

Комплексная оценка эффективности широко применяемых статинов в клинической практике

Сивков А. С., Ших Е. В., Осадчук М. А., Сивкова С. К., Киреева Н. В., Чернущ Н. П.
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Изучить комплексную оценку клинической эффективности, переносимости и безопасности препаратов из класса статинов — симvastатина, atorvastatina, rosuvastatina и у больных с гиперлипидемией (ГЛП).

Материал и методы. Изучение клинической эффективности проводили у 90 больных с ГЛП и артериальной гипертензией 1-2 степеней в возрасте 40-75 лет, у ряда из них была отмечена ишемическая болезнь сердца.

Результаты. У 90 пациентов с кардиальной патологией и ГЛП, разделенных на 3 группы по 30 человек, изучена клиническая эффективность широко применяемых гиполипидемических препаратов из класса статинов — симvastатина, atorvastatina, rosuvastatina. На фоне проведенной терапии этими препаратами отмечен значительный гиполипидемический эффект, заключающийся в снижении атерогенных показателей липидного спектра крови, с незначительным преобладанием его у розувастатина.

Заключение. Резюмируя полученные данные по сравнительной оценке клинической эффективности исследуемых препаратов можно отметить, что симvastатин, atorvastatin, rosuvastatin в равной степени являются эффективными гиполипидемическими лекарственными средствами у больных с ГЛП II A и II B типов, при этом сроки, характер и степень выраженности позитивных изменений липидного спектра крови оказываются практически одинаковыми, только на фоне терапии розувастатином несколько более выраженными.

Ключевые слова: статины, гиперлипидемия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):22–26
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-22-26>

Поступила 25/04-2018

Принята к публикации 23/05-2018

Complex assessment of efficacy of statins prescribed at most by clinicians

Sivkov A. S., Shih E. V., Osadchuk M. A., Sivkova S. K., Kireeva N. V., Chernus N. P.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Aim. To evaluate a complex clinical efficacy, tolerability and safety of statin drugs — simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin in patients with hyperlipidemia (HL).

Material and methods. The assessment of clinical efficacy was done in 90 patients with HL and arterial hypertension of the grades 1 and 2, age 40-75 y.o.; some of them had coronary heart disease.

Results. In 90 patients with cardiac pathology and HL, selected to 3 groups by 30 persons, the clinical efficacy of the listed statins was assessed. A significant hypolipidemic effect was noted as a decline of atherogenicity of the blood, with slight more prominent effect of rosuvastatin.

Conclusion. The data makes it to conclude the simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin are equally effective hypolipidemic drugs in HL type IIA and IIB patients. The time frame, type and grade of positive changes in lipid profile are almost the same, and in rosuvastatin just slightly more prominent.

Key words: statins, hyperlipidemia.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(3):22–26
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-22-26>

AG — артериальная гипертензия, ГЛП — гиперлипидемия, ГМГ-КоА-редуктазы — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коэффициент атерогенности, КФК — креатинфосфокиназа, ОАТР-С — транспортеры органических анионов С, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, СУР3А4 — изофермент 3 А 4 цитохрома Р-450.

Общеизвестно, что повышение уровня общего холестерина (ОХС) сыворотки крови и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) является фактором риска развития атеросклероза. Многие клинические и экспериментальные наблюдения указывают на то, что длительная медикаментозная

гиполипидемическая терапия приводит к уменьшению атеросклеротических повреждений, снижая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Как показали многочисленные клинические наблюдения [1-7], большой интерес представляют в настоящее время ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглута-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (915) 166-18-04

e-mail: assivkov@yandex.ru

[Сивков А. С. — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Ших Е. В. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Осадчук М. А. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, Сивкова С. К. — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии, Киреева Н. В. — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии, Чернущ Н. П. — к. м. н., ассистент кафедры поликлинической терапии].

рил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), которые обладают высокой эффективностью и безопасностью в сочетании с хорошей переносимостью, в т.ч. при длительном применении.

Статины — ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, зарекомендовали себя как высокоэффективные антигиперлипидемические препараты. Синтетический аналог аторвастатин, благодаря своей высокой эффективности и безопасности, широкой доказательной базе, стал в последнее время одним из наиболее широко назначаемых статинов [8-10].

Что касается препаратов из класса статинов, в особенности аторвастатина, в настоящее время имеются данные, что эти препараты помимо снижения содержания атерогенных липопротеидов в плазме крови, способны вызывать ряд эффектов, называемых плейотропными (от греч. *pleios* “множественный” и *trōpos* “действие”). К ним, в частности, относятся: улучшение функции сосудистого эндотелия, замедление окислительных реакций, антитромботическое и противовоспалительное действие. Механизм возникновения этих эффектов сложен и изучен не полностью. Тем не менее, подтверждение этих эффектов в ряде исследований [10, 11] делает препараты из класса статинов одними из ведущих лекарственных средств для первичной и вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) и других атеросклеротических сосудистых поражений, при этом статины оттеснили на второй план традиционные гиполипидемические средства — никотиновую кислоту, фибраты.

Среди широко используемых статинов видное место занимают такие препараты как симvastатин, аторvastатин и розувастатин, с различными торговыми названиями, — аналоги симvastатина, аторvastатина, розувастатина.

Определенный научно-практический интерес представляют выше указанные препараты, применяемые у пациентов с гиперлипидемией (ГЛП) II А и II Б типов.

К наиболее важным побочным эффектам статинов относятся повышение печеночных ферментов, реже гепатит, миопатия и миозит, крайне редко рабдомиолиз. Кроме перечисленного, статины могут вызывать головную боль, боль в животе, метеоризм, запоры, диарею, тошноту и рвоту. Появление сыпи и аллергических реакций, включая ангионевротический отек и анафилаксию, отмечается редко. Механизм токсического влияния до сих пор окончательно неясен. Есть данные о существенных изменениях метаболизма ХС и активности ферментов дыхательной цепи в миоцитах пациентов, принимающих высокие дозы аторvastатина [11]. Известно также, что ряд факторов могут повышать риск развития миопатии при приеме статинов — к ним относятся гипотиреоз, нарушения функции печени, сахарный диабет, алкоголь и тяжелая физическая нагрузка, а также семейный анамнез мио-

патии, впрочем, не только статин-индуцированной [12]. Другое исследование, описывающее семейный случай статин-индуцированной миопатии, доказывает возможность наследственной предрасположенности к данной нежелательной реакции; интересно, что у этих пациентов уровень креатинфосфокиназы (КФК) был нормальным, а клинические признаки миопатии были подтверждены миографией и биопсией мышц. Вероятность повреждения мышц повышается при совместном применении статинов и других лекарственных средств, взаимодействующих с ними на уровне изоферментов цитохрома — 450 (прежде всего — СYP3A4) и транспортеров (OATP-C и гликопротеида — Р) — этот список может включать >90 препаратов, в т.ч. такие мощные ингибиторы как эритромицин, ритонавир, азоловые антибиотики (кетоконазол, итраконазол и др.). Комбинации указанных препаратов со статинами следует по возможности избегать, при ее использовании требуется тщательный контроль КФК [13].

Цель исследования — комплексная оценка клинической эффективности, переносимости и безопасности препаратов из классов статинов — симvastатина, аторvastатина, розувастатина, и у больных с ГЛП. У 90 больных с ГЛП II А и II Б типов, разделенных на 3 группы по 30 человек, изучена клиническая эффективность переносимость и безопасность гиполипидемических препаратов из класса статинов — розувастатина, аторvastатина и симvastатина.

Материал и методы

Клиническую эффективность изучали у 90 больных в возрасте 40-75 лет с ГЛП. У подавляющего числа больных была диагностирована артериальная гипертензия (АГ) I-II степеней, у ряда из них была отмечена ИБС.

Для коррекции ГЛП все больные были разделены на 3 группы: I группа (n=30) — терапия симvastатином; II группа (n=30) — терапия аторvastатином; III группа (n=30) — терапия розувастатином.

В группы исследования не включали больных с вторичными ГЛП вследствие гипотиреоза, сахарного диабета, панкреатита, холестаза, нефротического синдрома, ожирения III-IV степеней. В исследование также не включали больных с наличием выраженной сердечной недостаточности — III-IV функциональных классов по NYHA, с симптоматическими АГ (почечными, эндокринными), больные с исходно повышенным уровнем печеночных ферментов на 50% выше верхней нормы, больные с заболеваниями почек с явлениями почечной недостаточности, а также пациенты с известной индивидуальной непереносимостью статинов.

Больным АГ проводилась традиционная антигипертензивная терапия: бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, по показаниям присоединялись диуретики. Розувастатин, симvastатин и аторvastатин назначались в первоначальной дозе 10 мг/сут. с последующей коррекцией суточной дозы максимум до 40 мг/сут. на каждом контрольном этапе обследо-

Таблица 1

Динамика показателей липидного спектра крови у больных I группы с ГЛП на фоне терапии симвастатином (n=30)

Показатели	До начала лечения	На фоне проводимой терапии			
		Через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 3 мес.	Через 4 мес.
ОХС, ммоль/л	7,10±0,14	5,85±0,16**** -17,6%	5,42±0,18**** -23,6%	5,15±0,22**** -27,4%	4,96±0,23**** -30,1%
ТГ, ммоль/л	2,10±0,12	1,71±0,13* -18,6%	1,68±0,15* -20,2%	1,60±0,14** -23,8%	1,55±0,16** -26,2%
ХС ЛВП, ммоль/л	1,24±0,13	1,13±0,14	1,28±0,16	1,17±0,15	1,14±0,16
ХС ЛНП, ммоль/л	4,97±0,15	3,94±0,16**** -20,7%	3,39±0,17**** -31,8%	3,25±0,19**** -34,5%	3,12±0,18**** -37,3%
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,95±0,04	0,78±0,05** -17,9%	0,75±0,07** -21,0%	0,73±0,06*** -23,2%	0,70±0,08*** -26,3%
КА	4,72±0,14	4,18±0,16** -11,4%	3,23±0,17**** -31,6%	3,40±0,16**** -28,0%	3,35±0,18**** -29,0%
Средняя суточная доза препарата симвастатин (мг) (M±m)		10,0±0	20,28±1,71	30,12±1,91	36,18±3,68

Примечание: степени достоверности различий между средними величинами показателей по отношению к исходным (до начала лечения) величинам: **** — $p<0,001$, *** — $p<0,01$, ** — $p<0,02$, * — $p<0,05$.

дования. Основные контрольные этапы наблюдения: до начала лечения и через 1, 2, 3 и 6 мес. от начала терапии. У всех обследуемых пациентов изучались следующие показатели липидного спектра: ОХС, триглицериды (ТГ) — спектрофотометрическими методами, ХС ЛНП и очень низкой плотности (ХС ЛОНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) также спектрофотометрически после осаждения в сыворотке крови ЛНП и ЛОНП фосфорно-вольфрамовой кислотой.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась в соответствии с общепринятыми методическими подходами с помощью статистического пакета EXEL. Статистически значимыми считали различия при значениях $p<0,05$. Результаты для абсолютных количественных параметров представлены в виде $M\pm SD$; относительные показатели выражены в процентах.

Результаты и обсуждение

Динамика показателей липидного спектра крови у больных I группы представлена в таблице 1.

Из представленных данных видно, что до начала лечения, отмечались выраженные дислипидемические нарушения. ОХС в среднем составил $7,10\pm 0,14$ ммоль/л, концентрация ХС ЛНП — в среднем $4,97\pm 0,15$ ммоль/л. Средняя величина ТГ была $2,10\pm 0,12$ ммоль/л. Отмечалось также повышение ХС ЛОНП и коэффициента атерогенности (КА), которые в среднем составили $0,95\pm 0,04$ ммоль/л и $4,72\pm 0,14$, соответственно. Отмечено также снижение антиатерогенных ХС ЛВП, в среднем составивших $1,19\pm 0,13$ ммоль/л.

На фоне терапии симвастатином, уже через 1 и 2 мес., наблюдалась заметная динамика, характеризующаяся изменением ряда показателей: уменьшением ОХС, ТГ, ХС ЛНП, КА. Через 3 и 4 мес. была более выраженная положительная динамика выше указанных показателей, носящая статистически достоверный

характер. Отмечено статистически достоверное снижение ХС ЛОНП (-23,2%; и -26,3%, соответственно).

Что касается антиатерогенных ХС ЛВП, то изменения их концентрации были весьма незначительные, и не носили статистически достоверного характера.

Динамика показателей липидного спектра крови у больных II группы представлена в таблице 2.

До начала лечения, отмечались заметно выраженные дислипидемические нарушения в обследованной группе больных. Например, ОХС в среднем составил $7,12\pm 0,12$ ммоль/л, концентрация ХС ЛНП составила в среднем $4,96\pm 0,12$ ммоль/л. Поскольку в группе присутствовали пациенты со II Б типом ГЛП, средняя величина ТГ была повышена, и составила в среднем $2,13\pm 0,11$ ммоль/л. Отмечалось также повышение ХС ЛОНП и КА, которые в среднем составили $0,97\pm 0,07$ ммоль/л и $4,98\pm 0,10$ ммоль/л, соответственно. Отмечено также снижение антиатерогенных ХС ЛВП, в среднем составивших $1,19\pm 0,13$ ммоль/л.

На фоне терапии аторвастатином уже через 1 и 2 мес. отмечалась заметная динамика, характеризующаяся изменением ряда показателей: уменьшением ОХС, ТГ, ХС ЛНП, КА.

Через 3 и 4 мес. динамика выше указанных показателей, будучи статистически достоверной, стала гораздо более выраженной, кроме того, отмечено статистически достоверное снижение ХС ЛОНП (-25,8%; и -27,8%, соответственно).

Что касается антиатерогенных ХС ЛВП, то колебания их концентрации были весьма незначительные и статистически недостоверны.

Динамика показателей липидного спектра крови у больных III группы представлена в таблице 3.

До начала лечения имели место выраженные дислипидемические нарушения. ОХС в среднем составил $7,24\pm 0,19$ ммоль/л, концентрация ХС

Таблица 2

Динамика показателей липидного спектра крови у больных с ГЛП II группы на фоне терапии аторвастатином (n=30)

Показатели	До начала лечения	На фоне проводимой терапии			
		Через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.
ОХС, ммоль/л	7,12±0,12	5,88±0,14**** -17,4%	5,34±0,13**** -25,0%	5,07±0,15**** -28,8%	4,83±0,14**** -32,1%
ТГ, ммоль/л	2,13±0,11	1,70±0,12** -20,2%	1,60±0,13*** -24,9%	1,58±0,14*** -25,8%	1,54±0,15*** -27,7%
ХС ЛВП, ммоль/л	1,19±0,13	1,17±0,11	1,16±0,12	1,14±0,14	1,13±0,16
ХС ЛНП, ммоль/л	4,96±0,15	3,94±0,13**** -20,5%	3,45±0,14**** -30,4%	3,21±0,15**** -35,3%	3,00±0,16**** -39,5%
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,97±0,07	0,77±0,06** -20,6%	0,73±0,08**** -24,7%	0,72±0,07**** -25,8%	0,70±0,08**** -27,8%
КА	4,98±0,10	4,02±0,11**** -19,3%	3,60±0,12**** -27,7%	3,45±0,14**** -30,7%	3,27±0,13**** -34,3%
Средняя суточная доза препарата аторвастатин (мг) (M±m)		10,0±0	19,66±1,82	30,0±1,89	36,67±4,03

Примечание: степени достоверности различий между средними величинами показателей по отношению к исходным (до начала лечения) величинам: **** — $p<0,001$, *** — $p<0,01$, ** — $p<0,02$.

Таблица 3

Динамика показателей липидного спектра крови у больных III группы на фоне терапии розувастатином (n=30)

Показатели	До начала лечения	На фоне проводимой терапии			
		Через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 3 мес.	Через 4 мес.
ОХС, ммоль/л	7,24±0,19	5,84±0,23**** -19,2%	5,33±0,26**** -26,4%	5,08±0,29**** -29,8%	4,67±0,28**** -35,4%
ТГ, ммоль/л	2,21±0,18	1,73±0,19** -21,5%	1,64±0,16*** -25,6%	1,61±0,17*** -26,8%	1,55±0,20*** -29,2%
ХС ЛВП, ммоль/л	1,13±0,08	1,15±0,10	1,33±0,11	1,30±0,12	1,26±0,14
ХС ЛНП, ммоль/л	5,10±0,17	3,32±0,19**** -34,9%	2,94±0,21**** -42,3%	2,74±0,24**** -46,3%	2,42±0,23**** -52,5%
ХС ЛОНП, ммоль/л	1,01±0,07	0,79±0,08** -21,8%	0,75±0,06**** -25,7%	0,73±0,05**** -27,7%	0,70±0,08**** -30,7%
КА	5,41±0,16	4,07±0,17**** -24,7%	3,00±0,19**** -44,5%	2,90±0,18**** -46,3%	2,70±0,21**** -50,1%
Средняя суточная доза препарата розувастатин (мг) (M±m)		10,0±0	18,12±2,1	28,12±4,41	34,51±4,61

Примечание: степени достоверности различий между средними величинами показателей по отношению к исходным (до начала лечения) величинам: **** — $p<0,001$, *** — $p<0,01$, ** — $p<0,02$.

ЛНП — в среднем $5,10\pm0,17$ ммоль/л, средняя величина ТГ — $2,10\pm0,18$ ммоль/л. Отмечалось также повышение ХС ЛОНП и КА, которые в среднем составили $1,01\pm0,07$ ммоль/л и $5,41\pm0,16$ ммоль/л, соответственно. Отмечено также снижение антиатерогенных ХС ЛВП, в среднем составивших $1,13\pm0,08$ ммоль/л.

На фоне терапии розувастатином, уже через 1 и 2 мес., наблюдалась заметная динамика, характеризующаяся изменением ряда показателей: уменьшением ОХС, ТГ, ХС ЛНП, КА. Через 3 и 4 мес. была более выраженная положительная динамика показателей липидного спектра, носящая достоверный характер.

Отмечено также статистически значимое снижение ХС ЛОНП (-27,7%; и -30,7%, соответственно).

Что касается антиатерогенных ХС ЛВП, то изменения их были весьма незначительные, и не имели статистической достоверности.

Исследование выше указанных статинов показало во всех группах наблюдения высокий гиполипидемический эффект, несколько преобладающий у розувастатина. Отмечена хорошая переносимость этих препаратов. Только в ряде случаев имели место побочные реакции. В группе больных, принимавших симвастатин, из наблюдения были исключены два пациента: один — в связи с появлением жалоб на тош-

ноту, потерю аппетита (в конце 1-го мес.), второй — в связи с появлением запоров, сильных головных болей (в конце 2-го мес. наблюдения). В группе больных, принимавших аторвастатин, выбыли 2 человека, из них у одного появилась тошнота, потеря аппетита, у второго — диарея (в конце 1-го мес.). В группе больных, принимавших розувастатин, выбыл один пациент в связи с болями и тяжестью в эпигастрии и наличием диареи (в конце 2-го мес. наблюдения). Однако у всех обследованных лиц, включая выбывших из группы наблюдения, достоверных изменений со стороны биохимических показателей крови, в т.ч. печеночных ферментов, не отмечалось.

Обращает внимание еще один случай развития миопатии при комбинации кларитромицина и аторвастатина, который можно продемонстрировать в качестве клинического примера:

Больной М., 55 лет диагноз ИБС, стенокардия II функционального класса; АГ III степени; ГЛП II Б типа: ОХС — 7,1 ммоль/л, ТГ — 2,4 ммоль/л; ХС ЛНП — 4,2 ммоль/л. По поводу ГЛП принимал аторвастатин в подобранной дозе 40 мг с положительным эффектом. Через 2 мес. от начала терапии отмечалась заметная положительная динамика, заключающаяся в снижении атерогенных показателей в сыворотке крови: ОХС — 5,24 ммоль/л, ТГ — 1,5 ммоль/л; ХС ЛНП — 3,1 ммоль/л. В связи с развитием на фоне гриппа острого бронхита самостоятельно стал принимать антибиотик кларитромицин в дозе 250 мг 2 раза в сут., при приеме которого уменьшились проявления бронхита, температура сохранялась на уровне 37,2° С, однако на 5 сут. появились боли в мышцах конечностей, в области поясницы, выраженная мышечная слабость, температура повысилась до 38° С. При обследовании больного было выявлено повышение КФК в 3,5 раза — 270 МЕ/л, уровень мочевины и креатинина составили 15 ммоль/л и 150 мкмоль/л,

соответственно. Больному был отменен кларитромицин и аторвастатин. Состояние улучшилось — нормализовалась температура, исчезли мышечные боли и мышечная слабость, через 2 нед. уровень КФК снизился до 95 МЕ/л, нормализовались показатели мочевины и креатинина. Через 4 нед. показатели КФК, мочевины и креатина нормализовались, самочувствие было удовлетворительное, жалоб больной не предъявлял. Была возобновлена терапия аторвастатином в прежней дозе, сохранялось удовлетворительное самочувствие, показатели биохимии крови, включая КФК, были в пределах нормы. Данный случай демонстрирует возникновение острой миопатии на фоне неблагоприятного лекарственного взаимодействия, возможно, на уровне системы биотрансформации (изофермента CYP3A4 цитохрома P-450) аторвастатина с антибиотиком из группы макролидов — кларитромицином.

Заключение

Таким образом, резюмируя полученные данные по сравнительной оценке клинической эффективности исследуемых препаратов, можно отметить, что розувастатин, симvastатин, аторвастатин в равной степени являются эффективными гиполипидемическими лекарственными средствами у больных с ГЛП II А и II Б типов, при этом сроки, характер и степень выраженности позитивных изменений липидного спектра крови оказываются практически одинаковыми, очень мало отличаясь друг от друга. При этом на фоне терапии розувастатином степень выраженности положительной динамики ряда показателей была несколько более выраженной.

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

Литература

1. Pityk OI, Prasol VA, Boyko VV. The choice of revascularization method in patients with critical ischemia of lower limbs. *Novosti Khirurgii* 2016; 24 (5): 451-6. (In Russ.) Питык О.И., Прасол В.А., Бойко В.В. Выбор метода реваскуляризации у пациентов с критической ишемией нижних конечностей. *Новости хирургии* 2016; 24 (5): 451-6. DOI: 10.18484/2305-0047.2016.5.451.
2. Recommendations for the treatment of stable ischemic heart disease. ESC 2013. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 7: 7-79. (In Russ.) Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. *Российский кардиологический журнал* 2014; 7: 7-79. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-7-7-79.
3. Kukes VG. Metabolism of medicinal products: scientific basis of personalized medicine. М.: GEOTARMED, 2008. (In Russ.) Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. М.: ГЭОТАР МЕД, 2008. 293 с. ISBN: 978-5-9704-0729-5.
4. Kukes VG. Clinical Pharmacology. М.: GEOTARMED, 2016. 1024 p. (In Russ.) Кукес В.Г. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАРМЕД, 2016. 1024 с. ISBN: 978-5-9704-3135-1.
5. Bouitbir J, Charles AL, Echaniz-Laguna A, et al. Opposite effects of statins on mitochondria of cardiac and skeletal muscles: A 'mitohormesis' mechanism involving reactive oxygen species and PGC-1. *Eur Heart J* 2012; 33: 1397-407. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs224.
6. Boulanger-Piette A, Bergeron J, Desgreniers J, et al. Statin intolerance and associated muscular dysfunctions. *Med Sci (Paris)* 2015; 31 (12): 1109-14. DOI: 10.1051/medsci/20153112014.
7. Bucciarelli P, de Stefano V, Passomonti SM. Influence of proband's characteristics on the risk for venous thromboembolism in relatives with factor V Leiden or prothrombin G 2020 A polymorphism. *Blood* 2013; 10, 22 (15): 2555-61. 373. DOI: 10.1182/blood-2013-05-503649.
8. Carden D, Granger D. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *Anatomy, physiology and pathology*. Nova Science Publishers Inc 2012; 25-52. ISBN: 9781619427396.
9. Cece-Encanar EN, Fontaine F, Plasencia G, et al. Software-aided cytochrome P450 reaction phenotyping and kinetic analysis in early drug discovery. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2016; 30 (2): 301-10. DOI: 10.1002/rcm.7429.
10. Costa ED, Rezende BA, Cortes SF, Lemos VS. Neuronal Nitric Oxide Synthase in Vascular Physiology and Diseases. *Front Physiol* 2016; 7: 206. DOI: 10.3389/fphys.2016.00206.
11. Elmadbouh I, Elghobashy Y, Abd-Allah E, et al. Relationship of apolipoprotein E polymorphism with lipid profiles in atherosclerotic coronary artery disease. *Egyptian Heart Journal*. 2013;65 (2):71-8 DOI: 10.1016/j.ehj.2012.11.002
12. Perez Botero J, Ormsby WD, Ashrani AA, et al. Do incident and recurrent venous thromboembolism risks truly differ between heterozygous and homozygous Factor V Leiden carriers? A retrospective cohort study. *Eur J Intern Med* 2016; 30: 77-81. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.02.023.
13. Savoy C, Van Lieshout RJ, Steiner M. Is Plasminogen Activator Inhibitor-1 a Physiological Bottleneck Bridging Major Depressive Disorder (MDD) and Cardiovascular Disease (CVD)? *Acta Physiol (Oxf)* 2016; 715-27. DOI: 10.1111/apha.12726.