического лечения, однако в официальных инструкциях к лекарственным препаратам — Липримар (аторвастатин), Крестор (розувастатин) — этот эффект не упоминается [1, 2]. В инструкции к препарату Зокор (симвастатин) сообщается, что данные длительных клинических исследований не содержат информации относительно негативного воздействия симвастатина на хрусталик [3]. Однако в медицинской литературе дискуссия по этой теме продолжается.

Впервые о возможном влиянии статинов на риск развития катаракты описано в экспериментальном исследовании на собаках, получавших большие дозы препаратов этого класса [4]. Механизм, благодаря которому статины могут провоцировать развитие катаракты, до сих пор неизвестен, лишь в нескольких работах обсуждаются возможные причины такой взаимосвязи [5–8]. Результаты доклинических исследований статинов продемонстрировали решающую роль холестерина в целостности мембран и поддержании структуры, прозрачности хрусталика, поэтому прием этих препаратов и, как следствие, снижение холестерина, могут приводить к развитию катаракты [5, 9, 10]. В пользу такой гипотезы может свидетельствовать увеличенный риск развития катаракты у пациентов с врожденным дефицитом холестерина [10, 11]. Другим возможным объяснением развития катаракты являются митохондриальные дефекты, которые могут возникнуть в результате использования статинов, что, в свою очередь, приводит к увеличению окислительного стресса [5, 12, 13]. Существует мнение, что именно митохондриальная дисфункция лежит в основе развития таких побочных эффектов статинов, как миопатии, когнитивные нарушения, невропатии, печеночная и половая дисфункции.

В более ранних работах, напротив, обсуждалось антиокислительное и противовоспалительное действие статинов в качестве механизма положительного влияния (протективного эффекта) в отношении риска катаракты, поскольку окислительный стресс и воспаление способствуют развитию ядерной катаракты [14, 15].

Опубликованные исследования по изучению влияния приема статинов на риск развития катаракты дали противоречивые результаты: в некоторых работах авторы выявили, что статины способствуют развитию катаракты [5, 7, 11, 16], в других — не было найдено никакой ассоциации [17, 18], и, в-третьих, описывается протективный эффект статинов [19, 20]. Были предприняты попытки проанализировать наличие такой связи, используя систематические обзоры и мета-анализы, однако однозначного ответа получено не было.

В 2013г был опубликован мета-анализ по проблеме профилактики развития катаракты под влиянием ста-

тинов [21], в который вошли 14 исследований как рандомизированных, так и наблюдательных. Общее число пациентов составило 2399200 чел., средний возраст 61 год, средняя длительность терапии статинами 54 мес. В половине работ пациентам назначались симвастатин и ловастатин, еще в 7 исследованиях использовали >1 липидснижающего препарата, поэтому были представлены совокупные данные. В мета-анализ также были включены исследования с флувастатином, правастатином, аторвастатином и розувастатином. Конечными точками были клиническая катаракта, требующая хирургического лечения, и помутнение хрусталика, обнаруженное при осмотре с помощью щелевой лампы. Авторы пришли к выводу, что при применении статинов наблюдалось снижение потребности в хирургическом лечении катаракты на 19% — отношение шансов (ОШ) 0,81, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72-0,92 ($p=0,0009$). Риск развития катаракты тоже снижился на 19%, но статистически недостоверно — ОШ 0,81, 95% ДИ 0,59-1,12 ($p=0,2106$). В 8 наблюдательных исследованиях протективный эффект статинов был статистически значимым — ОШ 0,81, 95% ДИ 0,70-0,93 ($p=0,0040$), в то время как в 6 рандомизированных исследованиях отмечена та же тенденция, но не достигшая статистической достоверности — ОШ 0,84, 95% ДИ 0,67-1,05 ($p=0,1189$). Используя регрессионный анализ, авторы выявили, что протективный эффект статинов в отношении катаракты был более выражен у молодых пациентов и у лиц с большей продолжительностью приема этих препаратов.

В 2017г китайскими исследователями была предпринята еще одна попытка ответить на вопрос об ассоциации риска возникновения катаракты с приемом статинов [22]. Проведен систематический обзор и мета-анализ, в который вошли 6 когортных исследований, 6 — по типу случай-контроль и 5 рандомизированных контролируемых исследований, общее количество включенных пациентов >313 тыс. чел., в качестве конечных точек оценивались возникновение катаракты или катаракта, требующая хирургического лечения. Возраст пациентов колебался от 30 до 85 лет, длительность наблюдения от 48 нед. до 5,4 лет. Анализ когортных исследований показал, что использование статинов умеренно увеличивает риск возникновения катаракты — относительный риск (ОР) 1,13; 95% ДИ 1,01-1,25. В противоположность этому, комбинированная оценка исследований типа “случай-контроль” — ОР 1,10, 95% ДИ 0,99-1,23, и рандомизированных контролируемых исследований — ОР 0,89; 95% ДИ 0,72-1,10, показала, что использование статинов не ассоциируется с риском развития катаракты или хирургическим лечением этого заболевания. Исследователи сообщают, что такие противоречивые результаты не являются неожиданными, поскольку рандомизированные исследования включают пациентов, прошедших строгий отбор и имеющих минимальный риск развития побочных явлений, в т.ч. офтальмологической патологии. В про-

тивоположность этому, пациенты, включенные в наблюдательные исследования, имеют большее количество сопутствующих заболеваний, и более приближены к популяции в целом, но при анализе таких исследований могут не учитываться какие-либо существенные исходные факторы, способные повлиять на их результаты. Авторы отмечают, что анализ когортных исследований и исследований случай-контроль по данной проблеме весьма был затруднен в связи со значительной неоднородностью результатов. Одной из возможных причин такой гетерогенности могут быть различия в методике офтальмологического обследования, а также вариабельность врачебных оценок в отношении диагноза и показаний к хирургическому лечению. Нельзя также исключить роль плейотропных эффектов статинов, как причину неоднородности результатов. Тем не менее, на основании полученных данных, авторы приходят к выводу об отсутствии четких доказательств ассоциации риска развития катаракты с приемом статинов. Авторы систематического обзора отмечают, что из-за доказанного положительного влияния статинов на прогноз пациентов с ССЗ, такие возможные побочные эффекты, как небольшой риск развития катаракты и возможное хирургическое лечение, не должны препятствовать их назначению.

В 2018г был выполнен систематический обзор и мета-анализ наблюдательных исследований для оценки риска развития катаракты у пациентов, принимающих статины [6]. Работы [2], в которых не обнаружено убедительных доказательств связи между приемом статинов и катарактой, не включали наблюдательные исследования, свидетельствующие о наличии такой ассоциации. Вместе с тем, высказано мнение, что наблюдательные исследования характеризуются предвзятым субъективным подходом и больше пригодны для изучения редких, непредсказуемых и долгосрочных побочных эффектов препаратов. В анализ вошли 21 исследование, из них 11 когортных, 8 — случай-контроль и 2 — кросс-секционных. По результатам проведенного анализа сделан вывод, что суммарно все три вида наблюдательных исследований продемонстрировали достоверную ассоциацию между терапией статинами и увеличенным риском развития катаракты, требующей хирургического лечения — ОШ 1,11, 95% ДИ 1,02-1,21 ($p=0,017$), $I^2=97,5\%$. Однако при анализе каждого вида наблюдательных исследований в отдельности были получены разные уровни в статистической достоверности результатов. В исследованиях случай-контроль ОШ составляло 1,11, 95% ДИ 1,01-1,22 ($p=0,033$), $I^2=94,4\%$; в когортных исследованиях — 1,11, 95% ДИ 0,95-1,28 ($p=0,181$), $I^2=98,4\%$; в кросс-секционных — 1,09, 95% ДИ 0,52-2,27 ($p=0,825$), $I^2=89,2\%$. Риск развития катаракты был повышен у пациентов >65 лет — ОШ 1,13, 95% ДИ 1,03-1,25 ($p=0,013$), в исследованиях с длительностью наблюдений >5 лет — ОШ 1,21, 95% ДИ 1,12-1,31 ($p<0,001$), $I^2=76,0\%$, а также в работах, оценивающих хирургическое лечение заболевания — ОШ 1,16, 95% ДИ 1,06-1,27 ($p=0,001$),

$I^2=94,4\%$. Выявленные различия авторы связывают с большой неоднородностью когортных исследований ($I^2=98,4\%$) и высоким риском системной ошибки. К другим ограничениям проведенного анализа, авторы относят тот факт, что определение катаракты, как конечной точки, основывалось на разных методах и принципах принятия решения.

В крупном многоцентровом международном исследовании HOPE 3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation 3) [23] по оценке липид-снижающей терапии у пациентов промежуточного риска без ССЗ, анализ безопасности статинов показал, что пациенты в классе розувастатина достоверно чаще, чем при плацебо, переносили операцию по удалению катаракты — 241 (3,8%) чел. vs 194 (3,1%) ($p=0,02$). Авторы никак не комментируют этот факт, но ссылаются на 2 исследования, продемонстрировавших разнонаправленный эффект статинов.

Одним из исследований [5], на которое ссылаются авторы HOPE 3, было ретроспективное исследование, выполненное по типу случай-контроль на 2 популяциях в Канаде и США, с использованием баз данных. Оценивали эффект влияния применения статинов на риск развития катаракты, требующей хирургического лечения. Результаты этого исследования показали, что использование статинов ассоциировалось с большей частотой установки диагноза катаракты, приводящей к хирургическому вмешательству — для канадской когорты ОР 1,30, а скорректированный ОР 1,27, 95% ДИ 1,24-1,30. Для когорты США ОР 1,13, а скорректированный ОР 1,07, 95% ДИ 1,04-1,10. К ограничениям исследования авторы относят тот факт, что приверженность приему статинов можно было оценить только по выписанным рецептам из электронной базы данных. В качестве конечной точки выбрана операция по удалению катаракты, но не было единого алгоритма оценки тяжести катаракты и принятия клинического решения о необходимости проведения операции. Также отмечается, что невозможно было скорректировать такой фактор риска (ФР) катаракты как курение.

Другое исследование [24] — двойное слепое, рандомизированное, включавшее 1873 пациента с бессимптомным стенозом аорты, средний возраст пациентов 68 лет и период наблюдения 4,3 года. Одна группа больных получала симвастатин 40 мг и эзетимиб 10 мг, другая — плацебо. Первичной конечной точкой было снижение холестерина липопротеинов низкой плотности и возникновение катаракты. Для выявления побочных эффектов, включая катаракту, использовались специальные вопросники, диагноз выставлял офтальмолог. За период наблюдения катаракта развилась у 3,5% пациентов в обеих группах, при этом комбинированное лечение симвастатином и эзетимибом в сравнении с плацебо ассоциировалось со снижением риска развития катаракты на 44% — ОР 0,56, 95% ДИ 0,33-0,96 ($p=0,034$).

За последние 5 лет появилось несколько наблюдательных исследований, посвященных изучению ассоциации приема статинов с прогрессированием катаракты или ее хирургическим лечением. Используя результаты эпидемиологического проекта, в 2016г [7] в Рочестере было выполнено ретроспективное популяционное исследование по типу случай-контроль, включавшее 6024 чел. в возрасте ≥ 50 лет, перенесших операцию по удалению катаракты. Контрольную группу, сопоставимую по возрасту и полу, составили жители, которым такая операция никогда не проводилась. Принимающими статины, считали пациентов, которым липид-снижающие препараты были выписаны, как минимум, за 1 год до операции в основной группе или даты включения в исследования — в контрольной. Из более чем 6 тыс. проанализированных случаев мужчины составили 40%, женщины — 60%, средний возраст 74 ± 9 года. Длительность приема статинов $\geq 4,5$ года была одинаковой в обеих группах. Выявлена достоверная разница в частоте приема статинов: в основной группе эти препараты принимали 42% пациентов, в контрольной только 34% ($p < 0,0001$). Вероятность операции по удалению катаракты повышалась при применении статинов — ОШ 1,29, 95% ДИ 1,19-1,55, после поправки на такие ФР развития катаракты, как возраст, пол, сахарный диабет, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, заболевания периферических сосудов и почек, использование стероидов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Также после поправки на указанные ФР было показано, что хирургическое вмешательство по поводу катаракты связано с применением любого статина — ОШ 1,44, 95% ДИ 1,34-1,55. Авторы указывают на ряд ограничений этого исследования: во-первых, применение статинов оценивали только по выписанным рецептам, во-вторых, показания для хирургического лечения катаракты могли отличаться в разных регионах и медицинских учреждениях, и, в-третьих, невозможность оценить воздействие пассивного курения, как ФР развития катаракты. Также авторы отмечают, что пациенты, принимающие статины, были более привержены лечению, могли чаще посещать врачей, поэтому имели больше возможностей для диагностики катаракты и получения направления на операцию.

Ассоциация между использованием статинов и прогрессированием катаракты или ее хирургическим лечением изучена в исследовании возрастных заболеваний глаз — AREDS2 (Age-Related Eye Diseases Study 2) [25]. В это проспективное многоцентровое клиническое исследование вошли 4203 чел. в возрасте 50-85 лет, со средним сроком наблюдения 5 лет. На момент начала исследования более половины пациентов ($n=2771$) уже имели кортикальную и заднюю субкапсулярную катаракту, 42% участников принимали статины. Лица, принимающие статины, с учетом пола и возраста имели повышенный риск хирургического вмешательства —

ОР 1,90, 95% ДИ 1,17-3,10, прогрессирования кортикальной катаракты — ОР 1,52, 95% ДИ, 1,08-2,12, и задней субкапсулярной катаракты — ОР 1,84, 95% ДИ 1,25-2,71. Также повышенный риск прогрессирования катаракты и ее хирургического лечения имели женщины и пациенты < 75 лет. К ограничениям исследования относят неполную поправку на ФР развития катаракты, неизвестные дозы статинов, а также характер избранной популяции лиц, уже имеющих возрастную офтальмологическую патологию.

В когортное исследование [11] с использованием базы данных системы здравоохранения Министерства обороны были включены 46249 пациентов, 30-85 лет, отвечающих критериям отбора, из них 13626 принимали статины не менее 90 сут. до включения, контрольную группу составили 32623 чел. В группе приема статинов, подавляющему числу пациентов выписывался симвастатин — 73,5%, аторвастатин в 17,4% случаев; ~33,7% пациентов принимали максимальные дозы препаратов. Для первичного анализа — оценки риска развития катаракты — были отобраны 6972 пар участников, принимавших и не принимавших статины, сопоставимых между собой по полу, возрасту, ФР. продемонстрировано, что среди пациентов, получающих статины, риск развития катаракты был выше — ОШ 1,09, 95% ДИ 1,02-1,17, при этом учитывали 44 переменных, такие как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, курение, употребление алкоголя, ожирение, прием кортикостероидов и др. При вторичном анализе, с учетом наиболее значимых факторов, риск развития катаракты у принимающих статины был еще выше — ОШ 1,27, ДИ 95% 1,15-1,40.

В 2016г опубликована статья об интерпретации доказательств, касающихся эффективности и безопасности терапии статинами [26]. Авторы анализируют ценность различного рода исследований по этой проблеме и их возможные ограничения. Авторы полагают, что при наличии многоцентровых рандомизированных клинических исследований (как в случае со статинами) дополнительная информация о лечении этими препаратами, полученная в наблюдательных исследованиях, имеет весьма ограниченное значение. В качестве примера была выбрана работа [16], где проанализированы данные популяционного когортного исследования с использованием базы данных QResearch, охватывающую ~2 млн чел., наблюдавшихся ~6 лет, при этом 225922 (10,7%) пациентам статины были назначены впервые. Авторы нашли достоверную связь между приемом этих липид-снижающих препаратов и риском развития катаракты. Основным замечанием является то, что наблюдательные исследования не предназначены для установления причинно-следственных связей, и по их результатам можно судить только об ассоциации с катарактой, в то время как исследователи описывают полученные результаты как “эффект” терапии статинами. Также к недостаткам такого рода иссле-

дований относится их ретроспективный характер с использованием базы данных, что приводит к предвзятости и недостаточной объективности, в отличие от рандомизированных исследований. В качестве альтернативы наблюдательным исследованиям приведены результаты таких крупных рандомизированных исследований, как EXCEL (Expanded clinical evaluation of lovastatin study) и 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) с длительностью наблюдения пациентов от 48 нед. до 5-6 лет, где не было выявлено разницы в частоте возникновения катаракты между группами, приема статинов и плацебо. Тем не менее, вполне допустимы более низкие темпы прогрессирования возрастной макулярной дегенерации на фоне приема статинов, также обнаруженные в наблюдательном исследовании.

Недавно австралийские ученые опубликовали работу [8], где представили результаты всех исследований с использованием статинов и анализом их побочных эффектов в офтальмологии, начиная с экспериментальных работ на животных до современных исследований, а также систематических обзоров и мета-анализов, но каких-либо выводов об ассоциации приема статинов с риском развития катаракты авторы не делают.

В 2016г Канадская консенсусная рабочая группа по диагностике, предотвращению и лечению побочных

явлений, связанных с приемом статинов, опубликовала документ, в котором обсуждается о том, что связь между статинами и образованием катаракты была отмечена еще на стадии разработки этих препаратов, однако в дальнейшем рандомизированные клинические исследования не выявили какого-либо неоправданного офтальмологического риска при их применении [27].

Опубликованные в последнее время систематические обзоры и мета-анализы продемонстрировали противоречивые результаты в отношении ассоциации приема статинов и образования катаракты. Обобщая имеющиеся исследования, можно прийти к заключению, что в настоящий момент нет убедительных причин для отказа от назначения статинов тем пациентам, которым терапия этими препаратами требуется в соответствии с национальными клиническими рекомендациями, поскольку преимущества в снижении риска ССЗ значительно перевешивают возможную потребность в плановой операции по удалению катаракты. Несмотря на достаточно разнонаправленные данные, интерес к этой проблеме не угасает.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. The official instruction to Lipimar https://medi.ru/instrukciya/lipimar_10380/. Last update: 01.05.2011. Last access: 11.07.2019 (In Russ.) Официальная инструкция к препарату Липримар https://medi.ru/instrukciya/lipimar_10380/ дата последнего обновления 01.05.2011, дата последнего доступа 11.07.2019.
2. The official instruction to Crestor https://medi.ru/instrukciya/krestor_4761/. Last update: 07.09.2016. Last access: 11.07.2019 (In Russ.) Официальная инструкция к препарату Крестор https://medi.ru/instrukciya/krestor_4761/ дата последнего обновления 07.09.2016, дата последнего доступа 11.07.2019.
3. The official instruction to Zocor https://medi.ru/instrukciya/zokor-forte_11282/. Last update: 01.04.2016. Last access: 11.07.2019 (In Russ.) Официальная инструкция к препарату Зокор https://medi.ru/instrukciya/zokor-forte_11282/ дата последнего обновления 01.04.2016, дата последнего доступа 11.07.2019.
4. Hartman HA, Myers LA, Evans M, et al. The safety evaluation of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, in beagle dogs and rhesus monkeys. *Fundam Appl Toxicol.* 1996;29:48-62.
5. Wise SJ, Nathoo NA, Etrinan M, et al. Statin use and risk for cataract: a nested case-control study of 2 populations in Canada and the United States. *Can J Cardiol.* 2014;30:1613-9. doi:10.1016/j.cjca.2014.08.020.
6. Alves C, Mendes D, Marques FB. Statins and risk of cataracts: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cardiovasc Ther.* 2018;36(6):e12480. doi:10.1111/1755-5922.12480.
7. Erie JC, Pueringer MR, Brue SM, et al. Statin Use and Incident Cataract Surgery: A Case-Control Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2016;23(1):40-5. doi:10.3109/09286586.2015.1077258.
8. Ooi KG-J, Khoo P, Vaclavik V, Watson SL. Statins in ophthalmology. *Survey of ophthalmology.* 2019;64:401-32. doi:10.1016/j.survophthal.2019.01.013.
9. Lai CL, Shau WY, Chang CH, et al. Statin use and cataract surgery: a nationwide retrospective cohort study in elderly ethnic Chinese patients. *Drug Saf.* 2013;36(10):1017-24. doi:10.1007/s40264-013-0076-0.
10. Cenedella RJ. Cholesterol and cataracts. *Surv Ophthalmol.* 1996;40(4):320-37.
11. Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR, et al. Association of statin use with cataracts: a propensity score-matched analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(11):1427-34. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.4575.
12. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008;8(6):373-418. doi:10.2165/0129784-200808060-00004.
13. Broniarek I, Jarmuskiewicz W. Statins and mitochondria. *Postepy Biochem.* 2016;62(2):77-84.
14. Klein BE, Klein R, Lee KE, Danforth LG. Drug use and five-year incidence of age-related cataracts: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 2001;108(9):1670-4. doi:10.1016/s0161-6420(01)00656-x.
15. Stoll LL, McCormick ML, Denning GM, Weintraub NL. Antioxidant effects of statins. *Drugs Today (Barc).* 2004;40(12):975-90.
16. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: a population-based cohort using the QResearch database. *BMJ.* 2010;340:c2197 doi:10.1136/bmj.c2197.
17. Fong DS, Poon KY. Recent statin use and cataract surgery. *Am J Ophthalmol.* 2012;153:222-8. doi:10.1016/j.ajo.2011.08.001.
18. Group HPSC. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22. doi:10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
19. Klein BE, Klein R, Lee KE, Grady LM. Statin use and incident nuclear cataract. *JAMA.* 2006;295:2752-8. doi:10.1001/jama.295.23.2752.
20. Tan JS, Mitchell P, Rochtchina E, Wang JJ. Statin use and the long-term risk of incident cataract: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2007;143:687-9. doi:10.1016/j.ajo.2006.11.027.
21. Kostis JB, Dobrzynski JM. Prevention of Cataracts by Statins: A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2013;4:1-10. doi:10.1177/1074248413511690.
22. Yu Sh, Chu Y, Li G, et al. Statin Use and the Risk of Cataracts: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6: pii: e004180. doi:10.1161/JAHA.116.004180.
23. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. for the HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2021-31. doi: 10.1056/NEJMoa1600176.
24. Bang CN, Greve AM, La Cour M, et al. Effect of randomized lipid lowering with simvastatin and ezetimibe on cataract development (from the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis Study). *Am J Cardiol.* 2015;116:1840-4. doi:10.1016/j.amjcard.2015.09.026.
25. Al-Holou SN, Tucker WR, Agrón E, et al. The Association of Statin Use with Cataract Progression and Cataract Surgery The Age-Related Eye Disease Study 2 Report Number 8 *Ophthalmology.* 2016;123(4):916-7. doi:10.1016/j.ophtha.2015.10.040.
26. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016;388(10059):2532-61. doi:10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
27. Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, Prevention and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol.* 2016; 32(7): S35-65. doi:10.1016/j.cjca.2016.01.003.