

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-271-278>

Оригинальная статья | Original article



## Гиполипидемическая терапия: профиль безопасности статинов по данным регионального фармаконадзора

Е.О. Кочкина, Н.В. Верлан<sup>✉</sup>

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Юбилейный мкр., д. 100, Иркутск, 664049, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Верлан Надежда Вадимовна [nadverlan@mail.ru](mailto:nadverlan@mail.ru)

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Статины широко применяются для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому контроль осложнений лекарственной терапии препаратами этой группы является важной задачей, имеющей медицинский и социальный аспект.

**Цель.** Анализ данных спонтанных сообщений для контроля безопасности фармакотерапии статинами.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные карт-извещений о случаях развития нежелательных реакций (НР) при лечении статинами, поступивших в базу данных Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области из медицинских организаций Иркутской области в период 2011–2022 гг. Для оценки причинно-следственной связи между НР и применением лекарственного средства использовали шкалу Наранжо.

**Результаты.** Из 1068 извещений о случаях развития НР, поступивших в базу данных, было 12 (1,1% от общего количества) сообщений об осложнениях при терапии статинами. Все пациенты, у которых были выявлены НР на фоне применения статинов, относились к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Миалгии были зарегистрированы в 4 (33,4%) случаях, миалгии в сочетании с умеренным (в 3–5 раз) повышением активности трансаминаз – в 7 (58,3%) наблюдениях. Одно извещение (8,3%) содержало информацию о рабдомиолизе, статин был отменен. Во всех случаях отмечали регресс клинических проявлений НР при уменьшении дозы статина. НР развивались преимущественно у женщин с сопутствующей патологией (сахарный диабет, ожирение, гипотиреоз), однако оценить достоверность выявленных различий не удалось в связи с малым количеством поступивших сообщений.

**Выводы.** Полученные результаты подтверждают надежный профиль безопасности статинов. Подбор адекватной дозы препарата этой группы с учетом индивидуальных особенностей пациента, а также выявление и предотвращение НР при их применении – важная задача практических специалистов.

**Ключевые слова:** гиполипидемические лекарственные препараты; статины; аторвастатин; симвастатин; миопатия; рабдомиолиз; нежелательные реакции; спонтанные сообщения; фармаконадзор; безопасность лекарственных средств

**Для цитирования:** Кочкина Е.О., Верлан Н.В. Гиполипидемическая терапия: профиль безопасности статинов по данным регионального фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(3):271–278. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-271-278>

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Н.В. Верлан – член редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2020 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

© Е.О. Кочкина, Н.В. Верлан, 2023

# Safety of Lipid-Lowering Therapy with Statins according to a Regional Pharmacovigilance Centre

Elena O. Kochkina, Nadezhda V. Verlan<sup>✉</sup>

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education,  
Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,  
100 Yubileyny microdistrict, Irkutsk 664049, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Nadezhda V. Verlan** [nadverlan@mail.ru](mailto:nadverlan@mail.ru)

## ABSTRACT

**Scientific relevance.** Since statins are widely used to prevent cardiovascular diseases, the control of statin-related complications is essential from both medical and social perspectives.

**Aim.** The study aimed to analyse unsolicited reports on adverse drug reactions (ADRs) to control the safety of statin therapy.

**Materials and methods.** The study analysed information on ADRs observed during statin treatment from the reporting forms submitted by medical organisations in Irkutsk to the database of the Regional Centre for Drug Safety Monitoring of the Irkutsk Region in 2011–2022. The causal relationship between ADRs and statin therapy was assessed using the Naranjo scale.

**Results.** The database contained 1068 ADR reporting forms; 12 (1.1%) were spontaneous reports of statin-related complications, including 4 cases (33.4%) of myalgia, 7 cases (58.3%) of myalgia with moderately elevated transaminase levels (3–5 times the upper limit of normal), and 1 case of rhabdomyolysis that required statin discontinuation. In all cases, a reduction in the statin dose resulted in a regression in the clinical symptoms of ADRs. Most ADRs were observed in women with comorbidities (diabetes mellitus, obesity, and hypothyroidism), but the small sample size prevented the authors from testing the identified differences for statistical significance.

**Conclusions.** According to the study results, statins have a reliable safety profile. Adequate and patient-specific selection of statin doses and ADR prevention are important responsibilities of clinical practitioners.

**Key words:** lipid-lowering medicinal products; statins; atorvastatin; simvastatin; myopathy; rhabdomyolysis; adverse drug reactions; spontaneous reports; pharmacovigilance; drug safety

**For citation:** Kochkina E.O., Verlan N.V. Safety of lipid-lowering therapy with statins according to a regional pharmacovigilance centre. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(3):271–278. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-271-278>

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Conflict of interest.** Nadezhda V. Verlan has been a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2020. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## Введение

Дислипидемия (ДЛП) — ведущий фактор риска развития инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС), других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронической болезни почек. Контроль и успешное лечение ДЛП позволяют снизить частоту наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертей<sup>1</sup>. К лекарственным средствам, корригирующим ДЛП, относятся статины, ингибиторы всасывания холестерина в кишечнике (эзетимиб), ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин

типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9), фибраты, препараты, содержащие омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Секвестранты желчных кислот и никотиновая кислота замедленного высвобождения не зарегистрированы в Российской Федерации<sup>2</sup>.

Статины, ингибируя фермент 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктаза), влияют на механизмы развития ДЛП и значительно снижают заболеваемость и смертность от ССЗ при первичной и вторичной профилактике во всех возрастных группах, как у мужчин,

<sup>1</sup> Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023–2024–2025. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2023.

<sup>2</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru/>

так и у женщин<sup>3</sup> [1]. Крупнейший метаанализ 19 исследований с различными статинами показал снижение смертности от всех причин на 14%, частоты сердечно-сосудистых событий на 27%, нефатальных и фатальных коронарных осложнений на 27%, инсульта на 22% при снижении уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) на 1,0 ммоль/л. Препараты этой группы стали незаменимыми в терапии атеросклероза, для первичной и вторичной профилактики при ССЗ [1, 2].

К нежелательным реакциям (НР), развивающимся на фоне гиполипидемической терапии статинами, относятся мышечные симптомы (миалгия, миопатия) [1, 3]. В наблюдательных исследованиях их частота зарегистрирована в пределах от 10 до 15% [3, 4]. Активность в плазме крови ферментов аланиновой трансаминазы (АЛТ) и аспарагиновой трансаминазы (АСТ), уровень которых практикующие врачи часто используют для оценки функциональных нарушений печени, также отнесены к проявлениям лекарственной токсичности препаратов группы статинов. По активности АЛТ судят о степени поражения: минимальная – повышение в 1,5–4 раза, умеренная активность – повышение в 5–10 раз, высокая активность –  $\geq 10$  раз. Другие серьезные осложнения, упоминаемые при оценке безопасности статинов, – развитие в отдельных случаях сахарного диабета и рабдомиолиза [5]. Рабдомиолиз – мышечная боль и/или слабость с повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) и признаками острого почечного повреждения, отражением которого является миоглобинурия [4, 5]. Повышенный риск развития НР со стороны мышечной системы на фоне терапии статинами может явиться ограничением их назначения специалистами.

**Цель работы** – анализ данных спонтанных сообщений для контроля безопасности фармакотерапии статинами.

Для достижения указанной цели были сформулированы следующие задачи:

1) провести верификацию на соответствие надлежащему формату информации карт-извещений о НР или неэффективности лекарственного средства (далее – карта-извещение) о случаях возникновения осложнений при фармакотерапии статинами, выявляемых

специалистами медицинских организаций Иркутской области;

2) определить степень достоверности причинно-следственной связи между применением лекарственного средства и развитием НР при применении статинов;

3) выявить наиболее частые НР при применении статинов;

4) представить пути оптимизации терапии статинами для минимизации случаев развития НР.

## Материалы и методы

Наблюдательное ретроспективное исследование проведено в 2011–2022 гг. на базе Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области, который функционировал в составе ОГБУЗ «Центр контроля качества и сертификации лекарственных средств Иркутской области». В качестве юридической основы для работы использовались федеральные законы<sup>4</sup>, нормативно-правовые акты Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения<sup>5</sup>, регламентирующие обращение лекарственных средств.

Основным методом выявления НР являлся метод спонтанных сообщений. Критерием включения карт-извещений в исследование являлось полное их заполнение, а также наличие причинно-следственной связи между применением лекарственного препарата и развитием НР с оценкой степени достоверности не менее чем «возможная» по шкале Наранжо [6]. Валидность данных о группах лекарственных средств обеспечивали путем использования для классификации поражений органов и систем анатомо-терапевтически химической (АТХ) классификации (ее первого уровня), рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), и терминологии НР, разработанной ВОЗ (WHO Adverse Reaction Terminology, WHO-ART). В качестве информационной базы официально утвержденных инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории Российской Федерации, использовали сайт Государственного реестра лекарственных препаратов<sup>6</sup>. Все результаты вносили в базу данных,

<sup>3</sup> Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023–2024–2025. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2023.

<sup>4</sup> Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

<sup>5</sup> Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».

<sup>6</sup> <http://grls.rosminzdrav.ru>

разработанную для этой цели с помощью программы Microsoft Office Excel 2010. Методы статистической обработки не применяли из-за малого количества наблюдений, что было ограничением исследования.

## Результаты и обсуждение

В базе данных Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области были выделены 12 сообщений о НР, возникших при фармакотерапии статинами. Все сообщения поступили от специалистов стационаров и соответствовали надлежащему формату представления информации в картах-извещениях. От общего количества извещений, касающихся применения всех лекарственных препаратов (1068), это составило всего 1,1%.

НР на фоне статинотерапии были зафиксированы у пациентов, возраст которых был от 46 до 75 лет ( $62,5 \pm 13,4$  года), доля женщин среди них составила 58,3% ( $n = 7$ ). Отмечались следующие фоновые заболевания (состояния): ожирение, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, неалкогольная жировая болезнь печени, хронический гепатит вирусной этиологии, гипотиреоз, хроническая сердечная недостаточность.

Все пациенты находились на госпитальном этапе лечения по поводу основного заболевания (ИБС, артериальная гипертензия и др.), госпитализация носила плановый характер. У всех пациентов было установлено атеросклеротическое поражение различных сосудистых бассейнов, 50% в прошлом перенесли инфаркт миокарда

(в сроки от 6 нед. до 1 г.), у 6% в анамнезе был негеморрагический инсульт, у 44% – периферический атеросклероз. В 100% рассмотренных спонтанных сообщений статины были использованы для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий (наличие в анамнезе инфаркта миокарда, ишемического инсульта и др.).

Пациентам была проведена диагностика клинического статуса с определением состояния сосудов методом ультразвукового сканирования: оценка степени их сужения, выявление особенностей патологических изменений (тип атеросклеротической бляшки, наличие пристеночного тромбоза или спазма в пораженных сегментах), сохранность регионального кровотока. Исходные активности креатинкиназы и трансаминаз по данным карт-извещений соответствовали референтным показателям.

Пациенты относились к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений и для их вторичной профилактики находились на адекватной гиполипидемической терапии: 50,0% получали статины в режиме высокой интенсивности и 41,7% – умеренно интенсивную терапию статинами, у 8,3% дополнительно к статинам был назначен эзетимиб.

Гиполипидемическая терапия статинами может сопровождаться возникновением мышечных симптомов (миалгия, миопатия) [7]. В проведенном нами исследовании подобные симптомы были зарегистрированы в 4 (33,3%) случаях: в 3 (24,9%) при монотерапии статинами, в 1 (8,3%) – на фоне комбинированной терапии (статинов + эзетимиб). Еще в 7 (58,3%) случаях миалгии сочетались с повышением активности трансаминаз (табл. 1).

**Таблица 1.** Нежелательные реакции при применении статинов (составлена авторами по данным Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области)

**Table 1.** Adverse drug reactions associated with statins (the table is prepared by the authors citing the data of the Regional Centre for Drug Safety Monitoring of the Irkutsk Region)

Нежелательная реакция	Количество поступивших сообщений		Сопутствующая патология	Препарат / количество нежелательных реакций	Доза, мг/сут
	ед.	%			
Миалгия	4	33,4	Хроническая болезнь почек, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца	Аторвастатин / 2 Симвастатин / 2	80 40
Миалгии в сочетании с повышением активности трансаминаз	7	58,3	Хронический гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность	Аторвастатин / 1 Аторвастатин / 1 Симвастатин / 4 Симвастатин / 1	80 40 40 20
Рабдомиолиз	1	8,3	Сахарный диабет, гипотиреоз, хроническая сердечная недостаточность	Симвастатин / 1	40

Гепатотоксическое действие проявлялось умеренно – повышением активности трансаминаз в 3–5 раз. Положительная динамика (регресс клинических проявлений НР) отслеживалась при уменьшении дозы статина. Одно спонтанное сообщение (8,3%) содержало информацию о рабдомиолизе: на фоне лечения симвастатином в дозе 40 мг/сут на 4-й неделе применения у пациента появились мышечная боль, выявлены повышение уровня КФК и миоглобинурия, что стало причиной отмены препарата.

Все случаи НР были ассоциированы с применением воспроизведенных препаратов симвастатина и аторвастатина. На фоне приема симвастатина было зарегистрировано большее количество НР ( $n=8$ , 66,6%), чем при приеме аторвастатина ( $n=4$ , 33,4%). НР преимущественно развивались у женщин с сопутствующей патологией, такой как СД, ожирение, гипотиреоз, но оценить достоверность выявленных различий не удалось в связи с малым количеством поступивших сообщений.

Степень достоверности причинно-следственной связи между применением лекарственного препарата и развитием НР (табл. 2) во всех случаях была высокой (определенная, вероятная или возможная). Все выявленные НР являлись предсказуемыми, информация о возможности возникновения нарушений со стороны мышечной системы внесена в инструкции по медицинскому применению препаратов группы статинов. Частота их развития была сопоставима с указанной в клинических рекомендациях<sup>7</sup> и источниках литературы [8, 9].

Отметим, что во всех выявленных случаях пациентов можно отнести к группе высокого риска

развития НР при терапии статинами (пожилой возраст, наличие сопутствующей фоновой патологии, симптомы миалгии в анамнезе и др.). Информация о модификации дозовых режимов приема статинов и генетической предрасположенности пациентов к нарушениям со стороны мышечной системы в картах-извещениях отсутствовала.

В настоящее время мнение специалистов о целесообразности назначения статинов самому широкому кругу пациентов и лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых событий отражено в научных публикациях, актуальных отечественных и зарубежных клинических рекомендациях и руководствах<sup>8</sup> [1, 10–13]. Помимо гиполипидемического действия препараты этого класса оказывают дополнительные эффекты (антиишемическое, антипролиферативное и др.), которые могут быть использованы в лечении ССЗ. Простота титрования дозы, удобство приема относятся к тем характеристикам, которые позволяют поддерживать комплаентность терапии. В то же время для выбора оптимальной схемы терапии статинами при ДЛП, которая позволяет избежать развития НР со стороны мышечной системы и печени, необходимо принимать во внимание индивидуальные особенности пациента (полиморбидный фон и возможные межлекарственные взаимодействия на фоне полипрагмазии, пожилой возраст, сопутствующие заболевания почек, печени, мышц в анамнезе, тяжелые физические нагрузки).

В Российской Федерации зарегистрированы следующие препараты группы статинов (в порядке убывания гиполипидемического эффекта): розувастатин в дозах 5, 10, 15, 20 и 40 мг,

**Таблица 2.** Степень достоверности причинно-следственной связи между применением лекарственного препарата из группы статинов и развитием нежелательных реакций по шкале Нارانжо (составлена авторами по данным Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области)

**Table 2.** Naranjo causality scores for adverse drug reactions associated with statins (the table is prepared by the authors citing the data of the Regional Centre for Drug Safety Monitoring of the Irkutsk Region)

Признак	Степень достоверности причинно-следственной связи		
	Определенная (9 баллов)*	Вероятная (5–8 баллов)*	Возможная (1–4 балла)*
Характеристика пациентов по гендерному признаку (женщины/мужчины)	4/2	2/1	1/2
Всего пациентов	чел.	6	3
	%	50	25

\* Оценочные баллы по шкале Нارانжо [6].

<sup>7</sup> Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023–2024–2025. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2023.

<sup>8</sup> Там же.

аторвастатин – 10, 20, 30, 40 и 80 мг/сут, питевастатин – 1, 2 и 4 мг, симвастатин – 10, 20 и 40 мг, флувастатин – 40 и 80 мг. Максимальное снижение уровня ХС-ЛПНП (на 50–55%) возможно при применении высоких доз розувастатина и аторвастатина. Статины различаются по своим фармакокинетическим характеристикам: всасыванию, биодоступности, связыванию с белками плазмы, выведению и растворимости. Всасывание препаратов варьирует от 20 до 98%. Ряд статинов в значительной степени подвергается метаболизму в печени с участием изоферментов цитохрома P450, за исключением правастатина, розувастатина и питевастатина<sup>9</sup>.

У пациентов с высоким риском развития диабета (пожилые и пациенты с метаболическим синдромом, ожирением или другими признаками резистентности к инсулину) и при лечении статинами в высоких дозах следует регулярно контролировать уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) или глюкозы. Для предотвращения развития НР при повышении активности АЛТ >3 верхних границ нормы следует прекратить терапию статинами или уменьшить дозу и провести повторный анализ активности трансаминаз через 4–6 нед. При этом необходимо учитывать, что повышение активности не только АЛТ, но и АСТ возможно при следующих заболеваниях и состояниях: вирусные гепатиты, алкогольный гепатит, цирроз печени, токсическое лекарственно-индуцированное повреждение печени, отравления, длительный прием хлорпромазина, инфекционный мононуклеоз, неалкогольная жировая болезнь печени, холестаза, застойная сердечная недостаточность, мышечная дистрофия, повреждения мышц, панкреатит, миокардит, перикардит, гемолитическая анемия, инфаркт легкого, гипотиреоз, синдром Рея и др. Необходима дифференциальная диагностика<sup>10</sup>. В проведенном нами исследовании у пациентов с НР, ассоциированных с приемом статинов, были такие сопутствующие заболевания, как неалкогольная жировая болезнь печени, хронический гепатит, но все они априори трактовались как фоновая патология в стадии ремиссии, так как исходно не было повышения активности АЛТ, АСТ и уровней других биохимических маркеров.

Пациентам из группы повышенного риска развития миопатии, например пожилым людям

с сопутствующей патологией, пациентам, у которых раньше наблюдались симптомы миалгии или мышечная слабость, или принимающим препараты, с которыми возможно развитие лекарственного взаимодействия, следует определять активность креатинфосфокиназы (КФК). Лечение необходимо прекратить при уровне КФК, в 10 раз превышающем верхнюю границу нормы. В то же время рутинное повторное определение активности этого фермента не обладает прогностической ценностью для выявления рабдомиолиза, так как уровень КФК может повышаться при повреждении мышц или чрезмерной мышечной нагрузке<sup>11</sup>.

Одним из путей оптимизации гиполипидемической терапии является применение новых классов препаратов. С 2016 г. в Российской Федерации одобрены к применению, а с 2017 г. вошли в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов ингибиторы PCSK9 – белка, контролирующего экспрессию рецепторов к ХС-ЛПНП гепатоцитов [14]. Повышенные уровень/функция PCSK9 снижают экспрессию рецепторов ЛПНП и увеличивают концентрацию ХС-ЛПНП в плазме крови, в то время как снижение уровня/функции PCSK9 вызывает снижение уровня ХС-ЛПНП [14]. Ингибиторы PCSK9 – препараты на основе моноклональных антител, генно-инженерных конструкций, в клинических исследованиях показали возможность выраженного снижения уровня ХС-ЛПНП и сердечно-сосудистого риска у пациентов с заболеваниями сердца атеросклеротического генеза. Ингибиторы PCSK9 рекомендованы для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с очень высоким риском, если целевой уровень ХС-ЛПНП не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов (в том числе в сочетании с эзетимибом)<sup>12</sup>. Однако представители класса PCSK9 хотя и не вызывают развития НР со стороны мышечной системы, но имеют непростой профиль безопасности и высокую стоимость, что повышает прямые затраты, связанные с лечением. Поэтому их назначение при ДЛП должно быть тщательно аргументировано [15].

## Заключение

Проведенный в исследовании анализ НР при фармакотерапии статинами свидетельствует

<sup>9</sup> <http://grls.rosminzdrav.ru>

<sup>10</sup> Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023–2024–2025. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2023.

<sup>11</sup> Там же.

<sup>12</sup> Там же.

о приемлемом профиле безопасности препаратов данной группы. Наиболее часто у пациентов наблюдали симптомы нарушений со стороны мышечной системы (миалгии, миопатии, рабдомиолиз), а также НР со стороны печени (умеренное повышение активности трансаминаз). В случае рабдомиолиза препарат был отменен, при выявлении других НР дозы статинов были снижены, в результате чего был достигнут регресс нежелательной симптоматики, что свидетельствует о хорошей подготовке специалистов по трактовке возникающих проблем с переносимостью фармакотерапии.

Для обеспечения эффективной и безопасной терапии статинами усилия врачей практического звена должны быть направлены на подбор адекватной дозы препарата с учетом индивидуальных особенностей и имеющихся у пациента факторов риска, а также на обеспечение приверженности к непрерывному (как правило, пожизненному) приему препаратов этой группы. Минимизации случаев развития НР на фоне терапии статинами будет способствовать также повышение информированности врачей различных специальностей и их участие в осуществлении фармаконадзора, в том числе с использованием метода спонтанных сообщений.

## Литература / References

1. Кухарчук ВВ, Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Арабидзе ГГ, Бубнова МГ, Балахонова ТВ и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;(1):7–40. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;(1):7–40 (In Russ.). <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002>
2. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):CD004816. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004816.pub5>
3. Noyes AM, Thompson PD. The effects of statins on exercise and physical activity. *J Clin Lipidol*. 2017;11(5):1134–44. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.07.003>
4. Janssen L, Allard NAE, Saris CGJ, Keijer J, Hopman MTE, Timmers S. Muscle toxicity of drugs: when drugs turn physiology into pathophysiology. *Physiol Rev*. 2020;100(2):633–72. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2019>
5. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, ред. *Лекарственно-индуцированные заболевания*. Т. I. М.: Прометей; 2022. Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, eds. *Drug-induced diseases*. V. I. Moscow: Prometheus; 2022 (In Russ.).
6. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–45. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
7. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36(17):1012–22. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>
8. Дядык АИ, Куглер ТЕ, Сулиман ЮВ, Зборовский СР, Здиховская ИИ. Побочные эффекты статинов: механизмы развития, диагностика, профилактика и лечение. *Архивъ внутренней медицины*. 2018;8(4):266–76. Dyadyk AI, Kugler TE, Suliman YV, Zborovskyy SR, Zdykhovskaya II. Statin adverse effects: mechanisms, diagnosis, prevention and management. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(4):266–76 (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276>
9. Соболева НИ. Нежелательные побочные эффекты статинов в терапии пациентов старшего возраста. *Клиническая геронтология*. 2020;(5–6):34–8. Soboleva NI. Adverse effects of statin therapy in older patients. *Clinical Gerontology*. 2020;(5–6):34–8 (In Russ.). EDN: [EDOXAB](https://doi.org/10.1161/01.cir.96.12.4211)
10. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation*. 1997;96(12):4211–8. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.12.4211>
11. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09327-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09327-3)
12. Janssen L, Allard NAE, Saris CGJ, Keijer J, Hopman MTE, Timmers S. Muscle toxicity of drugs: when drugs turn physiology into pathophysiology. *Physiol Rev*. 2020;100(2):633–72. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2019>

13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
14. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;54:273–93.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025>
15. Korman MJ, Retterstøl K, Kristiansen IS, Wisløff T. Are PCSK9 inhibitors cost effective? *Pharmacoeconomics*. 2018;36(9):1031–41.  
<https://doi.org/10.1007/s40273-018-0671-0>

**Вклад авторов.** Авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.О. Кочкина* – концепция и дизайн исследования, систематизация и анализ данных карт-извещений и данных литературы, редактирование текста рукописи; *Н.В. Верлан* – сбор данных карт-извещений, написание и редактирование текста рукописи.

**Соответствие принципам этики.** Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные сведения были основаны на обезличенных данных и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

**Authors' contributions.** The authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Elena O. Kochkina* conceptualised and designed the study, collated and analysed adverse drug reaction reporting forms and literature data, and edited the manuscript. *Nadezhda V. Verlan* collected adverse drug reaction reporting forms, drafted and edited the manuscript.

**Ethics approval.** According to the authors, the analysis was based on anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this work is exempt from the ethics approval process.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Кочкина Елена Олеговна**, канд. мед. наук  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4955-5210>  
[kochkina.elena@rambler.ru](mailto:kochkina.elena@rambler.ru)

**Верлан Надежда Вадимовна**, д-р мед. наук,  
профессор  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4603-0200>  
[nadverlan@mail.ru](mailto:nadverlan@mail.ru)

Поступила 06.06.2023

После доработки 15.08.2023

Принята к публикации 30.08.2023

**Elena O. Kochkina**, Cand. Sci. (Med.)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4955-5210>  
[kochkina.elena@rambler.ru](mailto:kochkina.elena@rambler.ru)

**Nadezhda V. Verlan**, Dr. Sci. (Med.),  
Professor  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4603-0200>  
[nadverlan@mail.ru](mailto:nadverlan@mail.ru)

Received 6 June 2023

Revised 15 August 2023

Accepted 30 August 2023