

ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ:

ДВЕНАДЦАТЬ МИФОВ В ПРАКТИКЕ ИНТЕРНИСТА

В статье рассматриваются основные сложности и заблуждения, касающиеся эффективности и безопасности гиполипидемической терапии в общей врачебной практике.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, статины, липопротеиды низкой плотности, холестерин.

A.V. RODIONOV, PhD in medicine, M.A. GABITOVA

Sechenov First Moscow State Medical University

HYPERCHOLESTEROLEMIA: TWELVE MYTHS IN PRACTICE OF INTERNIST

The article deals with major complications and mistakes concerning effectiveness and safety of hypolipidemic therapy in the general clinical practice.

Keywords: cardiovascular diseases, statins, low density lipoproteids, cholesterol.

Достижения фармакотерапии второй половины XX века сложно переоценить. Именно в этот период появились принципиально новые классы препаратов, кардинально изменившие судьбу пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью, сахарным диабетом (СД). Внедрение в клиническую практику ацетилсалициловой кислоты, β -блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и, наконец, статинов не только снизило смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и привело к уменьшению общей смертности, а следовательно, к увеличению продолжительности жизни людей в развитых странах.

Тем не менее именно гиполипидемические препараты с самого начала их появления на рынке были окружены множеством мифов и легенд, некоторые из которых живы и по сей день в умах пациентов к огромному сожалению некоторых врачей. Несмотря на то что ключевые исследования в области статинотерапии ССЗ (ASCOT-LLA, TNT, PROVE-IT, JUPITER и др.) были завершены около 10 лет назад, а их результаты вошли во все текущие клинические рекомендации, до сих пор частота достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в популяции не превышает 20–30%.

Предлагаем разобрать основные заблуждения, которые встречаются в клинической практике интернистов и препятствуют рациональной фармакотерапии пациентов с ССЗ.

МИФ № 1

Прежде чем начать гиполипидемическую терапию, необходимо на несколько месяцев рекомендовать диету.

Это соображение актуально только для небольшой группы пациентов.

Начнем с того, что уровень холестерина (ХС), в отличие, скажем, от триглицеридов, очень мало зависит от образа питания: лишь 20–30% ХС поступает в организм

с пищей, остальное синтезируется в печени и других тканях. Именно этим объясняется, что даже у некоторых вегетарианцев, полностью отказавшихся от употребления животных жиров, может наблюдаться высокий уровень ХС.

Пациентам с любыми клинически выраженными проявлениями атеросклероза (ИБС, цереброваскулярная болезнь, стенозирующий периферический атеросклероз) статины должны быть назначены немедленно после установления диагноза, поскольку целью лечения в данном случае будет не столько «нормализация» уровня ЛПНП, сколько прекращение роста бляшки и ее стабилизация [1, 2].

Единственная категория пациентов, в отношении которых уместна стратегия «сначала диета, потом статины», – это лица с низким и умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений (<5% по SCORE). В этой ситуации клинические рекомендации допускают попытку модификации образа жизни на протяжении нескольких месяцев. Впрочем, и в этом случае, прежде чем отказаться от лечения, пациенту с низким риском, но высокой гиперхолестеринемией следует выполнить ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий и/или определить уровень высокочувствительного С-реактивного белка [1].

МИФ № 2

Необходимо начинать лечение с минимальных дозировок, титруя дозу до достижения целевого уровня ЛПНП.

Несмотря на то что такой подход на практике встречается довольно часто, следует заметить, что он не очень хорош с точки зрения достижения результата. Хорошо известно, что для пациентов очень высокого риска (ИБС, перенесенный инсульт, хроническая болезнь почек, СД 2-го типа) целевой уровень ЛПНП должен быть <1,8 ммоль/л. При невозможности достижения этого уровня следует хотя бы снизить уровень ЛПНП >50% [1]. Согласно результатам

исследования STELLAR, существует только 3 варианта препаратов и их дозировок, которые позволяют достичь этого результата: аторвастатин в дозе 80 мг и розувастатин в дозах 20 и 40 мг. Вплотную приблизиться к этому результату (снижение уровня ЛПНП на >40, но <50%) позволяют дозировки симвастатина 80 мг (не зарегистрирован во многих странах, в т. ч. в РФ), аторвастатина 20 и 40 мг и розувастатина 10 мг [3]. Следовательно, если лечение пациента высокого риска начинать с низкодозовой терапии (симвастатин, аторвастатин 10 мг или розувастатин 5–10 мг), то это будет заведомо неэффективное лечение.

Проблема заключается еще и в том, что многие врачи не стремятся достигать целевого уровня ЛПНП, считая, что поскольку статин назначен, то «галочка поставлена» и «стандарт лечения выполнен».

Таким образом, больным с очень высоким риском, требующим интенсивного снижения уровня ЛПНП, разумной практикой следует считать изначальное назначение высокодозовой терапии (аторвастатин 40–80 мг или розувастатин 20–40 мг). Лишь в первичной профилактике у пациентов с умеренным (SCORE 1–4%) и высоким (SCORE 5–9%, тяжелая АГ) риском, где целевые уровни ЛПНП не такие строгие, возможно постепенное титрование дозы статинов. То же самое относится к пожилым пациентам и больным с сопутствующими заболеваниями печени, у которых лечение должно проводиться со строгим контролем безопасности [1, 2].

МИФ № 3

При достижении целевого уровня ХС-ЛПНП препараты можно отменить или снизить их дозу.

Мало кто отменит антигипертензивную терапию при достижении целевого артериального давления, а ведь гиперхолестеринемия – это такой же модифицируемый фактор риска, как АГ, СД и т. д. Следует вспомнить, что в ключевых исследованиях современных статинов, где были достигнуты прекрасные результаты с позиции влияния на прогноз (PROVE-IT, TNT – аторвастатин 80 мг, JUPITER – розувастатин 20 мг), препараты применяли в неизменно высоких дозах в течение нескольких лет. В тех случаях, когда достигнут целевой уровень ЛПНП именно на высокой дозе статинов, снижение дозы с высокой вероятностью приведет к ускользанию эффекта и, следовательно, прогрессированию атеросклероза [4–6].

К разновидности этого мифа относится идея курсового приема гиполипидемических препаратов, которая ничуть не менее продуктивна, чем идея курсами чистить зубы. Очевидно, что невозможно курсами снижать влияние какого-либо из факторов риска, будь то АГ, курение, СД, ожирение и т. д.

Таким образом, прием гиполипидемических препаратов должен быть непрерывным на протяжении многих лет; фактически для пациента это означает пожизненное лечение. При хорошей переносимости и при надлежащем мониторинге безопасности обратное титрование дозы статинов не рекомендуется даже при использовании максимальных доз.

МИФ № 4

Оценки риска по шкале SCORE достаточно для принятия решения о начале гиполипидемической терапии.

Каждому из нас приходилось видеть пациентов с тяжелым атеросклерозом, при этом не имеющих традиционных факторов риска. Очевидно, что шкала SCORE не дает исчерпывающего представления о сердечно-сосудистом риске, поскольку не учитывает ряд дополнительных, весьма значимых факторов риска, таких как ожирение, семейный анамнез, социальный статус и уровень стресса, биомаркеры воспаления и т. д.

Кроме того, показатель SCORE будет заведомо низким у молодых людей, особенно у женщин, поскольку популяционный 10-летний риск смерти у них будет в любом случае невысоким. Представим себе 40-летнюю женщину без АГ и вредных привычек с уровнями общего ХС 7,5 ммоль/л и ХС-ЛПНП 4,8 ммоль/л. Если руководствоваться формальными системами принятия решения, то у нее отсутствуют основания для начала лечения. Однако весьма вероятно, что длительно существующая изолированная гиперхолестеринемия уже привела к развитию субклинического атеросклероза. Для ответа на этот вопрос целесообразно проведение ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий [1].

Если по результатам исследования выявлены атеросклеротические бляшки, то отношение к пациенту и тактика лечения принципиально меняются. Пациент с очевидными признаками субклинического атеросклероза – это всегда пациент из группы высокого риска. В этой ситуации терапия должна быть назначена незамедлительно, причем дозы препаратов должны быть достаточными для подавления роста бляшки и прогрессирования атеросклероза, а следовательно, и профилактики осложнений.

В этой ситуации уместно назначение розувастатина в дозе не менее 20 мг, которая имеет максимальную доказательную базу именно у таких пациентов (исследование JUPITER) [6].

Таким образом, пациентам с низким риском сердечно-сосудистых осложнений по SCORE и высокой гиперхолестеринемией целесообразно проводить ультразвуковую доплерографию сонных артерий для выявления субклинического атеросклероза и принятия решения о начале терапии.

МИФ № 5

Розувастатин можно использовать только для первичной профилактики, а аторвастатин – для вторичной.

Правильное утверждение будет звучать так: в долгосрочных исследованиях с оценкой по «твердым конечным точкам», т. е. с изучением прогноза, розувастатин изучен в условиях первичной профилактики (исследование JUPITER), а аторвастатин – у больных с имеющимися ССЗ (TNT, PROVE-IT, IDEAL, SPARCLE и др.) и СД (CARDS, GREACE) [4–8].

Действительно, в ряде рекомендаций существует подход, основанный на строжайшем учете доказательной базы (какие больные изучены, только тех и будем лечить), однако реальная клиническая практика и результаты

исследований розувастатина во вторичной профилактике по суррогатным конечным точкам (LUNAR, ASTEROID и т. д.) позволяют рассматривать розувастатин как возможный вариант для лечения пациентов симптомными атеросклеротическими заболеваниями. Так, в американских клинических рекомендациях в основу тактики лечения в конкретной ситуации положен не конкретный препарат, а дозировки. Пациентам высокого риска (ИБС, цереброваскулярная болезнь, уровень ЛПНП >5 ммоль/л) предлагается сразу начинать с высокодозовой терапии аторвастатином 40–80 мг или розувастатином 20–40 мг [2].

Таким образом, появляется все больше данных о том, что в терапии пациентов высокого риска важен не столько препарат, сколько его эффективная доза.

МИФ № 6

Пожилым пациентам не следует назначать статины.

Прежде всего, отметим, что возраст не должен быть единственным критерием принятия решения в любой клинической ситуации. Недопустимо только на основании возраста отказывать пациенту в лечении и лишать его права на продление жизни. Вместе с тем, нужно помнить, что с возрастом снижается скорость клубочковой фильтрации и возрастает риск побочных эффектов любых лекарственных препаратов, поэтому следует особенно тщательно подходить к назначению любых препаратов пациентам старше 80 лет.

Отдельных работ по гиполипидемической терапии у пожилых пациентов, подобных исследованию HYVET у больных с АГ, не проводили, поэтому все данные, касающиеся старшей возрастной группы, являются субанализами основных клинических исследований. Имеющиеся данные позволяют утверждать, что нет оснований не назначать гиполипидемическую терапию во вторичной профилактике, т. е. пациентам с ИБС (особенно после перенесенного инфаркта миокарда), цереброваскулярной болезнью статины должны быть назначены независимо от возраста, однако при этом следует использовать невысокие дозы препаратов (аторвастатин 20–40 мг, розувастатин 5–10 мг) и регулярно контролировать уровень трансаминаз и концентрацию креатинфосфокиназы (КФК) [2, 9].

Что касается пользы статинотерапии у больных старше 80 лет без ССЗ, то ответ на этот вопрос не столь очевиден, и позиция Европейского общества кардиологов выглядит так: «назначение статинов может быть целесообразным при наличии как минимум одного дополнительного фактора риска, помимо возраста (уровень доказательности IIb, B)» [1].

МИФ № 7

Пациенты с инсультом не нуждаются в гиполипидемической терапии.

Это заблуждение также может стоить жизни многим пациентам. Несмотря на то что патогенез острого коронар-



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru

ного синдрома и ишемического атеротромботического инсульта практически не отличаются, тем не менее пациенты, перенесшие инсульт, очень редко получают адекватную гиполипидемическую терапию. В то же время существуют убедительные данные (исследование SPARCLE), что высокая доза статинов улучшает прогноз после инсульта [7].

Более того, если у пациента, ранее получавшего статины, развился инсульт, а в стационаре эти препараты были отменены, то выживаемость будет даже ниже, чем у тех больных, которые статинами не лечились вовсе. Согласно рекомендациям по инсульту Американской ассоциации сердца, единственной группой лекарственных препаратов, обладающих нейропротективным действием, являются именно статины [10, 11].

МИФ № 8

Статины гепатотоксичны, поэтому их не следует назначать пациентам с заболеваниями печени.

Увы, скорбный груз знаний врача о том, что «статины разрушают печень», погубили не одну жизнь. Сейчас уже реже приходится видеть, как пациенту не назначают лечение, мотивируя это возможной гепатотоксичностью, но случаев, когда при минимальной гиперферментемии пациенту отменяют терапию, по-прежнему сколько угодно.

На самом деле в вопросе «статины и печень» важно помнить два ключевых аспекта:

Повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), достоверно связанное с приемом статинов, встречается нечасто. По данным исследований, в которых аторвастатин назначали в дозе 80 мг на протяжении 5 лет (PROVE-IT, SPARCLE, TNT, IDEAL), частота клинически значимого (т. е. >3 верхних границ нормы (ВГН)) повышения печеночных ферментов варьировала в пределах 1,2–3,3%. Частота тяжелой печеночной недостаточности составляет 0,5–1 случаев на 100 000 пролеченных в год статинами. При этом в мире не зарегистрировано ни одного случая трансплантации печени из-за лечения статинами [12–15].

Повышение трансаминаз гораздо чаще бывает вызвано другими причинами, нежели прием статинов. На первом месте стоит неалкогольный стеатогепатит, за ним следуют вирусные гепатиты и алкогольная болезнь печени. Очень важно выявлять эти заболевания и назначать соответствующее лечение. Более того, в исследовании GREACE на фоне приема аторвастатина 20–30 мг/сут произошло снижение исходно повышенного уровня трансаминаз у пациентов с неалкогольным жировым гепатозом, что сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистых событий на 68% [8].

Согласно клиническим рекомендациям, точка принятия решения о неназначении статинов, снижении их дозы либо отмене – 3 ВГН. Мягкая гиперферментемия не препятствует назначению гиполипидемических препаратов и даже не всегда требует коррекции дозы. Имеются данные о том, что терапия статинами хорошо переносится пациентами с неалкогольным стеатогепатитом, первичным билиарным циррозом и вирусным гепатитом С [1, 15].

Таким образом, наличие у пациента заболевания печени с небольшим повышением АСТ и АЛТ требует более тщательного мониторинга безопасности (контроль ферментов через 1 мес.), но в целом не препятствует назначению статинов.

МИФ № 9

Развитие миопатии на фоне статинов – это основание для их отмены.

Часто приходится видеть, что при любой миалгии или небольшом увеличении КФК пациентам отменяют статины и никогда не пытаются назначить их вновь.

В конце 2015 г. опубликован согласительный документ Европейского общества кардиологов, в котором предложен четкий алгоритм действий при возникновении симптомного увеличения КФК на фоне лечения статинами [16].

Чаще всего на практике мы наблюдаем миалгии в сочетании с умеренным (<4 ВГН) повышением уровня КФК. Гораздо реже уровень ферментов превышает 10 ВГН, а рабдомиолиз является казуистикой, и его частота составляет примерно 1 случай на 1 млн пролеченных пациентов.

Прежде всего, нужно решить, что статин-ассоциированные симптомы более значимы, чем продолжение терапии. Будем ли мы отменять статины больному через 2 нед. после инфаркта миокарда из-за возникновения небольших миалгий? Вряд ли.

Следующий шаг – убедиться, что миалгия и/или повышение КФК действительно связаны со статинами. Для этого следует на 2–4 нед. отменить препарат, а затем возобновить лечение, но уже другим препаратом. Нельзя сказать, что какие-то из современных статинов реже вызывает миопатию. Если симптомы возникли на фоне лечения аторвастатином, надо заменить его на розувастатин и наоборот. В ряде случаев простая замена действующего вещества решает проблему, при этом второй статин назначают в минимальной дозе, постепенно титруя препарат под контролем переносимости и КФК. Если даже минимальную дозу препарата невозможно назначить для ежедневного приема, возможна альтернирующая схема лечения (через день или 1–2 р/нед). Лишь в случае полной непереносимости следует перейти на терапию эзетимибом, фибратами или ингибиторами PCSK9 [16].

МИФ № 10

Статины вызывают СД, следовательно, их не следует принимать пациентам с уже имеющимся СД.

В этом утверждении содержится два заблуждения, каждое из которых требует разъяснения.

Вызывают ли статины диабет? Формально да. Один новый случай СД на 255 пролеченных пациентов в течение 4 лет. Эти данные были получены и в исследованиях JUPITER, и PROVE-IT и впоследствии подтверждены в ряде метаанализов [4, 6].

Является ли этот статистический феномен клинически значимым? Очевидно, нет. Соотношение риск/польза

явно смещается в сторону продолжения терапии: на 1 экстра-случай СД приходится 5–6 спасенных жизней или предотвращенных сердечно-сосудистых катастроф.

Гораздо более странно утверждение, что «препарат с диабетогенным действием» противопоказан пациентам с уже имеющимся СД. По-видимому, эта идея восходит к принципам применения старых β -блокаторов и высоких доз тиазидных диуретиков. Подобная аналогия совершенно неуместна, поскольку статины не только не ухудшают гликемический контроль, но и жизненно необходимы каждому больному СД 2-го типа. На сегодняшний день консолидированное мнение Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению СД заключается в том, что каждый пациент, страдающий диабетом, должен получать статины (как правило, высокодозовую терапию) до достижения целевого уровня ЛПНП $<1,8$ ммоль/л. Следовательно, отказ от назначения терапии таким пациентам – это серьезная ошибка [17].

МИФ № 11

Длительный прием статинов у пожилых людей вызывает когнитивные нарушения.

Этот миф основан на патофизиологических представлениях о том, что статины якобы нарушают миелинизацию нервных волокон. Однако многочисленные субанализы и метаанализы клинических исследований не выявили достоверной связи между гиполипидемической терапией и деменцией. Так, в метаанализе 2015 г. проанализировано 25 плацебо-контролируемых исследований, опубликованных на декабрь 2012 г., в которых оценивали когнитивную функцию ($n = 46,836$). Когнитивные нарушения в принципе встречались редко, но значимых различий в количестве когнитивных нарушений в целом и болезни Альцгеймера, в частности, у пациентов, принимающих и не принимающих статины, выявлено не было [18].

Следует полагать, что этот миф активно поддерживается неврологами, которые все чаще видят очень пожилых пациентов, которые дожили до этого возраста благодаря активной фармакотерапии, в т. ч. с применением гиполипидемических препаратов.

МИФ № 12

Статины могут вызывать эректильную дисфункцию.

Среди причин эректильной дисфункции (ЭД) атеросклероз занимает второе место, уступая лишь психогенной ЭД. Существует представление, что ИБС и ЭД – это практически равноценные проявления атеросклероза различных сосудистых бассейнов, в основе которых лежит воспаление и эндотелиальная дисфункция. Однако пенильная артерия имеет меньший диаметр, нежели коронарные, церебральные и периферические артерии, поэтому атеросклероз в этом бассейне проявляется гораздо раньше, нежели традиционные сосудистые заболевания. Логично предположить, что все традиционные методы профилактики атеросклероза, включая гипотензивную и гиполипидемическую терапию, будут благотворно сказываться на течение ЭД, что подтверждается соответствующим метаанализом клинических исследований, в которых статины достоверно улучшали эректильную функцию по сравнению с плацебо [19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, следует вспомнить, что именно активная гиполипидемическая терапия на рубеже веков позволила значительно снизить смертность от ИБС в развитых странах. Четкое следование клиническим рекомендациям, использование препаратов в адекватных дозировках и достижение целевых значений ЛПНП, в зависимости от степени риска, позволит существенно улучшить прогноз пациентов с множественными факторами риска и ССЗ.



ЛИТЕРАТУРА

- Reiner Z, Catapano AL, Backer AD et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2011, 32: 1769-1818.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults.
- Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol*, 2003, 92: 152-160.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004 April 8, 350: 15.
- LaRosa JS, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1425-35.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med*, 359(21): 2195-207.
- Amarenco P, Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 2006 Aug 10, 355(6): 549-59.
- Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet*, 2010, 376: 1916-1922.
- Diamond GA, Kaul S. Prevention and treatment: a tale of two strategies. *J Am Coll Cardiol*, 2008 Jan 1, 51(1): 46-8.
- Flint AC, Kamel H, Navi BB et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival. *Stroke*, 2012 Jan, 43(1): 147-54.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American. *Stroke*, 2013, 44: 870-947.
- Cohen DE, Anania FA, Chalasani N et al. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol*, 2006, 97: 77-81.
- Guyton JR. Benefit versus risk in statin treatment. *Am J Cardiol*, 2006, 97: 95-97.
- Newman C, Tsai J, Szarek M et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol*, 2006 Jan 1, 97(1): 61-7.
- Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*, 2007 Nov 24, 370(9601): 1781-90.
- 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 May 1, 36(17): 1012-22.
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. *Eur Heart J*, 2013 Oct, 34(39): 3035-87.
- Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med*, 2015 Mar, 30(3): 348-58.
- Kostis JB, Dobrzynski JM. The effect of statins on erectile dysfunction: a meta-analysis of randomized trials. *J Sex Med*, 2014, 11: 1626-1635.
- Gandaglia G, Briganti A, Jackson G et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol*, 2014 May, 65(5): 968-78.