Nowe zastosowania statyn w terapii

Magdalena Nalewajska¹, Małgorzata Marchelek-Myśliwiec¹, Łukasz Wojczyński¹,
Piotr Kacperczyk², Violetta Dziedzicko³

¹ Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

² Centrum Psychiatryczne, Samodzielny Publiczny Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Zdroje” w Szczecinie

³ Katedra Biochemii i Chemii Medycznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Adres do korespondencji: Violetta Dziedzicko, Katedra Biochemii i Chemii Medycznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Al. Powst. Wlkp. 72, 70-111 Szczecin, e-mail: viola@pum.edu.pl

Charakterystyka ogólna statyn

Statyny to grupa wielofunkcyjnych związków pochodzenia naturalnego i syntetycznego o różnicowanej budowie chemicznej. Są stosowane jako leki obniżające stężenie lipidów. Według dostępnych danych epidemiologicznych stanowią jedną z najczęściej przepisywanych grup leków – szacuje się, że 32 miliony osób w Stanach Zjednoczonych (10% populacji) przyjmuje statyny [1, 2]. W Polsce brak jest szczegółowych informacji na ten temat. Mechanizm ich działania polega na kompetywnym hamowaniu reduktazy HMG-CoA (reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A), czyli enzymu odpowiedzialnego za konwersję HMG-CoA do mewalonianu w szlaku syntezy cholesterolu w różnych narządach a w szczególności w wątrobie. Blokowanie wątrobowej syntezy cholesterolu oraz zwiększenie wychwytu z krwi lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) poprzez receptor błonowy LDL (Apo B-100, E) – znajdujący się na powierzchni hepatocytów, skutkuje zmniejszeniem stężenia cholesterolu we krwi. Stopień zmniejszenia stężenia LDL zależy od dawki i rodzaju stosowanych statyn i ma związek z osobniczo zmienną odpowiedzią na tę samą dawkę leku [3].

Z uwagi na mechanizm działania statyny zyskały szerokie zastosowanie w leczeniu zaburzeń lipidowych: hipercholesterolemii, hipertriglicerydemii oraz hiperlipidemii, a tym samym w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych (*cardiovascular disease*, CVD). Przeprowadzono wiele metaanaliz celem oceny efektów stosowania statyn w dużych populacjach. W metaanalizie CTT (*Cholesterol Treatment Trialists*) przeanalizowano dane z użyciem statyn dotyczące 170 000 uczestników. Stwierdzono zmniejszenie umieralności

New applications of statin in therapy · Statins are a group of heterogenous molecules that inhibit the early stage in cholesterol synthesis pathway. Statins are commonly used for management of dyslipidemia and for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Beside their lipid-lowering property, other pleiotropic effects of statins have been reported, including: antioxidative, antiproliferative, antiinflammatory and immunomodulatory effects. Thus, statins could be beneficial in treatment of many chronic conditions. Recently, many studies have been published assessing the use of statins in treatment of diseases, including: osteoporosis, chronic liver diseases, cancers, neurodegenerative disorders, chronic obstructive pulmonary disease, sepsis and in prevention of contrast induced nephropathy. The first results are promising, but there is a need for larger, multicenter randomized controlled trials before statins are recommended for common use beyond their traditional indications in cardiovascular disease.

Keywords: cholesterol, statins, osteoporosis, chronic liver diseases, sepsis, contrast induced nephropathy, chronic obstructive pulmonary disease, cancer diseases, neurodegenerative diseases.

© Farm Pol, 2018, 74(12): 727–732

ogólnej o 10% oraz umieralności z powodu choroby wieńcowej (*coronary artery disease*, CAD) o 20% na każde zmniejszenie stężenia LDL o 1,0 mmol/l (40 mg/dl); ryzyko istotnych incydentów wieńcowych zmniejszyło się o 23%, a udaru niedokrwiennej mózgu o 17%. Podobne wyniki badań uzyskano u obu płci i we wszystkich grupach wiekowych. Jednocześnie nie stwierdzono zwiększonego ryzyka zgonu z innych przyczyn niż CVD u pacjentów przyjmujących statyny [3, 4]. Inne przeprowadzone metaanalizy potwierdzały te wnioski [3].

Statyny uważane są za leki dość bezpieczne i są zwykle dobrze tolerowane przez pacjentów. Mimo

to mogą wykazywać działania niepożądane, o których należy pamiętać przy ich przepisywaniu. Do najczęstszych działań niepożądanych zalicza się bóle mięśniowe oraz uszkodzenie mięśni (miopatia, rabdomioliza), a także hepatotoksyczność oraz działanie prodiabetogenne. Należy także pamiętać, że większość statyn ulega metabolizmowi wątrobowemu poprzez cytochrom P450 (CYP3A4), co wywołuje interakcje z innymi lekami metabolizowanymi przez ten cytochrom, a tym samym może zwiększyć ryzyko działań niepożądanych [5].

Oprócz działania hipolipemizującego statyny wykazują także działanie plejotropowe: antyoksydacyjne, antyproliferacyjne, przeciwzapalne, immunomodulujące, a także normalizujące funkcje śródbłonna. Takie działanie, poprzez hamowanie szlaków patofizjologicznych wielu chorób przewlekłych, może wpływać korzystnie na proces ich leczenia. Zastosowanie statyn w wybranych stanach chorobowych opisano poniżej.

Osteoporoza

Osteoporoza jest układową chorobą szkieletu charakteryzującą się zmniejszeniem gęstości mineralnej kości i ich odporności mechanicznej, co prowadzi do zwiększonego ryzyka złamań. W leczeniu osteoporozy stosuje się głównie leki antyresorbcyjne (bisfosfoniany, hormonalną terapię zastępczą, selektywne modulatory receptora estrogenowego); wśród leków anabolicznych dostępny jest teryparatyd. Statyny jako leki potencjalnie zwiększające masę kostną od blisko 20 lat znajdują się w kręgu zainteresowań badaczy. Pierwsze doniesienia o możliwym wpływie statyn na metabolizm kostny pochodzą z 1999 r., kiedy to *Mundy i wsp.* udowodnili wzrost syntezy morfogenicznego białka kości 2 (BMP-2) u pacjentów przyjmujących statyny. Białko to odgrywa istotną rolę w różnicowaniu osteoblastów i zwiększeniu syntezy tkanki kostnej [6]. W publikowanych później badaniach wykazywano kolejne korzystne działania statyn na metabolizm kostny, m.in. ich wpływ na proliferację osteoblastów oraz hamowanie działania osteoklastów [7]. W kilku badaniach na ludziach potwierdzono związek między przyjmowaniem statyn a wzrostem gęstości mineralnej kości (BMD) i zmniejszeniem ryzyka złamań [8, 9]. Metaanaliza z 2017 r. obejmująca 23 badania obserwacyjne i 10 badań randomizowanych wykazała zmniejszenie ryzyka złamań, w tym złamań bliższego odcinka kości udowej, wzrost BMD mierzonych w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz wzrost stężenia białka osteokalcyny będącego markerem obrotu kostnego świadczącym o aktywności osteoblastów. Większe korzyści ze stosowania statyn obserwowano w populacji męskiej [10].

W opublikowanym w maju 2018 r. retrospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym na 45 342 uczestnikach potwierdzono, iż długotrwałe przyjmowanie statyn o silnym działaniu (rosuwastatyna i atorwastatyna) wiąże się ze zmniejszonym o 48% ryzykiem wystąpienia nowych przypadków osteoporozy u obu płci [7]. Mimo to w niektórych pracach badacze wykazywali negatywną korelację między przyjmowaniem statyn a BMD [11, 12]. Rozbieżności w wynikach skłaniają do przeprowadzenia dalszych badań i kolejnych analiz.

Choroby wątroby

Powszechnie uważa się, że przyjmowanie statyn przez pacjentów z chorobami wątroby wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hepatotoksyczności tych leków [13]. Mogą powodować wzrost stężenia aminotransferaz alaninowej i asparaginianowej (ALT i AST), jednak mechanizm tego działania nie jest do końca poznany. W badaniach udowodniono, iż częstość występowania istotnej elewacji parametrów wątrobowych (definiowanej jako trzykrotne przekroczenie górnej granicy normy laboratoryjnej) jest rzadka i występuje u mniej niż 1% chorych przyjmujących statyny [2, 14]. W opublikowanym w ostatnim czasie piśmiennictwie postuluje się korzystny wpływ statyn na leczenie pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby, w tym NAFLD (*Non-alcoholic Fatty Liver Disease*), cholestazycznymi chorobami wątroby oraz marskością. Udowodniono, że statyny redukują nasilenie zmian zapalnych, włóknienia oraz obniżają ciśnienie wrotne [2, 15, 16]. U pacjentów z marskością wątroby, przyjmowanie statyn zmniejsza ryzyko progresji choroby, rozwoju raka wątrobowokomórkowego (HCC, *Hepatocellular Carcinoma*) oraz zwiększa przeżywalność [2].

Sepsa

W 2016 r. sepsa została zdefiniowana jako zagrażająca życiu dysfunkcja narządów spowodowana niewłaściwą reakcją organizmu na zakażenie. Zapadalność na sepsę w Stanach Zjednoczonych wynosi 750 000 przypadków/rok, a śmiertelność szacowana jest na około 30–40% [17]. Szacuje się, że w Polsce rocznie z powodu sepsy umiera około 25 tys. osób [18], ale dane nie są często prawidłowo raportowane dlatego przypadków może być znacznie więcej. Częste występowanie, a także znaczne koszty leczenia sepsy zmuszają do poszukiwania nowych metod terapeutycznych i jeszcze lepszego poznania jej patofizjologii. Opublikowane w ostatnich latach badania wykazują korzystne działanie statyn w leczeniu sepsy. Z uwagi na swoje działanie przeciwzapalne, statyny mogą

modulować odpowiedź układu odpornościowego poprzez wpływ na produkcję cytokin prozapalnych (IL-6, IL-8, TNF-alfa), aktywność leukocytów i monocytów, a także na zmniejszenie stresu oksydacyjnego oraz normalizację funkcji śródbłonna i płytek krwi. Statyny wykazują ponadto działanie przeciwdrobnoustrojowe na gronkowce MSSA (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* i MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) [17]. W badaniu na modelach zwierzęcych potwierdzono wydłużony czas przeżycia myszy z rozwiniętą sepsą leczonych statynami (simwastatyną, atorwastatyną i prawastatyną) w porównaniu do grupy kontrolnej [19]. W randomizowanym badaniu Novack i wsp. przeprowadzonym na 83 uczestnikach z ostrą infekcją bakteryjną analizowano wyniki leczenia: simwastatyna vs placebo – wykazano zmniejszenie stężenia cytokin prozapalnych (IL-6 i TNF-alfa) w 72 godzinie leczenia w grupie przyjmującej simwastatynę w porównaniu do grupy kontrolnej [20]. W retrospektywnym badaniu kohortowym wykazano zmniejszenie śmiertelności w grupie pacjentów z bakteriecią, przyjmujących statyny przed zachorowaniem w stosunku do grupy kontrolnej. Śmiertelność była niższa u pacjentów, u których kontynuowano podawanie statyn w trakcie leczenia sepsy [21].

Nefropatia kontrastowa

Nefropatia kontrastowa (CIN, *Contrast Induced Nephropathy*) to ostre uszkodzenie nerek ujawniające się w ciągu 1–3 dni po donaczyniowym podaniu radiologicznego środka kontrastowego (przy braku innych czynników mogących prowadzić do spadku filtracji przesączania kłębuszkowego). Nefropatia kontrastowa stanowi trzecią z najczęstszych szpitalnych przyczyn ostrego uszkodzenia nerek. Według stanowiska Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego z 2016 r., strategia profilaktyczna CIN obejmuje: identyfikację pacjentów wysokiego ryzyka wystąpienia CIN, nawadnianie dożylnie, przyjmowanie N-acetylocysteiny oraz odstawienie leków nefrotoksycznych przed i bezpośrednio po podaniu środka cieniującego [22]. Opublikowane w ostatnim czasie badania sugerują renoprotekcyjne działanie statyn w prewencji CIN [23, 24]. W 2017 r. opublikowano metaanalizę 15 randomizowanych badań oceniających skuteczność średnich i dużych dawek rosuvastatyny w zapobieganiu CIN – pacjenci przyjmujący średnie i duże dawki rosuvastatyny wykazywali mniejsze o 55% ryzyko wystąpienia CIN niż pacjenci przyjmujący niskie dawki oraz pacjenci z grupy przyjmującej placebo. Korzyści z leczenia uzyskano także w podgrupach pacjentów wysokiego ryzyka rozwoju CIN

– pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PCHN), cukrzycą i ostrym zespołem wieńcowym. Do tej pory nie udowodniono jednoznacznie przewagi rosuvastatyny nad innymi statynami w prewencji CIN [25]. W prospektywnym badaniu Liu i wsp. oraz w badaniu Kaya (*ROSA-CIN trial*) wykazano porównywalne korzyści stosowania rosuvastatyny i atorwastatyny w prewencji CIN u pacjentów z PCHN poddawanych PCI (percutaneous coronary intervention) [26, 27].

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

(POCHP) charakteryzuje się postępującym i nieodwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, co wynika z nadmiernej odpowiedzi zapalnej na drażniące substancje i gazy, głównie dym tytoniowy. POCHP jest chorobą przewlekłą i postępującą. W ostatnim czasie obserwuje się znaczny wzrost zachorowalności – według danych epidemiologicznych w 2020 r. POCHP stanie się trzecią pod względem częstości przyczyną zgonów na świecie [28]. Aktualne leczenie farmakologiczne POCHP obejmuje głównie leki poprawiające komfort życia, zmniejszające nasilenie objawów choroby oraz częstość zaostrzeń. Do działań poprawiających rokowanie u chorych z POCHP należy zaliczyć tlenoterapię oraz zaprzestanie palenia tytoniu. Przewlekła reakcja zapalna odgrywa istotną rolę w patogenezie POCHP. Zwiększona liczba neutrofilii w drogach oddechowych nasila ekspresję cytokin prozapalnych, głównie TNF-alfa oraz interleukiny 6, które odpowiadają za progresję choroby [29]. Z uwagi na przeciwzapalne działanie statyn, w licznych retrospektywnych badaniach obserwacyjnych wykazuje się ich korzystny wpływ na rokowanie u pacjentów z POCHP. W metaanalizie obejmującej ponad 300 000 pacjentów oraz w badaniu przeprowadzonym przez Raymakers i wsp. udowodniono zmniejszenie śmiertelności całkowitej, zmniejszone ryzyko zaostrzeń i hospitalizacji u pacjentów z POCHP przyjmujących statyny w porównaniu z grupą nieprzyjmującą tych leków [28, 30]. W retrospektywnym badaniu Yildizeli i wsp. potwierdzono, że statyny zmniejszają częstość zaostrzeń, częstość hospitalizacji i antybiotykoterapii u pacjentów z POCH, ponadto przyjmowanie statyn wiązało się ze znacznie mniejszą liczbą hospitalizacji w oddziale ratunkowym [29]. W innym badaniu wskazuje się na korzystne działanie statyn u pacjentów z nadciśnieniem płucnym powstałym w przebiegu przewlekłych chorób płuc, w tym POCH, a terapia statynami wiązała się ze zwiększeniem wydajności wysiłkowej i zmniejszeniem ciśnienia w tętnicy płucnej [31]. Opublikowane wyniki badań retrospektywnych stoją w sprzeczności z opublikowanym w 2014 r.

wieloośrodkowym prospektywnym badaniem randomizowanym oceniającym wpływ simwastatyny na rokowanie u pacjentów z POCHP (STATCOPE) – przyjmowanie 40 mg simwastatyny nie wpłynęło korzystnie na częstość zaostrzeń, zmniejszenie śmiertelności oraz poprawę jakości życia pacjentów z POCHP [32]. Niejednoznaczne wyniki badań mogą wynikać z niejednorodnej grupy badanej, zastosowania różnych rodzajów statyn oraz różnego czasu obserwacji i obranych punktów końcowych.

Choroby nowotworowe

Statyny wśród działań pleiotropowych mogą wykazywać m.in. działanie przeciwnowotworowe. Korzystny wpływ statyn na leczenie nowotworów złośliwych badano u chorych z rozpoznanymi nowotworami: sutka, prostaty, trzustki czy płuc. Najdokładniej opisano zastosowanie statyn w leczeniu nowotworów piersi. Nowotwory piersi są najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi wśród kobiet, a roczna zachorowalność w krajach Europy Zachodniej szacowana jest na 89,7/100 000 kobiet [33]. Dane kliniczne sugerują, iż przyjmowanie statyn w okresie postdiagnostycznym zmniejsza ryzyko nawrotów choroby [34]. W prospektywnym badaniu z udziałem 2000 kobiet z rozpoznaniem nowotworem piersi w początkowym stadium, rozpoczęcie przyjmowania statyn w okresie krótszym niż 3 lata od rozpoznania było niezależnym czynnikiem zmniejszającym 5-letnie ryzyko nawrotu raka [35]. Podobne wnioski uzyskano w badaniach przeprowadzonych przez Ahern i wsp. oraz Manthravadi i wsp. [36, 37]. W badaniu Chae i wsp. udowodniono, że nawet krótkotrwałe przyjmowanie statyn opóźnia czas do wystąpienia nawrotu [38]. W większości badań przyjmowanie statyn lipofilnych wykazywało większe korzyści niż przyjmowanie statyn hydrofilnych. Statyny litofilne (atorwastatyna, simwastatyna, lowastatyna, fluwastatyna) lepiej penetrują do wnętrza komórki i tym samym silniej oddziałują na receptory wewnątrzkomórkowe. Jak dotąd, nie ustalono jednoznacznie korzyści ze stosowania statyn w prewencji nowotworów sutka [34]. Szlaki molekularne za pośrednictwem których statyny mogą korzystnie wpływać na leczenie nowotworów są słabo poznane. Zasadne wydaje się twierdzenie, że hamowanie szlaku syntezy cholesterolu w obrębie szybko dzielących się komórek guza nowotworowego prowadzi do zmniejszenia produkcji hormonów autokrynych, ponieważ cholesterol stanowi kluczowy składnik syntezy wszystkich hormonów steroidowych [33]. Co więcej, postuluje się selektywny wpływ statyn na komórki nowotworowe będące w fazie EMT, czyli

przejęcia epitelialno-mezenchymalnego, odgrywającego kluczową rolę w powstawaniu odległych mikroprzerzutów. Tym samym statyny uznawane są za leki obniżające śmiertelność związaną raczej z występowaniem przerzutów nowotworowych, a nie z pierwotną karcynogenezą [39]. Inne potencjalne mechanizmy działania statyn na komórki nowotworowe to: indukcja apoptozy, zmniejszenie proliferacji i czasu przeżycia komórek oraz regulacja prenylacji (procesów potranslacyjnych) białek onkogennych z rodziny RAS [32]. Niewątpliwie potrzebna jest większa liczba badań, zanim statyny staną się rekomendowane w terapii uzupełniającej nowotworów piersi. Jednak z uwagi na dobrze udokumentowane korzyści stosowania statyn lipofilnych w tej grupie chorych, u osób już przyjmujących statyny z powodu chorób sercowo-naczyniowych zmiana preparatu na statynę lipofilną może przynieść korzyści w postaci zmniejszenia śmiertelności z powodu nowotworu piersi [32].

Choroby neurodegeneracyjne

Zespół otępienny według definicji WHO to zespół objawów wywołanych przewlekłą, postępującą chorobą neurodegeneracyjną, charakteryzujący się upośledzeniem wyższych funkcji korykowych, takich jak: pamięć, myślenie, orientacja, rozumienie, liczenie czy zdolność do uczenia się. Zaburzeniom funkcji poznawczych towarzyszą często zaburzenia emocjonalne, zaburzenia zachowania i motywacji. Występowanie demencji związane jest z wiekiem, a obserwowane starzenie się społeczeństwa odpowiada za stale rosnącą liczbę chorych z demencją. Zmusza to badaczy do aktywnego poszukiwania nowych rozwiązań terapeutycznych zapobiegających wystąpieniu lub postępowi choroby. W ostatniej dekadzie zwrócono uwagę na potencjalnie korzystny wpływ statyn na funkcje poznawcze u osób z chorobami neurodegeneracyjnymi. Statyny, poprzez hamowanie reduktazy HMGCoA, hamują nie tylko powstawanie cholesterolu, ale także substancji pośrednich szlaku jego syntezy. Związki te hamują z kolei izoprenylację niektórych GTP-az odpowiedzialnych za odkładanie amyloidu i blaszek starczych w mózgu [40]. Odkładanie tych substancji w mózgu stanowi kluczowy etap w patofizjologii choroby Alzheimera, czyli najczęstszej postaci otępienia [40]. Wyniki opublikowanych wcześniej badań oceniających zastosowanie statyn u chorych z zespołem otępiennym nie są spójne. Jednak w opublikowanej w 2018 r. metaanalizie udowodniono jednoznacznie, że przyjmowanie statyn przez chorych zdrowych (bez jakiegokolwiek upośledzenia funkcji poznawczych) wiązało się z istotnym obniżeniem ryzyka rozwoju

demencji (*all-cause dementia*), demencji w przebiegu choroby Alzheimera (AD) i łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI), odpowiednio o 15,1%, 28,1%, 26,3% [40]. Co zaskakujące, nie udowodniono korzystnego wpływu statyn na rozwój otępienia naczyniopochodnego [40]. W innym badaniu wyjściowo założono korzyści z zastosowania statyn u pacjentów z allelem ApoE4 [41]. Apolipoproteina E (ApoE) jest białkiem transporterowym dla cholesterolu w osoczu i odgrywa kluczową rolę w gospodarce lipidowej. Występowanie allele ApoE4 genu ApoE wiąże się ze zwiększeniem stężenia cholesterolu w osoczu oraz większym ryzykiem wystąpienia AD [34]. Wyniki potwierdziły tę hipotezę – większe korzyści z przyjmowania statyn wykazano dla homozygot ApoE4, jednak ryzyko wystąpienia AD było niższe u wszystkich badanych.

Podsumowanie

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań naukowych wykazano, że ze względu na działanie pleiotropowe, stosowanie statyn może przynieść korzyści w leczeniu chorób przewlekłych, innych niż choroby sercowo-naczyniowe. Wyniki badań dotyczących opisanych powyżej stanów chorobowych są porównywalne, jednak biorąc pod uwagę stosunkowo małe grupy pacjentów oraz brak badań prospektywnych na ostateczne rekomendacje należy jeszcze poczekać. Być może po zakończeniu badań klinicznych nad skutecznością i bezpieczeństwem oraz sposobem dawkowania, wskazania do stosowania statyn zostaną znacznie rozszerzone.

Otrzymano: 2018.12.11 · Zaakceptowano: 2018.12.20

Piśmiennictwo

- Schultz B.G., Patten D.K., Berlau D.J.: The role of statins in both cognitive impairment and protection against dementia: a tale of two mechanisms. *Transl Neurodegener.* 2018, 7: 5.
- Pose E., Trebicka J., Mookerjee R.P., Angeli P., Ginès P.: Statins: Old drugs as new therapy for liver diseases? *J Hepatol.* 2018, pii: S0168-8278(18)32275-X. doi: 10.1016/j.jhep.2018.07.019.
- Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., et al.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Kardiol Pol.* 2016, 74(11): 1234–1318.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., et al.: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010, 376(9753): 1670–1681.
- Rowan C., Brinker A.D., Nourjah P., Chang J., Mosholder A., Barrett J.S., et al.: Rhabdomyolysis reports show interaction between simvastatin and CYP3A4 inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009, 18(4): 301–309.
- Mundy G., Garrett R., Harris S., Chan J., Chen D., Rossini G., et al.: Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science.* 1999, 286(5446): 1946–1949.
- Lin T.K., Chou P., Lin C.H., Hung Y.J., Jong G.P.: Long-term effect of statins on the risk of new-onset osteoporosis: A nationwide population-based cohort study. *PLoS One.* 2018, 13(5): e0196713.
- Helin-Salmivaara A., Korhonen M.J., Lehenkari P., Junnila S.Y., Neuvonen P.J., Ivi Ruokoniemi P., et al.: Statins and hip fracture prevention – a population based cohort study in women. *PLoS One.* 2012, 7(10): e48095.
- Thabit A., Alhifany A., Alsheikh R., Namnqani S., Al-Mohammadi A., Elmorsy S., et al.: Effect of simvastatin and atorvastatin on serum vitamin D and bone mineral density in hypercholesterolemic patients: a cross-sectional study. *J Osteoporos.* 2014, 2014: 468397.
- An T., Hao J., Sun S., Li R., Yang M., Cheng G., et al.: Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2017, 28(1): 47–57.
- Wada Y., Nakamura Y., Koshiyama H.: Lack of positive correlation between statin use and bone mineral density in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Arch Intern Med.* 2000, 160(18): 2865.
- Bjarnason N.H., Riis B.J., Christiansen C.: The effect of fluvastatin on parameters of bone remodeling. *Osteoporos Int.* 2001, 12(5): 380–384.
- Rzouq F.S., Volk M.L., Hatoum H.H., Talluri S.K., Mummadi R.R., Sood G.K.: Hepatotoxicity fears contribute to underutilization of statin medications by primary care physicians. *Am J Med Sci.* 2010, 340(2): 89–93.
- Bays H., Cohen D.E., Chalasani N., Harrison S.A., The National Lipid Association's Statin Safety Task Force.: An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014, 8(3 Suppl): S47–57.
- Vargas J.I., Arrese M., Shah V.H., Arab J.P.: Use of Statins in Patients with Chronic Liver Disease and Cirrhosis: Current Views and Prospects. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017, 19(9): 43.
- Schierwagen R., Uschner F.E., Magdaleno F., Klein S., Trebicka J.: Rationale for the use of statins in liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017, 312(5): G407–G412.
- Rachoin J.S., Cerceio E., Dellinger R.P.: A new role for statins in sepsis. *Crit Care.* 2013, 17(1): 105.
- Kübler A., Adamik B., Ciszewicz-Adamczka B., Ostrowska E.: Ciężka sepsa na oddziałach intensywnej terapii w Polsce – badanie chorobowości punktowej w latach 2012 i 2013. *Anestezjol Intens Ter.* 2015, 47(4): 315–319.
- Merx M.W., Liehn E.A., Graf J., Van De Sandt A., Schaltenbrand M., Schrader J., et al.: Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival. *Circulation.* 2005, 112(1): 117–124.
- Novack V., Eisinger M., Frenkel A., Terblanche M., Adhikari N.K.J., Douvdevani A., et al.: The effects of statin therapy on inflammatory cytokines in patients with bacterial infections: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Intensive Care Med.* 2009, 35(7): 1255–1260.
- Kruger P., Fitzsimmons K., Cook D., Jones M., Nimmo G.: Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteraemia. *Intensive Care Med.* 2006, 32(1): 75–79.
- Rutkowski P., Zapasnik A., Debska-Slizien A., Durlik M., Małyszko J., Manitus J., et al.: Ostre uszkodzenie nerek po środkach kontrastowych – stanowisko Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. *Forum Nefrologiczne.* 2016, 9(2): 118–125.
- Singh N., Lee J.Z., Huang J.J., Low S.W., Howe C., Pandit A., et al.: Benefit of statin pretreatment in prevention of contrast-induced nephropathy in different adult patient population: systematic review and meta analysis. *Open Heart.* 2014, 1(1): e000127.
- Wang X., Zhang T., Hu L., Sun S., Zhang W., Sun Z., et al.: Effects of Different Statins on Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Rats: Histopathological and Biochemical Findings. *Oxid Med Cell Longev.* 2017, 2017: 6282486.
- Liang M., Yang S., Fu N.: Efficacy of short-term moderate or high-dose rosuvastatin in preventing contrast-induced nephropathy: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2017, 96(27): e7384.
- Liu Y., Liu Y., Tan N., Chen J., Zhou Y., Li L., et al.: Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in preventing contrast induced nephropathy in patient with chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention. *PLoS One.* 2014, 9(10): e111124.
- Kaya A., Kurt M., Tanboğa I.H., Işık T., Ekinci M., Aksakal E., et al.: Rosuvastatin versus atorvastatin to prevent contrast induced nephropathy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (ROSA-cin trial). *Acta Cardiol.* 2013, 68(5): 489–494.
- Li W.F., Huang Y.Q., Huang C., Feng Y.Q.: Statins reduce all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Oncotarget.* 2017, 8(42): 73000–73008.
- Yildizeli Ş.O., Balcan B., Eryüksel E., Ceyhan B.B., Karakurt S., Çelikel T.: Influence of Statin Therapy on Exacerbation Frequency in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Turk Thorac J.* 2017, 18(2): 29–32.
- Raymakers A.J.N., Sadatsafavi M., Sin D.D., De Vera M.A., Lynd L.D.: The Impact of Statin Drug Use on All-Cause Mortality in Patients

- With COPD: A Population-Based Cohort Study. *Chest*. 2017, 152(3): 486–493.
31. Zhang M.Z., Qian D.H., Xu J.C., Yao W., Fan Y., Wang C.Z.: Statins may be beneficial for patients with pulmonary hypertension secondary to lung diseases. *J Thorac Dis*. 2017, 9(8): 2437–2446.
 32. Criner G.J., Connett J.E., Aaron S.D., Albert R.K., Bailey W.C., Casaburi R., et al.: Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med*. 2014, 370(23): 2201–2210.
 33. Borgquist S., Bjarnadottir O., Kimbung S., Ahern T.P.: Statins: a role in breast cancer therapy? *J Intern Med*. 2018, 284(4): 346–357.
 34. Van Wyhe R.D., Rahal O.M., Woodward W.A.: Effect of statins on breast cancer recurrence and mortality: a review. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2017, 9: 559–565.
 35. Kwan M.L., Habel L.A., Flick E.D., Quesenberry C.P., Caan B.: Post-diagnosis statin use and breast cancer recurrence in a prospective cohort study of early stage breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2008, 109(3): 573–579.
 36. Ahern T.P., Pedersen L., Tarp M., Cronin-Fenton D.P., Garne J.P., Siliman R.A., et al.: Statin prescriptions and breast cancer recurrence risk: a Danish nationwide prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2011, 103(19): 1461–1468.
 37. Manthravadi S., Shrestha A., Madhusudhana S.: Impact of statin use on cancer recurrence and mortality in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016, 139(6): 1281–1288.
 38. Chae Y.K., Valsecchi M.E., Kim J., Bianchi A.L., Khemasuwan D., Desai A., et al.: Reduced risk of breast cancer recurrence in patients using ACE inhibitors, ARBs, and/or statins. *Cancer Invest*. 2011, 29(9): 585–593.
 39. Beckwitt C.H., Shiraha K., Wells A.: Lipophilic statins limit cancer cell growth and survival, via involvement of Akt signaling. *PLoS One*. 2018, 13(5): e0197422.
 40. Chu C.S., Tseng P.T., Stubbs B., Chen T.Y., Tang C.H., Li D.J., et al.: Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018, 8(1): 5804.
 41. Geifman N., Diaz Brinton R., Kennedy R.E., Schneider L.S., Butte A.J.: Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2017, 9(1): 10.