

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК: 616.277.3

А.Э. Багрий, М.В. Хоменко, И.Н. Цыба, В.А. Ефременко, Е.В. Щукина,
О.А. Приколота, А.И. Власенко

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СТАТИНАМИ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Резюме. В статье обсуждаются практически важные вопросы безопасности длительного применения статинов у пациентов с высоким и очень высоким уровнем сердечнососудистого риска, включая данные о возможности статин-ассоциированных случаев возникновения сахарного диабета, онкологических проблем, когнитивных и офтальмологических нарушений. Приводятся рекомендации ведущих экспертов по обеспечению мышечной и печеночной безопасности статинотерапии. Системный поиск литературы проводили по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, eLibrary, РИНЦ и другим.

Ключевые слова: статинотерапия, контроль безопасности, тематический обзор

Статины занимают прочную позицию среди лекарственных средств, используемых для уменьшения сердечнососудистого риска у самых разных категорий пациентов с заболеваниями внутренних органов. У лиц с атеросклеротическими (АС) сердечнососудистыми заболеваниями (ССЗ) препараты этой группы позволяют отчетливо улучшать сердечнососудистый прогноз, что обеспечивает им одно из важнейших мест в современной кардио- и вазопротекции [1, 13, 16, 17].

К сожалению, нередким фактором, являющимся ограничивающим применение этого **жизнеспасающего класса препаратов**, являются преувеличенные врачебные представления об их побочных эффектах, что определяет необоснованное прекращение (или отказ от назначения) лечения с утратой возможности улучшения прогноза для пациента. Целью настоящей работы явилось рассмотрение практически важных вопросов безопасности длительного применения статинов.

Благоприятные эффекты статинов. В серьезных исследованиях продемонстрирована отчетливая связь между уровнями холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови и степенью сердечнососудистого риска, причем эта связь носит причинный характер. Так, например, при семей-

ной гомозиготной дислипидемии (ДЛП) уровни ХС ЛПНП обычно превышают 13 ммоль/л, и коронарные осложнения у этих лиц развиваются уже в возрасте до 20 лет; при гетерозиготной ДЛП с уровнями ХС ЛПНП > 8 ммоль/л — они возникают в возрасте 25–40 лет [16–19].

Применение статинов обеспечивает существенное снижение концентрации ХС ЛПНП. Независимо от того, какой именно статин используется, каждое удвоение дозы обеспечивает дополнительное снижение ХС ЛПНП на 6 %. Например, применение аторвастатина в дозе 5 мг/сут обеспечивает снижение ХС ЛПНП на 31 %, 10 мг/сут — на 37 %, 20 мг/сут — на 43 %, 40 мг/сут — на 49 %, 80 мг/сут — на 55 %. Для розувастатина степень снижения ХС ЛПНП следующая: 5 мг — на 38 %, 10 мг — на 43 %, 20 мг — на 48 %, 40 мг — 53 %. Эффективное применение качественного, но недорогого генерического статина (R. Collins и соавторы [20] в качестве примера приводят данные по аторвастатину в дозе 40 мг/сут, стоимость приема которого в течение 1 месяца в Великобритании составляет около 2 фунтов стерлингов) позволяет снизить ХС ЛПНП на 50 % (т.е. не менее чем на 2 ммоль/л у лиц с исходными значениями ≥ 4 ммоль/л).

Результаты крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) демонстрируют, что **снижение ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л на фоне лечения статинами обеспечивают уменьшение сердечнососудистого риска (включая коронарные смерти, инфаркты миокарда и необходимость в коронарной реваскуляризации) приблизительно на 25 %**. Полагают, что снижение ХС ЛПНП на 2 ммоль/л позволит уменьшить сердечнососудистый риск не менее чем на 45 %. Здесь важно отметить, что чем более длительной является терапия статинами, тем более значительный благоприятный эффект на прогноз она оказывает [1, 7, 16].

Подсчитано, что снижение ХС ЛПНП на 2 ммоль/л благодаря эффективному использованию статинов в течение 5 лет у 10.000 больных позволит предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений примерно у 1000 пациентов, уже имеющих АС ССЗ (*вторичная профилактика* с благоприятным эффектом 10 %) или у 500 лиц, еще не имеющих этих ССЗ, но характеризующихся повышенным сердечно-сосудистым риском (*первичная профилактика* с благоприятным эффектом 5 %) [13, 14, 16].

Благоприятные эффекты статинов обосновали повсеместное их применение при *острых и хронических формах ишемической болезни сердца, широкое использование у лиц с артериальными гипертензиями, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, у перенесших ишемические не-эмболические мозговые инсульты и транзиторные ишемические атаки, у имеющих АС поражения периферических артерий (включая сонные, почечные, подвздошные, верхних и нижних конечностей, аорту), при семейных ДЛП* [1, 4, 7, 13]. В соответствии с опубликованными в 2016 г. новыми европейскими Рекомендациями (European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society — ESC/EAS) по лечению ДЛП, целевые уровни ХС ЛПНП для лиц с разными значениями *сердечнососудистого риска* составляют: (1) *риск очень высокий* — целевой уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л, а для тех лиц, у которых он до лечения был в пределах 1,8–3,5 ммоль/л, — снижение на ≥ 50 % от исходной концентрации; (2) *риск высокий* — целевой уровень ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л, а если он ранее был в пределах 2,6–5,2 ммоль/л, — снижение на ≥ 50 % от исходного; (3) *риск умеренный или низкий* — целевой ХС ЛПНП < 3,0 ммоль/л [16].

Характеристика современных дозовых режимов статинотерапии представлена в таблице 1.

Несмотря на свидетельства не-рандомизированных и эпидемиологических исследо-

ваний, пока нет убедительных доказательств из серьезных РКИ о благоприятных эффектах статинов на течение онкологических поражений, респираторных заболеваний, нарушений ритма сердца [16, 20].

Статин-ассоциированные побочные эффекты. Мышечные побочные эффекты (ПЭ) статинов — ведущий фактор, ограничивающий применение этих препаратов. Механизм их возникновения недостаточно ясен. Клинически они могут включать *боли, чувствительность мышц при пальпации, их слабость, а также судорожные проявления во время или сразу после физической нагрузки* (обычно не ночью). Частота регистрации миалгии, по данным РКИ, составляет от 1 до 5 % (на фоне приема плацебо — в 1,5–2 раза реже), а в эпидемиологических исследованиях она достигает 11–29 %. При интерпретации этих значений следует иметь в виду, что мышечные боли и слабость могут (по крайней мере, в части случаев) не быть связаны с приемом именно статинов; например, они могут сопутствовать различным инфекционным заболеваниям, системным заболеваниям соединительной ткани, быть следствием воспалительных и метаболических миопатий, а также ряда заболеваний центральной и периферической нервной системы. Кроме того, мышечные боли могут быть связаны с действием некоторых других лекарственных препаратов — нейролептиков и антипсихотических (галоперидол, рисперидон), иммуносупрессивных (азатиоприн, циклоспорин А), противовирусных. И наконец, они могут быть ассоциированы со значительным мышечным усилием [11, 12].

Статин-ассоциированные мышечные ПЭ имеют некоторые особенности, отличающие их от мышечных проявлений, регистрируемых при приеме плацебо. Так, по данным специально спланированных исследований STOMP [15] и PRIMO [21], лица с мышечными ПЭ статинов

Табл. 1. Характеристика современных дозовых режимов статинотерапии (адаптировано из Рекомендаций European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society –ESC/EAS, 2016 [16])

Высокие дозы (их использование приводит в среднем к снижению ХС ЛПНП примерно на ≥ 50 %) *	Умеренные дозы (их использование приводит в среднем к снижению ХС ЛПНП примерно на 30-50 %)	Низкие дозы (их использование приводит в среднем к снижению ХС ЛПНП менее чем на 30 %)
Аторвастатин 40-80 мг	Аторвастатин 10-20 мг	Симвастатин 10 мг
Розувастатин 20-40 мг	Розувастатин 5-10 мг	Ловастатин 20 мг
	Симвастатин 20-40 мг	Флувастатин 20-40 мг
	Ловастатин 40 мг	Питавастатин 1 мг
	Флувастатин XL 80 мг или Флувастатин по 40 мг 2 р/сут	
	Питавастатин 2-4 мг	

Примечание: * — для больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском предпочтительны высокие дозы статинов, при невозможности использования таковых рекомендуют умеренные дозы.

чаще характеризовались **двусторонними ощущениями боли, слабости и/или судорог в мышцах нижних конечностей** — мышцах бедер, икроножных. В то же время, лица с миалгиями на фоне плацебо обычно демонстрировали более разнообразную локализацию ощущений (например, слабость мышц всего тела, усиление болей в участках предыдущих травм, боль в паху, ступнях и др.).

Наряду с миопатиями различного характера при лечении статинами также выделяют «миопатию» (иногда в литературе также используется понятие «миозит»), под которой понимают сочетание мышечной боли и/или слабости с **повышением уровней креатинкиназы (КК) в крови до уровней, более чем в 10 раз превосходящих верхнюю границу нормы (ВГН)**. Тяжелой формой миопатии является рабдомиолиз, проявляющийся повреждением мышечной ткани с еще более значимым повышением уровней КК (≥ 50 ВГН), с высвобождением в циркуляцию миоглобина и, возможно, с развитием острого повреждения почек. Частота развития миопатии, отмеченная в РКИ, составляет примерно 1 случай на 10.000 пациентов, получающих статины на протяжении 1 года; для рабдомиолиза — 2–3 случая на 100.000 таких пациентов) [22, 29].

Риск развития статин-ассоциированных мышечных ПЭ возрастает при комбинированном приеме с рядом препаратов (особенно с ингибиторами цитохрома Р450 или Р-гликопротеина, такими как циклоспорин или азоловые противогрибковые средства, например, кетоконазол и др.), у лиц азиатского происхождения, у женщин, у пожилых, у лиц с сахарным диабетом, у злоупотребляющих алкоголем, у спортсменов и физически активных лиц, а также у имевших ранее поражения мышц (в т.ч. с повышением КК) [3, 12, 19, 21, 22].

Статин-ассоциированные мышечные ПЭ чаще развиваются в течение первого месяца приема статина, однако могут возникать и на любом этапе лечения; после отмены статина они в большинстве случаев довольно быстро (2–4 недели) устраняются. Важно, что многие больные, прекратившие прием статина из-за возникновения мышечных ПЭ, при возобновлении лечения вполне способны длительно его переносить [23]. Так, при анализе 2721 подобного больного [14], отмечено, что более 90 % из них удовлетворительно переносили статины в течение 12 месяцев после возобновления их приема; авторы указывают на то, что у многих этих больных исходные мышечные проявления могли быть и не связанными с приемом статина.

Больные, которые исходно плохо переносят один из статинов, нередко могут удов-

летворительно переносить прием другого представителя этого класса препаратов. Так, в ретроспективных анализах лиц с мышечной непереносимостью статинов [26, 29] отмечено, что > 90 % из них могут удовлетворительно переносить прием альтернативного статина, а среди тех, кто плохо переносил два разных статина — около 70 % могли переносить прием третьего препарата этой группы.

Рекомендуемый экспертами алгоритм диагностической и лечебной тактики у лиц со статин-ассоциированными мышечными ПЭ представлен в таблице 2.

Статины и сахарный диабет. По данным РКИ и мета-анализов, применение статинов ассоциировано с увеличением риска развития новых случаев сахарного диабета на 9–12 %; отсутствуют убедительные данные о различиях между отдельными представителями класса статинов по особенностям этого эффекта. При использовании высоких доз мощных статинов (аторвастатин, розувастатин) риск развития сахарного диабета считается несколько выше, чем при использовании умеренных и низких доз [9, 20].

Подсчитано, что при применении **40 мг/сут аторвастатина в течение 5 лет у 10.000 больных можно ожидать появления около 50–100 новых случаев сахарного диабета** (при этом, как указывалось ранее, **удается предотвратить примерно 1000 случаев сердечнососудистых осложнений**). Также отмечают, что **для развития 1 случая сахарного диабета нужно проводить лечение статинами примерно у 255 больных в течение 4 лет**. Подчеркивается, что **клиническая важность развития новых случаев диабета на фоне применения статинов не выяснена** (так, пока даже не установлена идентичность статин-ассоциированного и не-связанного с приемом статинов диабета) [5, 9, 16, 22].

Повышенный риск развития сахарного диабета на фоне статинов преимущественно касается лиц, имеющих **иные факторы риска возникновения диабета**, включая ожирение, наследственные факторы, нарушенную толерантность к глюкозе, гипертриглицеридемию, артериальную гипертензию. Причины некоторого повышения риска развития сахарного диабета на фоне терапии статинами остаются неясными (возможно — повышение количества рецепторов ХС ЛПНП с увеличением поступления ЛПНП в клетки поджелудочной железы?) [5]. Экспертами ведущих мировых кардиологических ассоциаций постоянно подчеркивается, что **степень благоприятного влияния статинов на сердечнососудистый прогноз гораздо выше риска развития са-**

Табл. 2. Алгоритм диагностической и лечебной тактики при статин-ассоциированных мышечных ПЭ (адаптировано из Рекомендаций National Lipid Association (NLA), 2014 [22]; ESC, 2016 [16])

1. В случае появления или ухудшения имевшихся ранее мышечных симптомов у больного, получающего статин:

- подробно определить симптомы в разных группах мышц;
- исключить гипотиреоз, оценить изменения уровня физической активности;
- выявить препараты, с которыми может взаимодействовать статин;
- определить концентрацию креатинкиназы (КК) в крови.

2. Если симптомы плохо переносятся больным, имеется мышечная слабость, либо уровни КК > 3 уровней, имевшихся исходно, либо они > 3 ВГН:

- прервать прием статина на 2-4 недели;
- при мышечной слабости — оценить силу мышц физикальными методами.

3. При отсутствии улучшения, несмотря на отмену статина:

- искать иные причины мышечных симптомов, включая оценку уровней 25-гидрокси витамина D, электромиографию (т.е. проводить исключение воспалительных и метаболических миопатий);
- если концентрации КК сохраняются > 3 исходных ее уровней либо они >3 ВГН — решать вопрос о биопсии скелетной мышцы.

4. Если улучшение после отмены статина есть:

- оценить сопутствующие препараты, отменить (при возможности) те из них, которые могут взаимодействовать со статинами;
- назначить альтернативный статин на ежедневный прием в наименьшей рекомендованной дозе: желателен выбор такого статина, который удовлетворительно переносится родственниками больного!

5. Если больной удовлетворительно переносит альтернативный статин — осторожно повышать его дозу до достижения целевого уровня ХС ЛПНП или до наибольшей переносимой дозы (в пределах рекомендованной! — см. табл. 1).

6. Если же при назначении альтернативного статина вновь возникли мышечные проявления, то после 2-4 недельной паузы в приеме статина — сделать попытку назначения статина не каждый день или выбрать статин с длительным периодом полувыведения (например, аторвастатин или розувастатин — по 5-10 мг 1-2 раза в неделю).

7. Если несмотря на эти меры больной по-прежнему не может переносить прием статина, следует рассмотреть вопрос о назначении не-статиновых липид-снижающих препаратов (эзетимиб, секвестранты желчных кислот или их комбинация).

харного диабета (и связанного с этим потенциального нарастания сердечнососудистого риска). Это касается **как лиц, получающих статины, в целом, так и пациентов с факторами риска развития диабета, а также больных с уже имеющимся диабетом.** Кроме того, нет доказательств, что терапия статинами увеличивает риск развития микрососудистых осложнений диабета [5, 20].

С учетом этого, эксперты отмечают, что **«имеющиеся данные о небольшом повышении риска развития диабета на фоне статинов ни в коем случае не могут быть основанием для изменений современной тактики назначения статинов для всех категорий больных.** Лицам, имеющим факторы риска развития сахарного диабета, следует настойчиво рекомендовать применять подходы, направленные на изменения стиля жизни, особенно **диетические рекомендации, контроль массы тела и адекватную физическую активность,** им требуется регулярный

контроль гликемии, но **подходы к терапии статинами у них — те же, что и для лиц общей популяции.** Это же касается и больных с уже имеющимся сахарным диабетом» [9, 20, 22].

Влияние приема статина на контроль гликемии у больного, уже имеющего диабет, рассматривается как незначительное (так, полагают, что **среднее повышение уровня гликозилированного гемоглобина может составлять лишь 0,3 %**), в случае такого эффекта может потребоваться небольшая коррекция лечения, направленного на контроль гликемии [5].

При развитии сахарного диабета у больного, получающего статин, следует:

(1) **разъяснить больному,** что применение статинов и в этой ситуации следует продолжать для уменьшения сердечнососудистого риска следующим образом — «Сахарный диабет имеет очень плохую репутацию среди не-специалистов, он может стать причиной больших опасений в отношении риска ам-

Табл. 3. Когнитивная безопасность статинов (адаптировано из Рекомендаций NLA, 2014 [8, 22])

Статины не рассматриваются как лекарственные препараты, имеющие негативный эффект на когнитивную функцию, поэтому рутинная оценка когнитивной функции перед началом лечения статином не требуется

Если у больного, который получает статин, *развились нарушения когнитивной функции* (включая способность к выполнению команд, ориентировку в пространстве и времени, функции памяти и речи), то следует:

- 1) выполнить исследование этой функции с привлечением специалиста, в соответствии со стандартными подходами;
- 2) оценить риск, связанный с прекращением приема статина;
- 3) с учетом индивидуальных особенностей пациента предпринять попытку отменить статин на 1–2 месяца или уменьшить его дозу — для выявления обратимости развившихся нарушений (важно! статин не отменять больному, недавно перенесшему ишемический инсульт, т.к. это может увеличить риск его рецидива);
- 4) при их устранении / ослаблении возможно осторожное возобновление приема статина, **возможно в меньшей дозе**; также приемлема замена на розувастатин, который меньше проникает через гематоэнцефалический барьер;
- 5) при сохранении развившихся когнитивных нарушений — предпринять поиск альтернативных причин их возникновения.

путаций конечностей и слепоты; между тем значительно более вероятными являются коронарные осложнения. **Статины способны уменьшить риск именно тех поражений, которые наиболее часто приводят к смерти больных с диабетом»** [20];

(2) **усилить контроль** за изменениями образа жизни; подходы к лечению статинами при этом не должны претерпевать изменений, а определяются действующими на этот счет рекомендациями [5, 16, 17, 20, 22].

Статины и риск геморрагического инсульта. Известным позитивным эффектом статинов является отчетливое снижение риска не-кардиоэмболических ишемических инсультов и транзиторных ишемических атак; ввиду этого, назначение этих препаратов сейчас является стандартным как для первичной, так и для вторичной профилактики этих осложнений (включая лиц с артериальными гипертензиями и с уже перенесенными инсультами). В то же время, некоторые специалисты высказывают опасения, что снижение уровня ХС ЛПНП при использовании статинов может несколько увеличивать риск развития геморрагических инсультов (возможно, на 5–10 случаев на 10.000 лиц, получавших статины на протяжении 5 лет со снижением ХС ЛПНП на 1–2 ммоль/л). С учетом этих данных, **больным, которые ранее переносили геморрагические инсульты, статины для вторичной профилактики назначать не следует** [16].

Статины и когнитивная функция. В 2012 г. в инструкции ко всем статинам был внесен пункт о возможности ухудшения памяти на фоне их приема (это базировалось на данных пост-маркетинговых сообщений об отдельных случаях; эффекты были небольшими по выраженности и обычно транзиторными). Од-

нако в последующем, при детальном анализе нескольких крупных РКИ (PROSPER, HPS), где **у многих тысяч пожилых больных использовались специальные средства оценки когнитивной функции, различий в частоте каких-либо ментальных нарушений между группами плацебо и статинов выявлено не было.** Также не выявлено негативных эффектов статинов и в нескольких менее крупных, но методологически весьма корректных исследованиях динамики когнитивной функции, в т.ч. у лиц с болезнью Альцгеймера [6, 8, 24].

Подходы к обеспечению когнитивной безопасности статинов, рекомендуемые экспертами NLA (2014), представлены в таблице 3.

Принимая все это во внимание, ряд серьезных экспертов сейчас выступает за устранение из инструкций к статинам ранее внесенного пункта о риске когнитивных нарушений [20].

Статины и печень. В отечественной клинической практике проблема печеночной безопасности статинов продолжает сохранять актуальность, несмотря на разъяснения, с которыми по этому вопросу выступали ведущие специалисты — кардиологи и гастроэнтерологи. Для иллюстрации позволим себе привести высказывание известных отечественных гастроэнтерологов (Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., 2012 [2]): **«Длительное время статины считались препаратами, для которых свойственна гепатотоксичность. В настоящее время эти опасения признаются большинством экспертов беспочвенными: повышение уровней печеночных трансаминаз имеет место менее чем в 2 % случаев, оно преходяще, не сопровождается какой-либо клинической симптоматикой...».** К сожалению, до сих пор в широких врачебных кругах имеются преувеличенные опасения

Табл. 4. Алгоритм диагностических подходов и тактики приема статина у больных, имеющих повышение АЛТ / АСТ (адаптировано из Рекомендаций NLA, 2014 [10, 22]; ESC/EAS, 2016 [16])

1. Если у больного повышены уровни АЛТ / АСТ:

- Оценить анамнез и объективные данные, исключить возможные несвязанные с приемом статинов причины (в т.ч. вирусные поражения печени).
- Проверить данные предыдущих измерений печеночных параметров.
- Повторить оценку уровней АЛТ/АСТ: (1) через 2 недели, если они в пределах 1-3 ВГН; (2) немедленно, если > 3 ВГН.

2. Если АЛТ/АСТ в пределах 1-3 ВГН и нет повышения креатинкиназы (КК) – т.е. нет связи повышения АЛТ / АСТ с мышечными нарушениями:

- Возможно, это неалкогольная жировая болезнь печени; если повышен и не прямой билирубин, и такое повышение бывало и ранее – возможно, это доброкачественная билирубинемия (Жильбера)?
- Если еще не принимал статин – можно начать его прием.
- Если принимает статин – отменять его не нужно.
- Рекомендовать изменения образа жизни (особенно – отказ от алкоголя, коррекция избыточной массы тела, коррекция гипергликемии).
- Контролировать уровни печеночных параметров в динамике.

3. Если АЛТ / АСТ = 1-3 ВГН + повышен прямой билирубин, а также если АЛТ / АСТ > 3 ВГН при любом уровне билирубина:

- не назначать статин, если больной ранее его не принимал (до получения данных дополнительного обследования – см. п. 4);
- отменить статин, если пациент ранее его принимал (до получения данных дополнительного обследования – см. п. 4);
- отменить сопутствующие препараты, которые могут способствовать развитию гепатотоксичности; + те же изменения образа жизни, что в п. 2.

4. Обследования, которые могут быть предприняты для выявления причины повышения АЛТ / АСТ:

- общий анализ крови с тромбоцитами;
- альбумин крови, протромбиновое время;
- щелочная фосфатаза;
- тесты на вирусный гепатит А, В, С и, возможно, Е;
- глюкоза и гликозилированный гемоглобин;
- тиреотропный гормон, тироксин свободный (Т4);
- антимитохондриальные антитела, антинуклеарные антитела и антитела к гладкой мускулатуре, антитела к микросомальной фракции печени и почек (анти-LKM), тканевые трансглутаминовые антитела;
- ферритин и насыщение трансферрина (подозрение на гемохроматоз?), церулоплазмин (подозрение на болезнь Коновалова-Вильсона?), альфа-1 антитрипсин;
- абдоминальное ультразвуковое исследование;
- при необходимости – магнитно-резонансная томография, биопсия печени?

на этот счет, что во многих случаях является причиной необоснованного отказа от назначения статина или прекращения его приема, в результате пациент лишается возможности получать препарат, существенно улучшающий сердечнососудистый прогноз. Ниже представлены основные позиции экспертов National Lipid Association (NLA) 2014 г. по вопросам печеночной безопасности статинов [22]:

1. Повышение уровней аминотрансфераз ассоциировано с лечением статинами и является их «эффектом класса».

2. **Статин-ассоциированное повышение концентраций аминотрансфераз не является индикатором повреждения или дисфункции печени.**

3. Нет данных о том, что статины могут вызывать жизнеопасное поражение печени. Небольшое бессимптомное повышение аминотрансфераз отмечалось в РКИ примерно у

3 из 1000 больных; после отмены статина оно было транзиторным и не ассоциировано с каким-либо негативным эффектом. Развитие печеночной недостаточности наблюдалось в 1 случае на 1 миллион лиц, получавших статины в течение 1 года; с такой же частотой оно наблюдалось и у лиц, не получавших статины.

4. Исходные уровни аминотрансфераз следует оценивать перед началом терапии статинами; в ходе лечения рутинный их контроль не требуется.

5. Не являются противопоказаниями к назначению статинами хронические заболевания печени, включая компенсированный цирроз; при декомпенсированном циррозе печени назначение статинов противопоказано.

6. Статины (при наличии показаний) могут применяться у лиц неалкогольной жировой болезнью печени, аутоиммунным гепатитом, у перенесших трансплантацию печени.

7. Статины могут взаимодействовать с противовирусными препаратами, применяемыми в лечении гепатитов В, С, что может требовать изменения дозировок как статины, так и этих препаратов.

В таблице 4 приведен адаптированный из недавних Рекомендаций NLA 2014 г., ESC, 2016 г. алгоритм диагностических подходов и тактики приема статины у больных, имеющих повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) / аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Статины и почки. Большой объем данных «доказательной медицины» из РКИ и мета-анализов, которые касаются вопроса нефрологической безопасности статинов [4, 5, 16], позволяет констатировать, что лечение статинами: (1) не увеличивает риск развития острого и хронического снижения функции почек; (2) обеспечивает небольшое замедление темпа снижения функции почек (клиническая значимость этого эффекта требует дальнейшего изучения). В основополагающем документе экспертов NLA 2014 г. [22], посвященном безопасности статинов, вопросы о «нефрологической» безопасности даже не затронуты. Отметим здесь, что пациенты, имеющие хроническую болезнь почек, квалифицируются как относящиеся к лицам с высоким и очень высоким сердечнососудистым риском, ввиду чего назначение статинов им предусмотрено в качестве одного из стандартных лечебных подходов в соответствующих современных Рекомендациях [7, 16, 19, 22], причем **какие-либо специальные меры контроля безопасности этого лечения не оговариваются.**

Офтальмологическая безопасность статинов. Вопрос об офтальмологической безопасности статинов возник после публикации результатов крупного эпидемиологического исследования [19], в котором на основании ретроспективного опроса более 2 млн пациентов засвидетельствовано повышение риска развития катаракты при применении статинов (по подсчету авторов, сопоставимое со степенью их позитивного влияния на сердечно-сосудистый прогноз). Следует отметить, что эта проблема ранее уже была методологически более корректно изучена в масштабных РКИ (HPS [28], HOPE-3 [13]), где на фоне 5–6 лет приема статинов повышения риска развития катаракты в сравнении с плацебо не отмечено. Мы также располагаем данными специально спланированных РКИ (EXCEL [18], 4S [27]), в которых **повышения риска развития катаракты на фоне длительного приема статинов не выявлено даже при серийных офтальмологических исследованиях, включавших анализ про-**

зрачности хрусталика; в этих работах также не отмечено неблагоприятных эффектов этих препаратов на риск развития ретинопатии. В настоящее время проводится еще одно целенаправленное РКИ (EMPATHY [25], в котором сравнивается эффект низких и высоких доз статинов на диабетическую ретинопатию. Суммируя все эти данные, авторы уже упоминавшегося нами пространного анализа в журнале *Lancet* [20] указывают, что **«сейчас нет оснований говорить о наличии причинной связи между приемом статинов и риском развития офтальмологических поражений».**

Лекарственные взаимодействия статинов. В конце октября 2016 г. эксперты American Heart Association (AHA) опубликовали обновленные Рекомендации по вопросам лекарственных взаимодействий со статинами, основные положения которых приведены в таблице 5.

Прочие проблемы безопасности, которые приписывают статинам. В настоящее время среди ПЭ статинов ввиду отсутствия надежных данных из достоверных источников, авторитетными специалистами даже не обсуждаются нарушения сна, агрессивность, эректильная дисфункция. Полагают, что имеющиеся свидетельства о связи этих проявлений с приемом статинов могут иметь случайный характер, и не поддерживаются данными современной «доказательной медицины». Нет также никаких серьезных оснований говорить об онкологической небезопасности статинов (их вполне возможно применять у онкологических больных, если они имеют высокий или очень высокий сердечнососудистый риск — для снижения этого риска) [20].

Заключение. Каковы могут быть последствия необоснованного отказа от назначения статина? В течение последних нескольких лет в специальной литературе, а также в масс-медиа наблюдается активизация дискуссии, целью которой является формирование у практикующих врачей, а также у не-специалистов мнения о высокой частоте так называемой «непереносимости статинов» (утверждается, в частности, что каждый пятый больной, получающий их, имеет такую «непереносимость»). При этом практически игнорируются данные надежных РКИ, в которых переносимость статинов, а также частота их отмены по причине ПЭ практически не отличались от таковых у плацебо.

Обсуждение причин подобного явления выходит за рамки настоящей работы; здесь ограничимся лишь указанием на предположение [20] о возможной связи этой дискуссии с предстоящими изменениями структуры рынка липид-снижающих препаратов (чем боль-

Табл. 5. Лекарственные взаимодействия статинов (адаптировано из Рекомендаций АНА, 2016 [20])

С учетом важной роли статинов в лечении лиц с А/С ССЗ и с повышенным сердечнососудистым риском весьма вероятно применение статинов в сочетании с другими лекарственными препаратами, что делает возможным развитие потенциально значимых лекарственных взаимодействий.
Если показано применение комбинации статина с фибратом, то среди фибратов предпочтение следует отдавать фенофибрату.
Применение амлодипина возможно в сочетании со всеми статинами.
Не рекомендуется прием симвастатина в дозе >10 мг/сут или ловастатина > 20 мг/сут в сочетании с верапамилом или дилтиаземом. Особой осторожности подобные комбинации требуют у лиц азиатского происхождения.
Сочетанное использование большинства статинов с амиодароном вполне возможно (симвастатин должен применяться в дозе не > 20 мг/сут, ловастатин – не > 40 мг/сут).
Единственный статин, который может взаимодействовать с дигоксином, - это аторвастатин (использование его высоких доз может увеличивать риск гликозидной интоксикации); требуется осторожность при такой комбинации.
Возможно сочетание большинства статинов с ранолазином, лишь для симвастатина доза при таком сочетании не должна быть > 20 мг/сут.
При сочетании с тикагрелором дозы симвастатина и ловастатина – не должны быть > 40 мг/сут.
Не следует комбинировать ловастатин, симвастатин и питавастатин с циклоспорином, эверолимусом, сиролимусом и такролимусом. Доза аторвастатина в сочетании с перечисленными препаратами не должна быть > 10 мг/сут, если нет тщательного контроля КК и проявлений миотоксичности.
Сочетанное применение колхицина с розувастатином, флувастатином, питавастатином безопасно; но требует снижения доз аторвастатина, симвастатина и ловастатина.
В сочетании с сакубитрилом / валсартаном – рекомендуют снижать дозы аторвастатина, флувастатина, питавастатина, розувастатина, симвастатина.
Многие статины требуют осторожности при сочетанном использовании с макролидами (klarитромицин), противовирусными препаратами (особенно ингибиторами протеаз, применяемыми при ВИЧ-инфекции), противогрибковыми (кетоназол не следует сочетать с симвастатином и ловастатином, итраконазол требует снижения дозы аторвастатина).
При применении симвастатина и ловастатина не следует принимать > 250 мл/сут грейпфрутового сока.

ше будет недоверия к статинам, тем больше рынок для новых препаратов?).

Как бы то ни было, **пользующиеся безусловным доверием отечественные и мировые эксперты постоянно констатируют**, что: (1) «статины экстремально безопасны; **наиболее частым побочным эффектом статинов является долголетие (longevity)**» [20, 22]; (2) статины — это класс лекарственных препаратов, который обеспечивает **разительное уменьшение уровней сердечнососудистого риска** — с его снижением примерно на 25 % на каждый 1 ммоль/л уменьшения уровня ХС ЛПНП (в течение каждого года приема!); (3) статины **настолько изучены, что ожидать выявления каких-либо новых ПЭ при дополнительных исследованиях и анализах крайне маловероятно**; (4) **необоснованное недоверие к статинам** во врачебной среде и у пациентов способно значительно уменьшить частоту назначений этого важнейшего кардио-и вазопротекторного класса препаратов, что **будет иметь серьезные негативные последствия в популяционном масштабе**.

A.E. Bagriy, M.V. Khomenko, I.N. Tsiba, V.A. Efremenko, E.V. Schukina, O.A. Prikolota, A.I. Vlasenko

SAFETY CONTROL OF STATIN'S TREATMENT (ACCORDING TO INTERNATIONAL GUIDELINES 2015-2016 years)

Summary. *This article is devoted to statin's safety in different patient's categories with high and very high cardiovascular risk including discussion about possibility statin-associated diabetes mellitus de novo, oncologic, cognitive and ophthalmic problems. Contemporary recommendations on adequate control of statinotherapy myopathic and hepatic adverse effects are adduced. The system literature search is performed on Scopus databases, Web of Science, MedLine, elibrary, RISC and other.*

Key words: *statinotherapy safety control, thematic overview*

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза / Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Сусеков А.В., и др. / Российские рекомендации (V пересмотр). – М., 2012. – 50 с. Доступно по: www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. – М., 2012. – 27 с. [Электронный ресурс]: <http://www.gastro-j.ru/article/718-h2-klinicheskie-re>

[komendatsii-nbsp-po-diagnostike-i-lecheniyu-nealko-golnoy-zhirovoy-bolezni-pech/](#)

3. A clinician's guide to statin drug-drug interactions / K.A. Kellick, M. Bottorff, P.P. Toth // *J. Clin. Lipidol.* – 2014. – Vol. 8. – S. 30-46
4. Antman E.M. Clinical practice guidelines for chronic cardiovascular disorders: roadmap for the future // *J. Amer. Med. Ass.* – 2014. – Vol. 311, N 12. – P. 1195-1196
5. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes–2016 // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol. 39 (Suppl 1). – 112 p. [Электронный ресурс]: <http://healthmonix.com/ADAWebcastSOC2016/common/files/Clinical%20Diabetes%20abridged.pdf>
6. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease / M. Sano, K.L. Bell, D. Glasko et al. // *Neurology.* – 2011. – Vol. 77. – P. 556-563
7. ACC/AHA 2015 Focused Update of Secondary Prevention Lipid Performance Measures/ J.P. Drozda, T.B. Ferguson, H. Jneid et al. // *Amer. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 67, N 5. – P. 558-587. [Электронный ресурс]: doi:10.1016/j.jacc.2015.02.003
8. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update / C.H. Rojas-Fernandez, L.B. Goldstein, A.I. Levey et al. // *J. Clin. Lipidol.* – 2014. – Vol. 8. – S. 5-16
9. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update / K.C. Maki, P.M. Ridker, W.V. Brown et al. // *J. Clin. Lipidol.* – 2014. – Vol. 8. – S. 17-29
10. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update / H.Bays, D.E. Cohen, N. Chalasani, S. A. Harrison // *J. Clin. Lipidol.* – 2014. – Vol. 8. – S. 47-57
11. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update / R. S. Rosenson, S. K. Baker, T.A. Jacobson et al. // *J. Clin. Lipidol.* – 2014. – Vol. 8. – S. 58-71
12. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update / J.R. Guyton, H.E. Bays, S.M. Grundy, T.A. Jacobson // *J. Clin. Lipidol.* – 2014. – Vol. 8. – S. 72-81
13. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease / Yusuf S., Bosch J., Dagenais G. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 374. – P. 2021-2031
14. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study / Zhang H, Plutzky J, Skentzos S et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 158. – P. 526-534
15. Effect of statins on skeletal muscle function/ B.A. Parker, J.A. Capizzi, A.S. Grimaldi et al. // *Circulation.* – 2013. – 127. – P. 96-103
16. ESC/EAS 2016 Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al. with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). [Электронный ресурс] doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
17. European Guidelines 2016 on cardiovascular disease prevention in clinical practice / M.F. Piepoli, A.W., S. Agewall et al. // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, N 29. – P. 2315-2381
18. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results. II. Assessment of the human lens after 48 weeks of treatment with lovastatin / A.M. Laties, C.L. Shear, E.A. Lippa et al. // *Amer. J. Cardiol.* – 1991. – Vol. 67. – P. 447-453
19. Hippisley-Cox J. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the Q. Research database / J. Hippisley-Cox, C. Coupland // *Brit. Med. J.* – 2010. – Vol. 340. – P. 2197
20. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy / R. Collins, C. Reith, J Emberson, et al. // *The Lancet.* – 2016. – Vol. 388, N 10059. – P. 2532-2561. [Электронный ресурс]: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5)
21. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study / E. Bruckert, G. Hayem, S. Dejager et al. // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2005. – Vol. 19. – P. 403-414
22. NLA Task Force on Statin Safety - 2014 update / T.A. Jacobson // *J. Clin. Lipidol.* – 2014. – Vol. 8. – S. 1-4
23. Original Contribution An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update / R.S. Rosenson, S.K. Baker, T. A. Jacobson et al. // *J. Clin. Lipidol.* – 2014. – Vol. 8. – S. 58-71
24. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe / H.H. Feldman, R.S. Doody, M. Kivipelto et al. // *Neurology.* – 2010. – Vol. 74. – P. 956-964
25. Rationale and design of the standard versus intensive statin therapy for hypercholesterolemic patients with diabetic retinopathy (EMPATHY) study: a randomized controlled trial / K. Ueshima, H. Itoh, N. Kanazawa et al. // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2016. – Vol. 23. – P. 976-990
26. Relationship of ethnic origin, gender, and age to blood creatine kinase levels / R.C. Neal, K.C. Ferdinand, J. Ycas, E. Miller // *Amer. J. Med.* – 2009. – Vol. 122. – P. 73-78
27. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study / T.R. Pedersen, K. Berg, T.J. Cook et al. // *Arch. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 156. – P. 2085-2092
28. Spence J.D. Statins and cataracts: reverse causality? // *Can. J. Cardiol.* 2015. – Vol. 31. – P. 691
29. Systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials / H.V. Ganga, H.B. Slim, P.D. Thompson // *Amer. Heart J.* – 2014. – Vol. 168, N 1. – P. 6-15