

УДК 612.133 + 615.272.4: 616-035.1/4
DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.2.12>

ВІДПОВІДНІСТЬ ПРИЗНАЧЕННЯ СТАТИНІВ ІСНУЮЧИМ РЕКОМЕНДАЦІЯМ У КОНТЕКСТІ ЇХ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ В УМОВАХ СПЕЦІАЛІЗОВАНОГО ВІДДІЛЕННЯ МІСЬКОЇ ЛІКАРНІ ІРАКУ

Мороз Володимир Анатолійович,
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою
Національний фармацевтичний університет
ORCID: 0000-0001-9748-1450

Аль-Хадраві Рааду Абдулсада,
магістр медицини,
лікар госпіталю Аль-Хакім (Наджаф, Ірак)
ORCID: 0000-0003-4525-0962

Тимченко Юрій Володимирович,
кандидат медичних наук,
доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації
Національний фармацевтичний університет
ORCID: 0000-0002-3996-8815

Статини в даний час є провідними препаратами для лікування атеросклеротичних захворювань та профілактики їх фатальних ускладнень. У той самий час їх застосування на практиці пов'язані з низкою серйозних побічних ефектів, які суттєво обмежують їх повсюдне використання. Переважна більшість з таких носять дозозалежний характер. З метою визначення обґрунтованості призначень статинів відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій щодо дози, виду препарату, режиму його призначення та термінів корекції курсу лікування ретроспективно проаналізовано 72 амбулаторні карти пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями атеросклеротичного генезу. До обстежених увійшли 27 жінок та 45 чоловіків віком від 42 до 68 років (в середньому $49,3 \pm 1,8$ роки). Результати лікування відстежені за період у три місяці з урахуванням динаміки рівнів загального холестерину та ЛПНЩ крові. Нераціональне застосування статинів виявлено у 26 з 54 пацієнтів з дуже високим та високим серцево-судинним ризиком ускладнень (48,1% випадків; використання неефективного у цих випадках симвастатину та відносно низьких доз аторвастатину). При помірному ризику у 9 із 15 пацієнтів добові дози аторвастатину були невиправдано завищені, що суттєво підвищувало ймовірність розвитку побічних ефектів лікування. А у 26,7% хворих цієї ж групи, навпаки, використовували занижені дози симвастатину. Що не дозволяло досягти цільових показників рівнів ліпідів крові. Корекцію режиму дозування статинів через три місяці лікування констатували лише у 17 із 51 пацієнтів, у яких вона була необхідна (33,3% контингенту). Розроблено адресні рекомендації щодо усунення випадків нераціонального застосування статинів на практиці.

Ключові слова: атеросклероз, ішемічна хвороба серця, статини, інгібітори HMG-CoA-редуктази, оптимальна фармакотерапія, фармацевтична опіка.

Moroz Volodymyr, Al-Hadrawi Raadu, Tymchenko Yurii. Compliance of prescription of statins with existing recommendations in the context of their clinical use in a specialized department of the City Hospital in Iraq

Statins are currently the leading drugs for the treatment of atherosclerotic diseases and the prevention of their fatal complications. At the same time, their application in practice is associated with several serious side effects that significantly limit their widespread use. The vast majority of them are dose-dependent. To determine the validity of statin prescriptions following modern recommendations regarding the dose, type of drug, regimen, and timing of treatment correction, 72 outpatient records of patients with atherosclerotic cardiovascular diseases were retrospectively analyzed. The survey included 27 women and 45 men aged 42 to 68 years (average $49. \pm 1.8$ years). The results of treatment were monitored over three months, taking into account the dynamics of total cholesterol and LDL levels in the blood. Irrational use of statins was detected in 26 of 54 patients with very high and high cardiovascular risk of complications (48.1% of cases; use of simvastatin ineffective in this case and relatively low doses of atorvastatin). At moderate risk, in 9 of 15 patients, daily doses of atorvastatin were unreasonably high, which significantly increased the likelihood of developing side effects of treatment. And in 26.7% of patients in this group, on the contrary, they used underestimated doses of simvastatin. That did not allow us to achieve the target levels of blood lipids. Correction of the dosing regimen after three

months of treatment was observed in only 17 of 51 patients in whom it was necessary (33.3%). Targeted recommendations have been developed to eliminate cases of irrational use of statins in practice.

Key words: atherosclerosis, ischemic heart disease, statins, HMG-CoA reductase inhibitors, rational pharmacotherapy, pharmaceutical care.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) нині міцно займають лідируючу позицію у світі серед причин смертності та інвалідації у більшості вікових категорій населення. А також є найпоширенішою категорією патології людини, оскільки серед усіх неінфекційних захворювань їхня частка становить 51,7%. Ці захворювання чинять значний тиск на бюджетні витрати практично всіх країн світу, що визначає їх як серйозну медичну та соціальну проблему. Відомо, що ядром патогенезу більшості ССЗ є атеросклероз. І саме завдання лікування наслідків цього невідворотного процесу тривалий час було метою клінічної медицини. Але тільки з появою в сучасному арсеналі статинів з'явилася можливість дієвого впливу (первинної та вторинної профілактики) на його етіопатогенез та фатальні ускладнення. Що було переконливо доведено численними рандомізованими контрольованими дослідженнями (РКД) у клініці початку нашого століття. Зокрема, зниження концентрації ЛПНЩ, що викликається цими препаратами, на 30% давало зниження частоти інфаркту міокарду на 33%, інсульту – на 29%. А загальна смертність від ускладнень ССЗ знижувалася на 22%. При цьому самі ускладнення мали менш агресивний характер і значно рідше призводили пацієнтів до інвалідації та смерті [1\$ 2].

Водночас статини мають цілу низку побічних ефектів і несприятливих реакцій, які значною мірою обмежують їх широке використання в лікувальній практиці. І це виходить за рамки досить складної самої по собі проблеми міжлікарської взаємодії у хворих, що приймають ці препарати. Зокрема, не менше ніж у 5% пацієнтів виникає значний ступінь міопатії, який приблизно третину з них спонукає відмовитися від подальшого лікування. Загалом є широкий спектр таких побічних ефектів та реакцій різного ступеня проявів як з боку опорно-рухового апарату, так і інших органів та систем. І включає також смертельно небезпечні ускладнення (системний рабдоміоліз). За оцінками різних авторів, зниження якості життя різного ступеня зазнають близько 60% таких пацієнтів [3; 4]. Відомо, що протиатеросклеротичний ефект статинів має дозозалежний ефект. Тобто чим вища добова доза препарату, тим більший ступінь зниження рівня холестерину крові. І для різних пацієнтів, таким чином, є можливість підібрати необхідне дозу-

вання препаратів з урахуванням індивідуальних показників спектра ліпідів крові, переносимості лікування та ризику ускладнень ССЗ. Цей принцип добору є особливо важливим, оскільки зі збільшенням дози статинів суттєво збільшується кількість побічних ефектів та реакцій при використанні препаратів. Розумний баланс очікуваної користі лікування з ризиком розвитку побічних ефектів визначається міжнародними рекомендаціями щодо застосування статинів, які регулярно оновлюються під егідою спеціальної дослідницької групи Американської кардіологічної асоціації (ACC/AHA). Вони враховують нові дані, одержувані під час проведення клінічних досліджень цієї групи препаратів [5]. Водночас представляє інтерес ступінь реалізації цих рекомендацій у практичній медицині, зокрема, у роботі спеціалізованого кардіологічного відділення міської лікарні.

Метою нашого дослідження було визначення клініко-фармацевтичної обґрунтованості призначень статинів, які застосовувалися для лікування ССЗ у спеціалізованому кардіологічному відділенні госпіталю міста Наджаф (Ірак) у 2021 році. Зокрема, відповідність їх призначень чинним міжнародним рекомендаціям (дозування, особливості застосування, інтенсивність курсу лікування, терміни його корекції тощо). Особлива увага приділялася виявленню випадків нераціонального використання статинів. На підставі отриманих результатів планували розробку адресних практичних рекомендацій.

Матеріали та методи.

Було проведено ретроспективний аналіз 72 амбулаторних карток пацієнтів із ССЗ атеросклеротичного генезу (27 жінок та 45 чоловіків), які перебували на стаціонарному, а потім амбулаторному лікуванні в кардіологічному відділенні одного з госпіталів міста Наджаф. У більшості випадків враховували клінічні та лабораторні результати лікування статинами (у тому числі досягнення цільового рівня загального холестерину та ЛПНЩ крові) протягом трьох місяців. У всіх обстежених пацієнтів були клінічно верифіковані ССЗ (ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда в анамнезі, гіпертонічна хвороба II-III стадії та ін.). Вік пацієнтів коливався від 42 до 68 років (у середньому $49,3 \pm 18$ роки). З дослідження вибраковували пацієнтів з вираженою

або системною супутньою патологією, а також при загостренні поточного захворювання та підтверженому його анамнезі менше трьох років. Також з дослідження виключали пацієнтів з вираженими побічними ефектами прийому статинів через похибки обліку певного препарату та його дозування, а також ефективності та строків досягнення цільового рівня ліпідів крові.

Для розрахунку індивідуального десятирічного серцево-судинного ризику ускладнень використовували систему підрахунку індексу SCORE, представлену на офіційному сайті Керівництва ACC/АНА [5]. До факторів підвищеного індивідуального ризику відносили: сімейний анамнез передчасного серцево-судинного ускладнення (для чоловіків <55 років, для жінок <65 років), рівень холестерину ЛПНЩ >4,1 ммоль/л, підвищений рівень тригліцеридів >140 мг/дл, низький рівень холестерину ЛПВЩ (<40 мг/дл у чоловіків та <50 мг/дл для жінок), підвищений артеріальний тиск, підвищений рівень глюкози крові натщесерце, порушення функції нирок та деякі інші. Основні показники доповнювали поведінковими та факторами довкілля (дієта, місце проживання, підвищена маса тіла, фізична активність, етнічна приналежність та ін.). Ірак відносили до країн з високим ризиком виникнення серцево-судинних захворювань. Підрахунок індивідуального ризику ускладнень ССЗ проведено за класичними п'ятьма показниками SCORE (стать, вік, рівень АТ, загального холестерину та статус куріння) з урахуванням вищезазначених додаткових факторів. Отримані результати групували,

згідно з індексом SCORE у чотири категорії ризику, представлені на табл. 1.

Таблиця 1

Категорії ризику серцево-судинних ускладнень

Ризик ускладнень ССЗ	SCORE
Дуже високий	$\geq 10\%$
Високий	$\geq 5 - < 10\%$
Помірний	$\geq 1 - < 5\%$
Низький	$< 1\%$

Результати.

Розрахунки виявили, що дуже високий і високий рівень ризику розвитку ускладнень ССЗ мали загалом 54 з 72 обстежених пацієнтів (75% хворих), помірний спостерігався у 15 (20,8% контингенту) та низький – у 3 хворих (4,2%). Дані представлені на рис. 1.

Курцями тютюну серед обстежених були 30 пацієнтів (41,7% від загальної кількості). У групах дуже високого та високого ризику їх було 22 із 54 (40,7%), а ще 8 – у групі помірної ризику (53,3%). Загалом споживання тютюнових виробів в Іраку за офіційною статистикою зовсім незначно поступається українському рівню (22,2% проти 25,5% курців на 2018 рік), але епідемія COVID також внесла свої негативні тенденції. Є окремі повідомлення про щорічне збільшення кількості курців у 2021–2022 рр на 5,1%. Цьому сприяє цінова доступність тютюнових виробів, недотримання і без того досить м'яких в Іраку умов антитютюнового законодавства та ін.

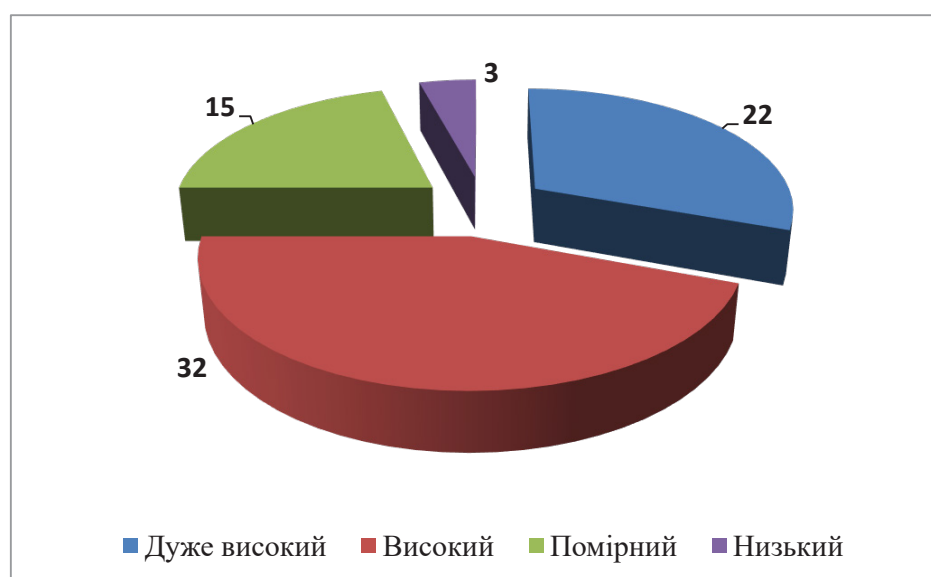


Рис. 1. Розподіл обстежених хворих за ступенем ризику ускладнень ССЗ

У практиці кардіологічного відділення для лікування використовувалися два препарати статинів – напівсинтетичний симвастатин (34 або 47,2% пацієнтів) та синтетичний аторвастатин (38 або 52,8% пацієнтів). Перший із них цілком заслужено вважається досі еталонним препаратом цієї групи, що підтверджено в останніх рекомендаціях АСС/АНА. І це справедливо як щодо його ефективності для вторинної профілактики ускладнень ССЗ, що було показано у численних РКД, так і хороших показників переносимості [4; 6]. Водночас на сьогодні його ефективність недостатня для досягнення цільового рівня загального холестерину та ЛПНЩ крові у цілому ряду пацієнтів. Насамперед при значному вихідному його значному підвищенні з потребою зменшення більш ніж вдвічі. З цим завданням краще справляються розувастатин та аторвастатин, як більш дієві препарати. Для досягнення цільового рівня <1,8 ммоль/л у пацієнтів дуже високого ризику рекомендації передбачають використання високоінтенсивного курсу лікування: розувастатин у дозі 20–40 мг або аторвастатин у дозі 40–80 мг. Аналогічно і для осіб із високим рівнем ризику. Однак у них достатнім вважається досягнення рівня ЛПНЩ крові <2,5 ммоль/л (табл. 2). При цьому рекомендується згаданим двом групам пацієнтів призначати статини одночасно з нелікарськими рекомендаціями (зміна способу життя, відповідна дієта, відмова від куріння та ін.).

При призначенні курсу середньої інтенсивності вибір препарату в рекомендованих дозах може бути ширшим. Що дозволяє підібрати препарат та його дозу з найкращою індивідуальною переносимістю. Крім зазначених у табл. 2, обґрунтовано можуть застосовуватись правастатин (Правахол), флувастатин та питавастатин (Лівало). Для курсу низької інтенсивності також рекомендуються ці самі препарати у дещо зниженій дозі. Але при цьому активні аторвастатин (Ліритор) та розувастатин (Крестор) у цьому

випадку виключені. А саме через суттєвий рівень побічних ефектів їх використання. В той же час не є секретом той факт, що навіть при ретельному дотриманні всіх рекомендацій, включаючи модифікацію способу життя та харчування, у значної кількості пацієнтів досягти цільових рівнів ліпідів крові не вдається. У літературі вказується частота такого результату для різних генерацій цієї групи препаратів, отримані в РКД, на рівні 14-34%, проте на практиці така кількість пацієнтів вважається значно вищою. По-перше, сюди треба віднести пацієнтів, які з різних причин відмовляються від прийому препаратів, а по-друге, до них необхідно додати хворих, які не контролюють свої аналізи ліпідів крові через рік і більше після початку лікування [1; 7]. Не викликає сумніву, що додавання до статинотерапії порівняно недавно запропонованих інгібіторів PCSK9, які потенційно здатні знизити холестерин на 85% порівняно з 55% для аторвастатину і при цьому мають більш привабливий профіль переносимості, дозволило б кардинально покращити ці показники. Однак на даний час доказові відомості про практичне використання цих лікарських засобів є досить нечисленими. Як і деяких подібних. Крім того, їх використання обмежене труднощами економічного порядку [8; 9].

При лікуванні пацієнтів з дуже високим та високим серцево-судинним ризиком ССЗ нерациональне застосування статинів загалом виявлено нами у 48,1% випадків (26 із 54 пацієнтів цієї групи). У 10 із них використовувалися високі дози симвастатину, хоча цей препарат рекомендований тільки для курсів помірної та низької інтенсивності. У цих випадках доцільніше було б його замінити на аторвастатин чи розувастатин. І в цій же групі у 16 пацієнтів доза аторвастатину була нижчою за рекомендовану (менше 40 мг на добу). Внаслідок цього тримісячний курс лікування не дозволяв досягти цільового зниження показників загального холестерину <50%. Аналогічно

Таблиця 2

Рекомендовані курси лікування статинами за інтенсивністю [5]

Схема (курс) лікування	Препарат та дозування (мг/доба)	Цільові рівні ЛПНЩ (ммоль/л)	Цільове зменшення ЛПНЩ
Високоінтенсивний	Аторвастатин 40-80 Розувастатин 20-40	<1,8 <2,5	≥ 50%
Середньої (помірної) інтенсивності	Аторвастатин 10-20 Розувастатин 5-10 Симвастатин 20-40 Ловастатин 40	<3,0	30-50%
Низької інтенсивності	Симвастатин 10 Ловастатин 20	<3,5	< 30%

виявлено занижену дозу при прийомі симвастатину (менше 40 мг на добу) у групі помірного серцево-судинного ризику (4 з 15 пацієнтів або 26,7% випадків), що також не забезпечувало мінімальний рівень його зниження на 30%. У дев'яти пацієнтів із тієї ж групи, навпаки, добові дози аторвастатину були дещо завищені (понад 20 мг на добу). У цьому випадку не виправдано підвищувалась ймовірність розвитку побічних ефектів лікування. Загалом такі невідповідності у досліджуваній групі пацієнтів виявлені нами у 39 випадках з 72, що становило 54,2%.

У двох хворих з помірним серцево-судинним ризиком ускладнень ССЗ була діагностована початкова стадія хронічної хвороби нирок зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації до 80 мл/хв. У цих випадках справедливо використовувався саме аторвастатин у рекомендованих дозах. Оскільки симвастатин у таких випадках потребує коригування дози для запобігання підвищенню його концентрації у крові. Аналогічні властивості ситуативної кумуляції за умов зниження функції нирок мають і деякі інші статини (правастатин, ловастатин і розувастатин), що може призвести до розвитку побічних ефектів лікування. У свою чергу, аторвастатин при незадовільній переносимості можна в даній ситуації замінити флувастатином [10; 11].

Після закінчення тримісячного строку лікування статинами корекція режиму прийому статинів, там, де це було необхідно, була проведена лише у 17 із 51 пацієнтів (33,3%). До цього числа включили хворих, у яких не досягався цільовий рівень зниження загального холестерину та/або ЛПНЩ крові. А загалом, при задовільному результаті лікування статинами корекція курсу лікування, згідно з рекомендаціями, проводиться після закінчення року. Не викликає сумнівів, що залучення клінічного фармацевта до роботи з планування та проведення курсу статинотерапії пацієнтам з підвищеним ризиком розвитку ускладнень ССЗ значно покращило б його ефективність з одночасним попередженням побічної дії препаратів. Результативність такої співпраці з клініцистами ми маємо за мету дослідити в окремій роботі.

Висновки

1. Невідповідності існуючим міжнародним рекомендаціям при призначенні статинів виявлено загалом у 54,2% пацієнтів (39 із 72 обстежених хворих).

2. При лікуванні хворих з дуже високим та високим серцево-судинним ризиком ускладнень

ССЗ нераціональне застосування статинів виявлено у 48,1% випадків (26 із 54 пацієнтів). У 10 з них використовувався симвастатин, а у 16 доза аторвастатину була нижчою за рекомендовану, що в обох випадках не дозволило досягти цільових рівнів зниження ЛПНЩ та загального холестерину крові за тримісячний період лікування. Аналогічно занижена доза симвастатину виявлена у 4 пацієнтів помірного серцево-судинного ризику.

3. У групі помірного серцево-судинного ризику для 9 пацієнтів добові дози аторвастатину були не виправдано завищені (понад 20 мг на добу), що збільшувало ймовірність розвитку побічних ефектів лікування.

4. Через три місяці лікування корекція режиму прийому статинів, там, де це було необхідно, була проведена лише у 17 із 51 пацієнтів (33,3%).

5. Значну долю невідповідностей призначення статинів пацієнтам із ССЗ атеросклеротичного генезу, як думається, було б попереджено при залученні до планування і проведення курсу терапії клінічного фармацевта.

На основі аналізу даних, отриманих у ході нашого дослідження, та з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій щодо клінічного застосування статинів були сформульовані відповідні адресні рекомендації щодо раціональної фармацевтичної допомоги хворим.

Для фахівців (лікарів та клінічних фармацевтів):

1. Статини (інгібітори ГМГ-КоА-редуктази) є ключовою групою препаратів для гіполіпідемічної терапії. Проведені РКД показали, що зниження концентрації ЛПНЩ на 30% дає зниження частоти інфаркту міокарда на 33%, а інсульту – на 29%. При зменшенні загальної смертності на 22%.

2. Гіполіпідемічна терапія вважається ефективною, якщо вона знижує рівень загального холестерину крові на 20% і більше, а також при досягненні цільових рівнів ліпідів крові. Залежно від ступеня серцево-судинного ризику лікування статинами проводиться у трьох видах: курс високої інтенсивності за потреби зниження рівня ЛПНЩ на 50% і більше; курс помірної інтенсивності – на 30-50% та курс низької інтенсивності.

3. Частота небажаних побічних ефектів статинів прямо пропорційна дозі їх використання. У зв'язку з цим слід чітко застосовувати рекомендовані дози препаратів з подальшою корекцією їх у межах допустимих (або заміною препарату) за результатами досягнення цільових рівнів зниження ЛПНЩ та загального холестерину крові.

В переважній більшості випадків нефармакологічні методи лікування (дієта, зміна способу життя тощо) мають особливе значення.

4. Пацієнта слід попередити в доступній формі про можливі побічні реакції та зорієнтувати його на своєчасне звернення до лікаря. Зокрема, помірні і високі дози статинів можуть викликати (з частотою, що зменшується): 1) м'язові болі та підвищену стомлюваність; 2) розлади травлення; 3) підвищення цукру крові; 4) шкірний висип.

5. Пацієнти, які отримують статини, можуть мати ризики підвищення рівня цукру в крові та розвитку діабету 2 типу. Однак нині рутинний моніторинг вмісту ферментів печінки в крові визнаний неефективним щодо контролю поодиноких випадків ураження печінки, пов'язаного із застосуванням статинів. Тому більше не потрібен.

6. Флувастатин, ловастатин, розувастатин та симвастатин у поєднанні з варфарином значно збільшують ризик кровотечі. У той самий час аторвастатин і правастатин не мають істотного негативного впливу у цій комбінації.

7. Поєднання статинів із похідними нікотинової кислоти дає підвищений ризик розвитку рабдоміолізу м'язів або серйозних порушень функції печінки. Аналогічно діють поєднання аторвастатину, ловастатину, флувастатину і симвастатину з ітраконазолом, еритроміцином, інгібіторами протеаз, нефазодоном, циклоспорином, дилтіаземом, верапамілом та грейпфрутовим соком. За рахунок додаткового блокування ферментів у печінці.

8. Одним із поширених побічних ефектів статинів є діарея, здуття живота та шкірний висип, які найчастіше мають тимчасовий характер і не повинні бути причиною відміни прийому препарату.

Для пацієнтів:

1. Статини призначені для зниження рівня холестерину у крові. Ліпіди сироватки крові можуть завдати шкоди вашому здоров'ю, якщо в організмі циркулює дуже багато «поганого» холестерину ЛПНЩ. Він сприяє серцево-судинним, неврологічним захворюванням, патології

периферичних судин та їх ускладненням. Такий холестерин накопичується в стінках артерій, утворює там затверділі бляшки, а на них у подальшому утворюються тромби, які блокують надходження кисню до органів. Статини також можуть допомогти при деяких інших захворюваннях, наприклад, запобігаючи деяким видам раку.

2. Необхідно суворо дотримуватись режиму прийому препарату в один і той же час доби (зазвичай увечері). Таблетку потрібно проковтнути, не розжовуючи і запити водою не менше 100 мл. Ви можете приймати ліки до або після їжі. Якщо ви забули прийняти ліки, не приймайте пропущену дозу, але не забудьте прийняти наступну дозу наступного вечора. Не можна приймати дві дози для компенсації пропущеної.

3. Перш ніж почати лікування, прочитайте інформаційну брошуру виробника, що знаходиться всередині упаковки. Це дасть вам більше інформації про ліки та ознайомить з повним списком побічних ефектів, які можуть виникнути під час їх прийому.

4. Фізичні вправи під час прийому статинів більш ефективні, ніж простий прийом статинів. Уважно дотримуйтесь рекомендацій лікаря щодо фізичних навантажень протягом дня. Також акуратно виконуйте рекомендації вашого лікаря щодо харчування (дієти), скорочення кількості алкоголю, зменшення кількості солі у вашому раціоні та відмову від куріння. Це допоможе вам знизити ризик розвитку захворювань серця та кровоносних судин.

5. При прийомі симвастатину жінкам необхідно уникати вагітності. Обговоріть зі своїм лікарем необхідні та достатні для цього види контрацепції.

6. За наявності хронічних захворювань печінки прийом статинів має свої особливості. Обов'язково повідомте лікаря, якщо у вас раніше діагностували хронічний гепатит, вірусні інфекції печінки (гепатит А або Б) та інші захворювання печінки. Також слід повідомити свого лікаря, якщо ви приймаєте будь-які ліки, прописані для лікування інших захворювань і станів.

ЛІТЕРАТУРА

1. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality / R. K. Wadhwa et al. *Journal of Clinical Lipidology*. 2016. Vol. 10, no. 3. P. 472–489.
2. Association between low density lipoprotein and all cause and cause specific mortality in Denmark: prospective cohort study / C. D. L. Johanesen et al. *BMJ*. 2020. Vol. 371. m4266.
3. Pinal-Fernandez I., Casal-Dominguez M., Mammen A. L. Statins: pros and cons. *Med Clin (Barc)*. 2018. Vol. 150, no. 10. P. 398–402.
4. Ward N. C., Watts G. F., Eckel R. H. Statin Toxicity: Mechanistic Insights and Clinical Implications. *Circulation Research*. 2019. Vol. 124, no. 2. P. 328–350.

5. Stone N. J., Greenland P., Grundy S. M. Statin Usage in Primary Prevention-Comparing the USPSTF Recommendations With the AHA/ACC/Multisociety Guidelines. *JAMA Cardiol.* 2022. Vol. 7, no. 10. P. 997–999.
6. Association of ABCC2 polymorphism and gender with high-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin / Liu N. et al. *Pharmacogenomics.* 2018. Vol. 19, no. 14. P. 1125–1132.
7. Attainment of low-density lipoprotein cholesterol goals in statin treated patients: Real-world evidence from Australia / S. Talic et al. *Current Problems in Cardiology.* 2022 Vol. 47, no. 7. 101068.
8. PCSK9 Inhibitors in the Management of Cardiovascular Risk: A Practical Guidance / X. Jia et al. *Vascular health and risk management.* 2022. Vol. 18. P. 555–566.
9. Moroz V. A., Grintsov E. F. Clinical and pharmaceutical analysis features of oral hypoglycemic medications usage at patients with diabetes mellitus type 2. *Experimental and clinical medicine.* 2016. Vol. 70, no. 1. P. 52–58.
10. The Association Between Statin Use and Risk of Chronic Kidney Disease in Community-Dwelling Older People in Shanghai, China / M. Zhao et al. *Clinical epidemiology.* 2022. Vol. 14. P. 779–788.
11. Effects of Statin Use in Advanced Chronic Kidney Disease Patients / T. M. Huang et al. *Journal of clinical medicine.* 2018. Vol. 7, no. 9. 285.