

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ НА МЫШЕЧНУЮ ТКАНЬ, ПЕЧЕНЬ И НЕРВНУЮ СИСТЕМУ: МИФЫ И РЕАЛЬНОСТЬ

И.В. Тарасова

ООО «СМ-клиника», ул. Академика Анохина, 8, Москва, Российская Федерация, 119602.

Основные положения

В данном обзоре систематизированы актуальные данные о возможных побочных эффектах статинов на мышечную ткань, печень и нервную систему.

Аннотация

Сердечно-сосудистые заболевания – основная причина смертности во всем мире. Статины являются препаратами первой линии для первичной и вторичной профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Несмотря на доказанную пользу статинов, приверженность к их приему остается низкой в связи с широкой распространенностью в обществе убеждений в высокой частоте побочных эффектов, вызываемых этой группой препаратов. С учетом продолжающегося роста сердечно-сосудистой заболеваемости, проблема отказа от приема статинов приобретает особую актуальность.

Целью данного исследования является изучение возможного воздействия статинов на мышечную ткань, печень и нервную систему. Проведен обзор актуальной научной литературы, который показал, что опасность побочных эффектов статинов сильно преувеличена. Мышечные симптомы в большинстве случаев обусловлены эффектом ноцебо/драцебо. Клинически значимые миотоксичность и гепатотоксичность встречаются крайне редко и потенциально обратимы. В некоторых исследованиях имеются данные о незначительном повышении риска геморрагического инсульта на фоне приема статинов, однако их польза в предупреждении ишемического инсульта многократно превышает риски. Таким образом, с учетом сопоставления эффективности и безопасности, необоснованные опасения не должны препятствовать назначению статинов.

Ключевые слова: Атеросклероз, статины, побочные эффекты статинов.

Автор, ответственный за переписку: Тарасова И.В., ул. Сервантеса, д. 1, г. Москва, Российская Федерация, ira-tar76@ya.ru.

Для цитирования: Тарасова И.В. Побочные эффекты статинов на мышечную ткань, печень и нервную систему: мифы и реальность // Инновационное развитие врача. 2025. №1. С. 18-29. DOI:10.24412/ol-37091-2025-1-18-29

Поступила в редакцию: 15.03.2025;

поступила после доработки: 26.04.2025;

принята к печати: 7.05.2025

SIDE EFFECTS OF STATINS ON SKELETAL MUSCLE, LIVER, AND NERVOUS SYSTEM: MYTHS AND REALITY

Irina V. Tarasova

SM-clinic LLC, Akademika Anokhina str. 8, Moscow, Russian Federation, 119602.

Highlights

This review consolidates current data on the potential side effects of statins on skeletal muscle, liver function, and the nervous system.

Abstract

Cardiovascular diseases remain the leading cause of mortality worldwide. Statins are first-line drugs for both primary and secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases.

Despite their proven benefits, adherence to statin therapy remains low due to widespread public beliefs about the high frequency of side effects associated with these drugs. Given the ongoing rise in cardiovascular disease prevalence, the issue of statin discontinuation is of growing clinical importance.

The aim of this study was to investigate the potential effects of statins on muscle tissue, the liver, and the nervous system. A review of current scientific literature revealed that the risks of statin side effects are significantly overstated. Muscle-related symptoms are largely attributable to nocebo/drugcebo effects. Clinically significant myotoxicity and hepatotoxicity are exceedingly rare and potentially reversible. Some studies suggest a minor increase in the risk of hemorrhagic stroke with statin use; however, their benefits in preventing ischemic stroke far outweigh these risks. Thus, when weighing efficacy against safety, unfounded concerns should not hinder the prescription of statins.

Keywords: atherosclerosis, statins, statin-associated side effects

Corresponding author: Tarasova I.V., Cervantes str., 1, Moscow, Russian Federation, ira-tar76@ya.ru.

For citation: Tarasova I.V. Side effects of statins on skeletal muscle, liver, and nervous system: myths and reality. Innovative doctor's development. 2025;(1): 18-29. DOI:10.24412/cl-37091-2025-1-18-29

Received: 15.03.2025;

received in revised form: 26.04.2025;

accepted: 7.05.2025

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
ВГН – верхняя граница нормы
ВМК – внутримозговое кровоизлияние
КК – креатинкиназа
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
САМС – статин-ассоциированные мышечные симптомы
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующую позицию среди причин смертности во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. смертность от ССЗ достигала 17,9 млн человек, что составило 32% от всех случаев [1].

Согласно зарубежным и отечественным клиническим рекомендациям, статины являются препаратами первой линии для первичной и вторичной профилактики атеросклеротических ССЗ [2–4]. Они снижают выработку холестерина в печени, ингибируя 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазу, и активируют выработку рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), приводя к повышенному выведению ЛПНП из кровотока. Кроме липидснижающего действия, статины обладают плеiotропными эффектами: ингибируют синтез провоспалительных цитокинов, повышают синтез оксида азота в эндотелии, оказывают антитромботическое действие, в результате чего стабилизируются атеросклеротические бляшки, уменьшается эндотелиальная дисфункция, снижается риск атеротромбоза [5].

Эффективность статинов очень высока. Масштабные данные, полученные в ходе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), демонстрируют, что каждое снижение уровня холестерина ЛПНП на 1 ммоль/л при терапии статинами приводит к снижению риска развития ССЗ и смерти от сердечно-сосудистых осложнений на 25% в течение каждого года приема, а снижение ЛПНП на 2 ммоль/л снижает этот риск на 50% [6].

Несмотря на доказанную пользу статинов, приверженность к их приему остается низкой. Среди пациентов, которым назначаются статины с целью первичной профилактики, почти 75% прекращают лечение в течение первых двух лет [7], что приводит к повышению риска развития сердечно-сосудистых событий и частоты госпитализаций на 33% [8]. Основная причина низкой приверженности к приему статинов — боязнь побочных эффектов.

В данной статье рассмотрены наиболее распространенные опасения пациентов (потенциальное воздействие статинов на мышечную ткань, печень и нервную систему). В базах PubMed и eLIBRARY.RU проведен поиск обзоров, метаанализов и оригинальных исследовательских статей за 2019–2024 годы с ключевыми словами «статины» и «побочные эффекты».

Результат анализа актуальных научных данных о влиянии статинов на мышцы, печень и головной мозг представлен в литературном обзоре.

Частота возникновения

Мышечные симптомы — самая частая причина отказа от статинов. В многочисленных наблюдательных исследованиях от 10% до 25% пациентов сообщали о болях в мышцах при приеме этих препаратов [9, 10]. Так, в исследовании STATE (Statin Adverse Treatment Experience) оценивалось использование статинов у 1500 пациентов [11]. Из участников исследования 332 человека (22,1%) сообщили, что прекратили лечение из-за мышечных симптомов, при этом в большинстве случаев болевой синдром не сопровождался повышением уровня креатинкиназы (КК).

Распространенность мышечных болей, связанных со статинами, широко варьируется в зависимости от регистра и набора данных наблюдений. В РКИ частота мышечных симптомов составляет около 5%. Например, по данным метаанализа 176 исследований (который включал 112 РКИ и 64 когортных исследования с участием 4 143 517 пациентов), проведенного Международной группой экспертов по липидам, непереносимость статинов составила 4,9% [12].

Существует явное несоответствие между частотой статин-ассоциированных мышечных симптомов (САМС) в РКИ и в наблюдательных исследованиях. Это можно объяснить особенностями отбора в РКИ с невключением пациентов с заболеваниями и состояниями, повышающими риск миопатии. Второе возможное объяснение данного несоответствия — эффект ноцебо/драцебо [6]. Этот эффект противоположен эффекту плацебо, когда пациент чувствует улучшение при приеме инертного препарата из-за убеждения в его эффективности. При наличии негативных ожиданий, наоборот, может возникнуть ухудшение самочувствия при приеме инертного вещества (тогда говорят об эффекте ноцебо) или лекарственного препарата при отсутствии доказательств его отрицательного фармакологического воздействия (эффект драцебо).

Эффект ноцебо/драцебо при приеме статинов был продемонстрирован в исследованиях. Так, в исследовании с перекрестным двойным слепым дизайном SAMSON (Self-Assessment Method for Statin Side-effects or Nocebo) 60 пациентов, которые ранее прекратили прием статинов из-за мышечных

симптомов, в течение 12 месяцев в случайном порядке чередовали 1-месячные периоды приема atorvastatina 20 мг, плацебо и отсутствия приема таблеток [13]. Авторы заметили, что выраженность симптомов была одинаковой в периоды приема статина и плацебо, однако в периоды отсутствия приема любых таблеток симптомы были значительно менее выражены [14, 15]. В похожем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании StatinWISE (Statin Web-based Investigation of Side Effects) приняли участие 200 пациентов, которые прекратили или собирались прекратить лечение [16]. Испытуемые получали atorvastatin в дозе 20 мг в день и плацебо в течение шести двойных слепых периодов по два месяца каждый, при этом не было выявлено различий в частоте и тяжести нежелательных явлений между статинном и плацебо. После окончания исследований SAMSON и StatinWISE более половины участников возобновили лечение.

Метаанализ данных 154 664 участников 23 исследований показал, что >90% САСМ не связаны с биохимическими свойствами статинов [17]. Только в 5–10% случаев мышечные симптомы обусловлены непосредственно фармакологическим воздействием. Среди них крайне редко (примерно у 1 из 10 000) наблюдается миопатия, когда мышечные боли сопровождаются повышением уровня КК в 10 и более раз по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) [18], однако данное состояние обычно полностью регрессирует после отмены препарата. Рабдомиолиз (наиболее тяжелая и редкая форма повреждения мышц, при которой уровень КК повышается более чем в 40 раз, возникает миоглобурия и почечная недостаточность), встречается в 2–3 случаях на 100 000 пациентов [19].

Факторы риска

С учетом стратегической значимости повышения приверженности к лечению, необходимо прикладывать больше усилий для снижения частоты возникновения мышечных болей, информируя пациентов об эффективности и безопасности статинов, а также о высокой частоте эффекта ноцебо/драбео. Кроме того, необходимо учитывать факторы риска развития миопатии. К таким факторам относятся: женский пол, возраст старше 80 лет, азиатское происхождение, низкий индекс массы тела, интенсивные физические нагрузки, тяжелые травмы, хирургические вмешательства, острые инфекции, гипотиреоз, сахарный диабет, нарушение функции почек (хроническая болезнь почек 3, 4 и 5 степени), дефицит витамина D, отягощенный анамнез (воспалительные или наследственные мышечные дефекты, предшествующая миотоксичность), наследственная предрасположенность, злоупотребление алкоголем и другими токсическими веществами [20, 21].

По данным исследований, более интенсивные режимы приема статинов (например, 80 мг atorvastatina или 40 мг rosuvastatina) связаны с большей частотой мышечных болей по сравнению с режимами низкой и умеренной интенсивности. Частота возникновения миопатии и рабдомиолиза, как правило, увеличивается с увеличением дозы препарата [18].

При выборе статина важно учитывать особенности его метаболизма и возможные взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Например, такие статины, как ловастатин, симvastatin и atorvastatin, метаболизируются ферментом CYP3A4, поэтому одновременное назначение ингибиторов CYP3A4 (амиодарона, азольных противогрибковых препаратов, циклоспорина, макролидных антибиотиков, ритонавира, дилтиазема, верапамила и других) повышает риск побочных эффектов. Флувастатин, ловавастатин, розувастатин метаболизируются ферментом CYP2C9, поэтому повышается риск побочных эффектов при одновременном приеме ингибиторов этого фермента (например, флуконазола или фенофибрат). В метаболизме atorvastatina, флувастатина, ловавастатина, правастатина, питавастатина, розувастатина, симvastatina принимают участие фермент OATP1B1, поэтому стоит обратить внимание на возможность побочных эффектов при назначении таких препаратов, как гемфиброзил, макролидные антибиотики, карбамазепин [10, 22]. Существуют интернет-ресурсы, которые могут помочь оценить возможное лекарственное взаимодействие, например, приложение Американского колледжа кардиологов (<https://www.acc.org/statinintoleranceapp>).

Также было выявлено, что употребление грейпфрутового сока вместе с некоторыми статинами может привести к миопатии. В составе этого сока содержится фуранокумарины, которые подавляют фермент CYP3A4, вследствие чего действие симvastatina, ловастатина и atorvastatina может быть значительно усилено. Потребление более 500 мл сока в день приводит к 5-кратному увеличению концентрации симvastatina в плазме, и этого следует избегать [18].

Побочные эффекты ограничивают приверженность к лечению, поэтому обратимые факторы риска развития САСМ необходимо активно выявлять и устранять.

Механизмы развития

Механизмы, лежащие в основе патогенеза САСМ, остаются неясными. Был предложен ряд гипотез, однако ни одна из них не была однозначно доказана. Существует предположение, что в результате действия статинов снижается уровень холестерина в мембранах митохондрий и нарушается ионный баланс. Также весьма популярно представление о том, что из-за ингибирования синтеза мевалоната снижается уровень промежуточных продуктов синтеза холестерина, таких как фарнезилпирофосфат и коэнзим Q10, что может нарушать работу митохондрий [23].

Предполагается, что миопатия представляет собой гетерогенное состояние, возникающее вследствие совокупности факторов: воздействия статина на клеточные мембраны и митохондрии; ингибирования ферментов цитохрома P450 при лекарственных взаимодействиях; генетических, метаболических и иммунологических особенностей пациента. В некоторых случаях статины могут способствовать клиническому проявлению латентных миопатий. Существует также гипотеза об аутоиммунном характере повреждения

миоцитов. Несмотря на все предложенные механизмы, точная патофизиология статин-индуцированной миопатии в настоящее время неизвестна [24].

Диагностика

Мышечные симптомы на фоне приема статинов зачастую субъективны, а надежного лабораторного и визуально-морфологического маркера статин-ассоциированного повреждения мышц не существует, поэтому диагностика данного патологического процесса может вызывать затруднения.

КК не является специфичным лабораторным показателем, поскольку у пациентов с мышечными симптомами ее уровень часто находится в норме, а у пациентов без симптомов может быть повышен. Кроме САМС, имеется множество других причин повышения КК: эндокринные расстройства (гипертиреоз, гипотиреоз, гипопаратиреоз, синдром Кушинга), заболевания соединительной ткани, болезни сердца (сердечная недостаточность, миокардит, острый коронарный синдром), травмы, операции, внутримышечные инъекции, судороги, интенсивные упражнения, интоксикации, метаболические и другие нарушения. Самой распространенной причиной мышечных болей являются физические нагрузки. Прежде чем диагностировать САМС, следует рассмотреть другие причины болевого синдрома и повышения КК.

При подозрении на статин-ассоциированную патологию мышц в первую очередь необходимо оценить характер и локализацию болей, определить уровень КК и сопоставить временную связь клинико-лабораторных нарушений с приемом статина. В типичных случаях мышечные боли симметричны, затрагивают проксимальные отделы бедер, икроножные мышцы, мышцы спины, возникают в первые 3 месяца после начала лечения [25]. Появление симптомов также может быть связано с увеличением дозы статина и с началом приема взаимодействующего лекарственного препарата. В большинстве случаев симптомы не сопровождаются повышением уровня КК, но при сочетании болей с лабораторными нарушениями при отсутствии других причин вероятность САМС возрастает [26].

Чтобы оценить связь симптомов с приемом статина, препарат может быть отменен на 2-4 недели. Исчезновение симптомов и нормализация КК говорят в пользу САМС. Если же симптомы и/или лабораторные изменения сохраняются, необходимо искать другие причины [25]. В случае возобновления болей и повышения КК после повторного назначения препарата диагностируется САМС.

В процессе диагностики может быть применен клинический индекс SAMS-CI (Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index), который оценивает диагноз как вероятный, возможный и маловероятный в зависимости от локализации, характера, времени возникновения и исчезновения симптомов [26].

Тактика при возникновении мышечных болей на фоне приема статинов

Клинический подход при наличии мышечных симптомов зависит от уровня КК, сердечно-сосудистого риска и переносимости симптомов [6]. При КК > 4 ВГН и низком риске ССЗ статина следует отменить. При высоком риске и уровне КК > 4 ВГН, но < 10 ВГН, терапию статинами можно продолжить, но прекратить, если уровень КК превысит 10 ВГН. Если после прекращения приема уровень КК снижается, можно попробовать возобновить прием статина в меньшей дозе или заменить на другой препарат.

При КК > 10 ВГН терапию статинами следует прекратить. Если риск ССЗ высокий и после отмены статина уровень КК нормализовался, можно рассмотреть возможность назначения другого статина в низкой дозе. Если симптоматика и лабораторные нарушения сохраняются, необходим поиск альтернативных причин миопатии.

При возникновении генерализованной мышечной боли, миоглобинурии и повышении КК > 40 ВГН следует заподозрить рабдомиолиз, отменить статин, оценить функцию почек и госпитализировать пациента.

Международная группа экспертов по липидам ILEP (The International Lipid Expert Panel) предложила подход к терапии MEDS (Minimize, Educate, Diet/nutraceuticals, Symptoms/biomarkers) [6, 27]. Он основан на минимизации перерывов в приеме статинов, информировании пациентов об их преимуществах, использовании гипохолестериновой диеты, наблюдении за симптомами и биомаркерами. Для обобщения потенциальных подходов к лечению частичной непереносимости статинов ILEP также предложила методику SLAP (Switch statin, Lower dose, Alternate-day dosing, Polypharmacy) [27] – назначение статина с другим вариантом метаболизма, снижение дозы, дозирование через день, добавление другого гиполлипидемического препарата.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что примерно 60-80% пациентов с мышечными симптомами в конечном итоге способны перенести терапию статинами при тщательном подборе препарата, дозы и режима дозирования [10]. Непереносимость любых доз 3-4 статинов или недостижение целевых значений липидов является основанием для назначения других групп липидснижающих препаратов.

Кроме минимизации фармакологической непереносимости, крайне важно построение эффективной коммуникации между врачом и пациентом для снижения частоты эффекта ноцебо/драцебо, повышения приверженности к лечению и, в конечном итоге, для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Защитный эффект статинов значительно превышает риски мышечных симптомов, которые в большинстве случаев полностью обратимы.

Таблица 1. Действия врача при повышении КК на фоне приема статинов [4]

Table 1. Clinical management of elevated CK levels during statin therapy

Уровень КК / CK Level	Тактика / Management Strategy
<4 ВГН / <4 ULN	<ul style="list-style-type: none"> при отсутствии симптомов миопатии продолжить прием статина / Continue statin if no myopathy symptoms are present при наличии симптомов необходим мониторинг КК / Monitor CK if symptoms arise если симптомы миопатии сохраняются, необходимо отменить статин, провести повторную оценку симптомов и уровня КК через 6 недель после отмены / If symptoms persist, discontinue statin and reassess CK and symptoms after 6 weeks после исчезновения симптомов и нормализации КК возобновить назначение статина в меньшей дозе, возможна комбинированная гиполипидемическая терапия / Once symptoms resolve and CK normalizes, restart statin at a lower dose; consider combination lipid-lowering therapy
≥4 ВГН / ≥4 ULN	<ul style="list-style-type: none"> оценить показания для назначения статина / Reevaluate indication for statin therapy
>10 ВГН / >10 ULN	<ul style="list-style-type: none"> отмена статина / Discontinue statin контроль функции почек / Monitor renal function мониторинг КК каждые 2 недели / Check CK levels every 2 weeks
<10 ВГН, симптомов миопатии нет / <10 ULN, no myopathy symptoms	<ul style="list-style-type: none"> продолжить терапию статином / Continue statin therapy мониторинг КК через 2–6 недель / Recheck CK in 2–6 weeks
<10 ВГН, симптомы миопатии есть / <10 ULN, myopathy symptoms present	<ul style="list-style-type: none"> отмена статина / Discontinue statin мониторинг КК до его нормализации / Monitor CK until normalization после нормализации уровня КК ре-старт терапии статином в меньшей дозе / Restart statin at a reduced dose after CK normalizes исключение других причин повышения КК / Rule out other causes of elevated CK если уровень КК сохраняется высоким при мониторинге – подтверждение развития миопатии / Persistent high CK levels confirm myopathy
>40 ВГН / >40 ULN	<ul style="list-style-type: none"> отмена статина, контроль функции почек, госпитализация пациента / Discontinue statin, monitor renal function, hospitalize the patient

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы, КК – креатинкиназа.

Note: ULN – upper limit of normal; CK – creatine kinase.

Статины и дисфункция печени

Частота возникновения

Еще одно распространенное опасение пациентов при назначении статинов – возможное воздействие на печень. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению дислипидемии от 2019 года, легкое повышение уровня трансаминаз печени наблюдается у 0,5–2,0% пациентов, принимающих любые статины, что не сильно отличается от эффекта плацебо [2]. Анализ 49 исследований с участием более 14 000 испытуемых продемонстрировал повышение уровня печеночных трансаминаз >3 ВГН у 0,1%, 0,6% и 0,2% пациентов, получавших аторвастатин в дозе 10 мг, аторвастатин в дозе 80 мг и плацебо [28]. Повышение

ферментов печени обычно наблюдается в первые 3 месяца после начала приема статинов. Примерно у 70% пациентов лабораторные показатели возвращаются к исходному при продолжении терапии статинами, а в других случаях — после прекращения приема [29]. Предполагается, что этиология бессимптомных и преходящих отклонений в уровне аминотрансфераз может быть связана с изменениями липидных мембран гепатоцитов, приводящими к повышению их проницаемости, однако точные механизмы остаются неясными.

Клинически выраженная гепатотоксичность статинов встречается крайне редко. Исследования показали, что частота случаев гепатоцеллюлярного повреждения

печени составляет 19 случаев на 100 000 человек, а холестатического повреждения 1,47 на 300 000 человек [29]. Как правило, нарушения обратимы без какого-либо вмешательства, кроме прекращения приема препарата. Печеночная дисфункция чаще наблюдается у пациентов, принимающих максимальные дозы статинов в сочетании с другими препаратами, использующими ферментный путь цитохрома P450.

Тактика при повышении уровня трансаминаз

Рутинный мониторинг ферментов печени при отсутствии симптомов не требуется [2]. При появлении клинических признаков гепатотоксичности (например, при пожелтении кожи или склер), целесообразно проконтролировать уровень ферментов и исключить все возможные альтернативные причины поражения печени.

Чаще всего на фоне приема статинов встречается небольшое повышение уровня трансаминаз <3 ВГН. Если при этом отсутствуют клинические проявления, нет необходимости снижать дозу или прекращать прием статинов, однако следует проводить контроль лабораторных показателей в динамике.

При повышении аланинаминотрансферазы (АЛТ) ≥ 3 ВГН тактика зависит от сердечно-сосудистого риска. При низком риске статины следует отменить. Пациентам с высоким и очень высоким риском ССЗ необходимо стремиться продолжать терапию, однако требуется период отмены до нормализации печеночных трансаминаз. После нормализации возможны попытки возобновления приема в меньшей дозе или смена статина, а при неэффективности этих мероприятий – переход на липидснижающий препарат другой группы [30].

Для предупреждения гепатотоксичности необходимо учитывать факторы риска и не назначать статины пациентам с активным заболеванием печени и декомпенсированным циррозом, избегать потенциально опасного комбинированного приема лекарств, например, одновременного назначения с ингибиторами СYP3A4.

Назначение статинов пациентам с сопутствующими хроническими заболеваниями печени

Исследования показывают, что статины могут оказывать положительное влияние на ранних стадиях некоторых хронических заболеваний печени. Наиболее убедительные данные получены в отношении неалкогольной жировой болезни печени. В РКИ было выявлено уменьшение признаков стеатоза при визуализации и улучшение лабораторных показателей на фоне приема статинов [31].

Проводились ретроспективные исследования на больших группах пациентов с предцирротическими состояниями и компенсированным циррозом печени, которые показали, что лечение статинами связано со снижением риска развития и прогрессирования цирроза, возникновения гепатоцеллюлярной карциномы и смерти [32]. Во включенных исследованиях изучали заболевания печени с различной этиологией, такие как алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени,

Таблица 2. Действия врача при повышении АЛТ на фоне приема статинов [4]

Table 2. Clinical Management of Elevated ALT Levels During Statin Therapy

Уровень АЛТ / ALT Level	Тактика /Management Strategy
< 3 ВГН (< 3 ULN)	<ul style="list-style-type: none"> • продолжить терапию статином / Continue statin therapy • повторный контроль АЛТ через 4–6 недель / Recheck ALT in 4–6 weeks
≥ 3 ВГН (≥ 3 ULN)	<ul style="list-style-type: none"> • отмена терапии / Discontinue therapy • контроль АЛТ через 4–6 недель после отмены / Recheck ALT 4–6 weeks after discontinuation • возобновление терапии после нормализации АЛТ / Resume therapy after ALT normalization • при сохранении повышенного уровня АЛТ поиск других причин / If ALT remains elevated, investigate other potential causes

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Note: ULN – upper limit of normal; ALT – alanine aminotransferase.

вирусные гепатиты В и С и другие. Было установлено, что статины стимулируют выработку сосудистым эндотелием оксида азота, могут снижать портальную гипертензию, подавлять воспалительную реакцию и фиброз.

Таким образом, пациенты со стабильным хроническим заболеванием печени и циррозом в компенсированной стадии могут принимать статины под контролем показателей функции печени. Однако, при повышении трансаминаз до 3 ВГН и выше прием следует прекратить [33].

Статины и патология нервной системы

Статины и инсульт

Высокий уровень ЛПНП является установленным фактором риска возникновения ишемического инсульта. Лечение статинами снижает риск ишемических инсультов на 15–35% при снижении ЛПНП на 1 ммоль/л [2]. В российских и зарубежных руководствах рекомендуется снижать уровень ЛПНП с помощью статинов или комбинации препаратов с целью первичной

и вторичной профилактики цереброваскулярных событий [3, 34, 35].

Несмотря на доказанную пользу в предупреждении ишемического инсульта, вопрос о влиянии статинов на внутримозговые кровоизлияния (ВМК) остается открытым – некоторые исследования указывают на потенциальное повышение риска геморрагического инсульта, в то время как другие не выявляют такой связи. Например, в популяционном когортном исследовании, включавшем 2 728 пациентов, ранее перенесших геморрагический инсульт, и 52 964 пациента с ишемическим инсультом в анамнезе, не было обнаружено увеличения риска ВМК [36]. Противоположные результаты были получены в систематическом обзоре и метаанализе РКИ, включавшем 216 258 испытуемых, авторы которого обнаружили увеличение риска геморрагического инсульта на фоне приема статинов на 17% [37].

Влияние статинов на риск возникновения геморрагического инсульта требует дальнейшего изучения. Возможное увеличение числа случаев ВМК компенсируется гораздо более выраженным снижением риска ишемического инсульта и других атеросклеротических сосудистых событий, поэтому при наличии показаний статины должны быть назначены в соответствии с клиническими рекомендациями.

Статины и когнитивные функции

Известно, что в 2012 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США потребовало добавить в инструкцию всех статинов предупреждение о возможных когнитивных побочных эффектах (таких как потеря памяти и спутанность сознания) [38]. Основанием для этого решения послужили сообщения о побочных эффектах, поступившие от пациентов. В дальнейшем проводились многочисленные исследования, которые не получили доказательств отрицательного влияния статинов на когнитивную функцию. Например, был проведен систематический обзор РКИ и проспективных наблюдательных исследований с участием 1 404 459 человек, в котором не было выявлено связи между использованием статинов и неблагоприятными когнитивными эффектами [39].

По данным некоторых исследований, использование статинов снижает риск развития деменции от всех причин [40]. Точный механизм, с помощью которого статины влияют на когнитивные функции, неизвестен. Предполагается, что потенциальные нейропротекторные эффекты связаны с гипохолестеринемическими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами статинов.

Влияние терапии статинами на когнитивные функции может модулироваться в зависимости от продолжительности лечения. Пациенты, использующие статины более 1 года, имеют значительно меньший риск развития деменции по сравнению с теми, кто их не использовал [41].

Изучался также вопрос, существует ли риск негативного влияния на мозг при низком уровне холестерина. Были получены данные, что даже при очень низких уровнях холестерина ЛПНП (0,28–0,44 ммоль/л), достигнутых при добавлении эволокумаба к терапии статинами, когнитивные функции не изменялись [2].

Выводы

Лечение статинами является хорошо зарекомендовавшей себя стратегией снижения частоты атеросклеротических событий, включая инфаркт миокарда, инсульт и коронарную реваскуляризацию. Идея о том, что непереносимость статинов является частой проблемой, широко распространена в обществе и наносит серьезный ущерб здоровью населения, снижая эффективность профилактики и лечения атеросклеротических ССЗ.

Более 30 лет клинических исследований показали, что серьезные побочные эффекты на фоне приема статинов возникают крайне редко. При лечении 10 000 пациентов в течение 5 лет по стандартной схеме приема статинов можно ожидать около 5 случаев миопатии (один из которых может привести к рабдомиолизу) и около 5 случаев геморрагических инсультов [42]. При некоторых обстоятельствах (например, при наличии факторов риска и/или при взаимодействии с определенными препаратами) количество побочных эффектов увеличивается, но оно все равно равно незначительно и несопоставимо с пользой. Несомненно, что при назначении гиполипидемической терапии необходимо знать о возможных побочных эффектах, предупреждать их и своевременно выявлять.

Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения механизмов потенциального токсического воздействия статинов, разработки надежных биомаркеров раннего выявления мио- и гепатотоксичности, определения влияния статинов на когнитивные функции и риски развития геморрагического инсульта. Это позволит разработать персонализированные подходы к назначению статинов, снизить частоту негативных эффектов, улучшить их диагностику и повысить приверженность пациентов к лечению.

Побочные эффекты статинов, как правило, обратимы при изменении дозы или при переходе на другой препарат данного класса. В отличие от этого, инфаркт миокарда или ишемический инсульт необратимо повреждают сердце или мозг и могут привести к летальному исходу. Таким образом, для пациентов, которым статины показаны в соответствии с современными рекомендациями, польза от приема гораздо выше риска побочных эффектов, поэтому опасения по поводу безопасности не должны препятствовать эффективному лечению.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторе

Тарасова Ирина Владимировна, врач-кардиолог, ООО «СМ-клиника», Москва, Российская Федерация.

ORCID: 0009-0003-1366-8835

Information about the author

Irina V. Tarasova, MD, SM-clinic LLC, Moscow, Russian Federation.

ORCID: 0009-0003-1366-8835

Список литературы

- World Health Organisation. Cardiovascular Diseases. 2021. [дата обращения: 22.02.2025]. Доступно по ссылке: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases>
- Mach F., Baigent C., Catapano A., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur Heart J*. 2020. Vol.41. №1. P. 111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
- Бойцов С.А., Порогова Н.В., Аншелес А.А., и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации // *Российский кардиологический журнал*. 2023. Т.28. №5. С. 5452. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5452
- Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 // *Российский кардиологический журнал*. 2023. Т. 28. №5. С. 250-297. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471
- Zhang Q., Dong J., Yu Z. Pleiotropic use of Statins as non-lipid-lowering drugs // *International journal of biological sciences*. 2020. Vol.16. №14. P. 2704-2711. doi: 10.7150/ijbs.42965
- Penson P., Bruckert E., Marais D., et al. Step-by-step diagnosis and management of the nocebo/drugcebo effect in statin-associated muscle symptoms patients: a position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP) // *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2022. Vol.13. №3. P. 1596-1622. doi: 10.1002/jcsm.12960
- Hussain A., Kaler J., Ray S. D. The benefits outweigh the risks of treating hypercholesterolemia: the statin dilemma // *Cureus*. 2023. Vol.15. №1. doi: 10.7759/cureus.33648
- Giral P., Neumann A., Weill A., et al. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France // *Eur Heart J*. 2019. Vol.40. № 43. P. 3516-3525. doi: 10.1093/eurheartj/ehz458
- Cheeley M.K., Saseen J.J., Agarwala A., et al. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient // *Journal of Clinical Lipidology*. 2022. Vol.16. №4. P. 361-375. doi: 10.1016/j.jacl.2022.05.068
- Warden B.A., Guyton J.R., Kovacs A.C., et al. Assessment and management of statin-associated muscle symptoms (SAMS): A clinical perspective from the National Lipid Association // *Journal of clinical lipidology*. 2023. Vol.17. №1. P. 19-39. doi: 10.1016/j.jacl.2022.09.001
- Jacobson T.A., Cheeley M.K., Jones P.H., et al. The STatin Adverse Treatment Experience Survey: Experience of patients reporting side effects of statin therapy // *Journal of clinical lipidology*. 2019. Vol.13. №3. P. 415-424. doi: 10.1016/j.jacl.2019.04.011
- Bytyci I., Penson P.E., Mikhailidis D.P., et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis // *European heart journal*. 2022. Vol.43. №34. P. 3213-3223. doi: 10.1093/eurheartj/ehac015
- Howard J. P., Wood F.A., Finegold J.A., et al. Side effect patterns in a crossover trial of statin, placebo, and no treatment // *Journal of the American College of Cardiology*. 2021. Vol.78. №12. P. 1210-1222. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.022
- Penson P. E., Banach M. Nocebo/drugcebo effect in statin-intolerant patients: an attempt at recommendations // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42. №47. P. 4787-4788. doi: 10.1093/eurheartj/ehab358
- Wood F. A., Howard J.P., Finegold J.A., et al. N-of-1 trial of a statin, placebo, or no treatment to assess side effects //

- New England Journal of Medicine. 2020. Vol.383. №22. P. 2182-2184. doi: 10.1056/NEJMc2031173
16. Herrett E., Williamson E., Brack K., et al. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials // *BMJ*. 2021. Vol. 372. P. n135. doi: 10.1136/bmj.n135
17. Reith C., Baigent C., Blackwell L., et al. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials // *The Lancet*. 2022. Vol. 400. №10355. P. 832-845. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01891-8
18. Newman C. B., Preiss D., Tobert J.A., et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2019. Vol. 39. №2. P. e38-e81. doi: 10.1161/ATV.0000000000000073
19. Khatiwada N., Hong Z. Potential Benefits and Risks Associated with the Use of Statins // *Pharmaceutics*. 2024. Vol. 16. №2. P. 214. doi: 10.3390/pharmaceutics16020214
20. Safitri N., Alaina M.F., Pitaloka D., et al. A narrative review of statin-induced rhabdomyolysis: molecular mechanism, risk factors, and management // *Drug, healthcare and patient safety*. 2021. Vol.13. P. 211-219. doi: 10.2147/DHPS.S333738
21. Camerino G. M., Tarantino N., Canfora I., et al. Statin-induced myopathy: translational studies from preclinical to clinical evidence // *International journal of molecular sciences*. 2021. Vol. 22. №4. P. 2070. doi: 10.3390/ijms22042070
22. Hougaard Christensen M. M., Bruun Haastrup M., Øhlenschläger T., et al. Interaction potential between clarithromycin and individual statins—A systematic review // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2020. Vol. 126. №4. P. 307-317. doi: 10.1111/bcpt.13343
23. Stürzebecher P. E., Schumann F., Kassner U., et al. Statinintoleranz und statinassoziierte Muskelschmerzen // *Herz*. 2022. Vol. 47. № 3. P. 204-211. doi: 10.1007/s00059-022-05114-w
24. Jeeyavudeen M. S., Pappachan J. M., Arunagirinathan G. Statin-related muscle toxicity: an evidence-based review // *touchREVIEWS in Endocrinology*. 2022. Vol.18. №2. P. 89. doi: 10.17925/EE.2022
25. Stroes E. S., Thompson P.D., Corsini A., 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. Vol. 36. №17. P. 1012-1022. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043
26. Rosenson R. S., Miller K., Bayliss M., et al. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): revision for clinical use, content validation, and inter-rater reliability // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2017. Vol. 31. №2. P. 179-186. doi: 10.1007/s10557-017-6723-4
27. Penson P., Toth P., Mikhailidis D., et al. P705 Step by step diagnosis and management of statin intolerance: position paper from an international lipid expert panel // *Eur Heart J*. 2019. Vol. 40. №1. doi:10.1093/eurheartj/ehz747.0310
28. Mach F., Ray K.K., Wiklund O., et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence-focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract // *Eur Heart J*. 2018. Vol. 39. №27. P. 2526-2539. doi: 10.1093/eurheartj/ehy182
29. Averbukh L. D., Turshudzhyan A., Wu D.C., et al. Statin-induced liver injury patterns: a clinical review // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2022. Vol. 10. №3. P. 543-552. doi: 10.14218/JCTH.2021.00271
30. Zhonghua X. Joint Committee on the Chinese Guidelines for Lipid Management // Chinese guidelines for lipid management. 2023. Vol. 51. №3. P. 221-255. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20230119-00038
31. Francis P., Forman L. M. Statins show promise against progression of liver disease // *Clinical Liver Disease*. 2021. Vol. 18. №6. P. 280-287. doi: 10.1002/clid.1143
32. Gu Y., Yang X., Liang H., et al. Comprehensive evaluation of effects and safety of statin on the progression of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis // *BMC gastroenterology*. 2019. Vol. 19. №1. P. 231. doi: 10.1186/s12876-019-1147-1
33. Ma M.M., Xu Y.Y., Sun L.H., et al. Statin-Associated Liver Dysfunction and Muscle Injury: epidemiology, Mechanisms, and Management Strategies // *International Journal of General Medicine*. 2024. Vol. 15. P. 2055-2063. doi: 10.2147/IJGM.S460305
34. Kleindorfer D. O., Towfigh A., Chaturvedi S., et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2021. Vol. 52. №7. P. e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000383
35. Акжигитов П.Г., Алякин Б.Г., Алферова В.В., и др. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых // Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021.
36. Ribe A. R., Vestergaard C.H., Vestergaard M., et al. Statins and risk of intracerebral hemorrhage in individuals with a history of stroke // *Stroke*. 2020. Vol. 51. №4. P. 1111-1119. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027301
37. Bétrisey S., Haller M.L., Efthimiou O., et al. Lipid-lowering therapy and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Journal of the American Heart Association*. 2024. Vol.13. №4. P. e030714. doi: 10.1161/JAHA.123.030714
38. US Food and Drug Administration et al. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs // Rockville, MD: US

- Food and Drug Administration. 2012.
39. Adhikari A., Tripathy S., Chuzi S., et al. Association between statin use and cognitive function: a systematic review of randomized clinical trials and observational studies // *Journal of Clinical Lipidology*. 2021. Vol. 15. №1. P. 22-32. e12. doi: 10.1016/j.jacl.2020
40. Lee J. W., Choi E.A., Kim Y.S., et al. Statin exposure and the risk of dementia in individuals with hypercholesterolemia // *Journal of Internal Medicine*. 2020. Vol.288. №6. P. 689-698. doi: 10.1111/joim.13134
41. Alsehl A. M., Olivo G., Clemensson L.E., et al. The cognitive effects of statins are modified by age // *Scientific Reports*. 2020. Vol.10. №1. P. 1-14. doi: 10.1038/s41598-020-63035-2
42. Collins R., Reith C., Emberson J., et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy // *The Lancet*. 2016. Vol. 388. №10059. P. 2532-2561. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5

References

- World Health Organisation. Cardiovascular Diseases. 2021. [cited 2025 February 22]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases>
- Mach F, Baigent C, Catapano A, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111-188. doi: 10.1093/eurheartj/EHZ455
- Boytsov SA, Poghosova NV, Anshelev AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(5): 5452. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5452
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines* 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(5): 5471. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471
- Zhang Q, Dong J, Yu Z. Pleiotropic use of Statins as non-lipid-lowering drugs. *International journal of biological sciences*. 2020; 16(14): 2704-2711. doi: 10.7150/ijbs.42965
- Penson P, Bruckert E, Marais D, et al. Step-by-step diagnosis and management of the nocebo/drugcebo effect in statin-associated muscle symptoms patients: a position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2022; 13(3): 1596-1622. doi: 10.1002/jcsm.12960
- Hussain A, Kaler J, Ray SD. The benefits outweigh the risks of treating hypercholesterolemia: the statin dilemma. *Cureus*. 2023; 15(1). doi: 10.7759/cureus.33648
- Giral P, Neumann A, Weill A, et al. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *Eur Heart J*. 2019; 40(43): 3516-3525. doi: 10.1093/eurheartj/ehz458
- Cheeley MK, Saseen JJ, Agarwala A, et al. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. *Journal of Clinical Lipidology*. 2022; 16(4): 361-375. doi: 10.1016/j.jacl.2022.05.068
- Warden BA, Guyton JR, Kovacs AC, et al. Assessment and management of statin-associated muscle symptoms (SAMS): A clinical perspective from the National Lipid Association. *Journal of clinical lipidology*. 2023; 17(1): 19-39. doi: 10.1016/j.jacl.2022.09.001
- Jacobson TA, Cheeley MK, Jones PH, et al. The Statin Adverse Treatment Experience Survey: Experience of patients reporting side effects of statin therapy. *Journal of clinical lipidology*. 2019; 13(3): 415-424. doi: 10.1016/j.jacl.2019.04.011
- Bytyci I, Penson PE, Mikhailidis DP, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *European heart journal*. 2022; 43(34): 3213-3223. doi: 10.1093/eurheartj/ehac015
- Howard JP, Wood FA, Finegold JA, et al. Side effect patterns in a crossover trial of statin, placebo, and no treatment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021; 78(12): 1210-1222. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.022
- Penson PE, Banach M. Nocebo/drugcebo effect in statin-intolerant patients: an attempt at recommendations. *Eur Heart J*. 2021; 42(47): 4787-4788. doi: 10.1093/eurheartj/ehab358
- Wood FA, Howard JP, Finegold JA, et al. N-of-1 trial of a statin, placebo, or no treatment to assess side effects // *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(22): 2182-2184. doi: 10.1056/NEJMc2031173
- Herrett E, Williamson E, Brack K, et al. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *bmj*. 2021; 372: n.135. doi: 10.1136/bmj.n135
- Reith C, Baigent C, Blackwell L, et al. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *The Lancet*. 2022; 400(10355): 832-845. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01891-8
- Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from

- the American Heart Association. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2019; 39(2): e38-e81. doi: 10.1161/ATV.0000000000000073
19. Khatiwada N, Hong Z. Potential Benefits and Risks Associated with the Use of Statins. *Pharmaceutics*. 2024; 16(2): 214. doi: 10.3390/pharmaceutics16020214
20. Safitri N, Alaina MF, Pitaloka D, et al. A narrative review of statin-induced rhabdomyolysis: molecular mechanism, risk factors, and management. *Drug, healthcare and patient safety*. 2021; 13: 211-219. doi: 10.2147/DHPS.S333738
21. Camerino GM, Tarantino N, Canfora I, et al. Statin-induced myopathy: translational studies from preclinical to clinical evidence. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22(4): 2070. doi: 10.3390/ijms22042070
22. Hougaard Christensen MM, Bruun Hastrup M, Øien-Schlæger T, et al. Interaction potential between clarithromycin and individual statins—A systematic review. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2020; 126(4): 307-317. doi: 10.1111/bcpt.13343
23. Stürzebecher PE, Schumann F, Kassner U, et al. Statinintoleranz und statinassoziierte Muskelschmerzen. *Herz*. 2022; 47(3): 204-211. doi: 10.1007/s00059-022-05114-w
24. Jeeyavudeen MS, Pappachan JM, Arunagirinathan G. Statin-related muscle toxicity: an evidence-based review. *TouchREVIEWS in Endocrinology*. 2022; 18(2): 89. doi: 10.17925/EE.2022
25. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, 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): 1012-1022. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043
26. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, et al. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): revision for clinical use, content validation, and inter-rater reliability. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2017; 31(2): 179-186. doi: 10.1007/s10557-017-6723-4
27. Penson P, Toth P, Mikhailidis D, et al. P705 Step by step diagnosis and management of statin intolerance: position paper from an international lipid expert panel. *Eur Heart J*. 2019; 40(1). doi:10.1093/eurheartj/ehz747.0310
28. Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence-focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*. 2018; 39(27): 2526-2539. doi: 10.1093/eurheartj/ehy182
29. Averbukh LD, Turshudzhyan A, Wu DC, et al. Statin-induced liver injury patterns: a clinical review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2022; 10(3): 543-552. doi: 10.14218/JCTH.2021.00271
30. Zhonghua X. Joint Committee on the Chinese Guidelines for Lipid Management. Chinese guidelines for lipid management. 2023; 51(3): 221-255. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20230119-00038
31. Francis P, Forman LM. Statins show promise against progression of liver disease. *Clinical Liver Disease*. 2021; 18(6): 280-287. doi: 10.1002/cld.1143
32. Gu Y, Yang X, Liang H, et al. Comprehensive evaluation of effects and safety of statin on the progression of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC gastroenterology*. 2019; 19(1): 231. doi: 10.1186/s12876-019-1147-1
33. Ma MM, Xu YY, Sun LH, et al. Statin-Associated Liver Dysfunction and Muscle Injury: epidemiology, Mechanisms, and Management Strategies. *International Journal of General Medicine*. 2024; 15: 2055-2063. doi: 10.2147/IJGM.S460305
34. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021; 52(7): e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000383
35. Akzhigitov RG, Alekhan BG, Alferova VV i dr. Ishemicheskii insult i tranzitornaya ishemicheskaya ataka u vzroslykh. *Klinicheskiye rekomendatsii*. M.: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. 2021. (In Russ.).
36. Ribe AR, Vestergaard CH, Vestergaard M, et al. Statins and risk of intracerebral hemorrhage in individuals with a history of stroke. *Stroke*. 2020; 51(4): 1111-1119. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027301
37. Bétrisey S, Haller ML, Efthimiou O, et al. Lipid-lowering therapy and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association*. 2024; 13(4): e030714. doi: 10.1161/JAHA.123.030714
38. US Food and Drug Administration et al. FDA Drug Safety Communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. Rockville, MD: US Food and Drug Administration. 2012.
39. Adhikari A, Tripathy S, Chuzi S, et al. Association between statin use and cognitive function: a systematic review of randomized clinical trials and observational studies. *Journal of Clinical Lipidology*. 2021; 15(1): 22-32. e12. doi: 10.1016/j.jacl.2020
40. Lee JW, Choi EA, Kim YS, et al. Statin exposure and the risk of dementia in individuals with hypercholesterolemia. *Journal of Internal Medicine*. 2020; 288(6): 689-698. doi: 10.1111/joim.13134
41. Alsehl AM, Olivo G, Clemensson LE, et al. The cognitive effects of statins are modified by age. *Scientific Reports*. 2020; 10(1): 1-14. doi: 10.1038/s41598-020-63035-2
42. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet*. 2016; 388(10059): 2532-2561. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5