

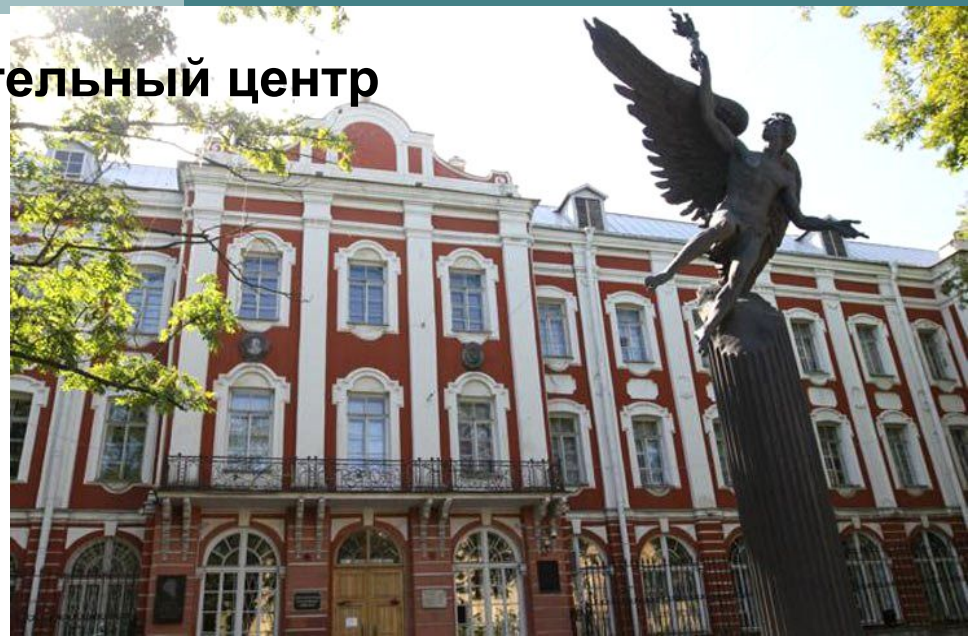
# Безопасность статинов: мифы и реальность

Научно-клинический и образовательный центр  
«Кардиология» СПбГУ

Центр атеросклероза КБ № 122

Центр сердечной медицины  
«Чёрная речка»

д.м.н. Уразгильдеева С.А.





## 1976: в Японии синтезирован компактин (мевастатин)

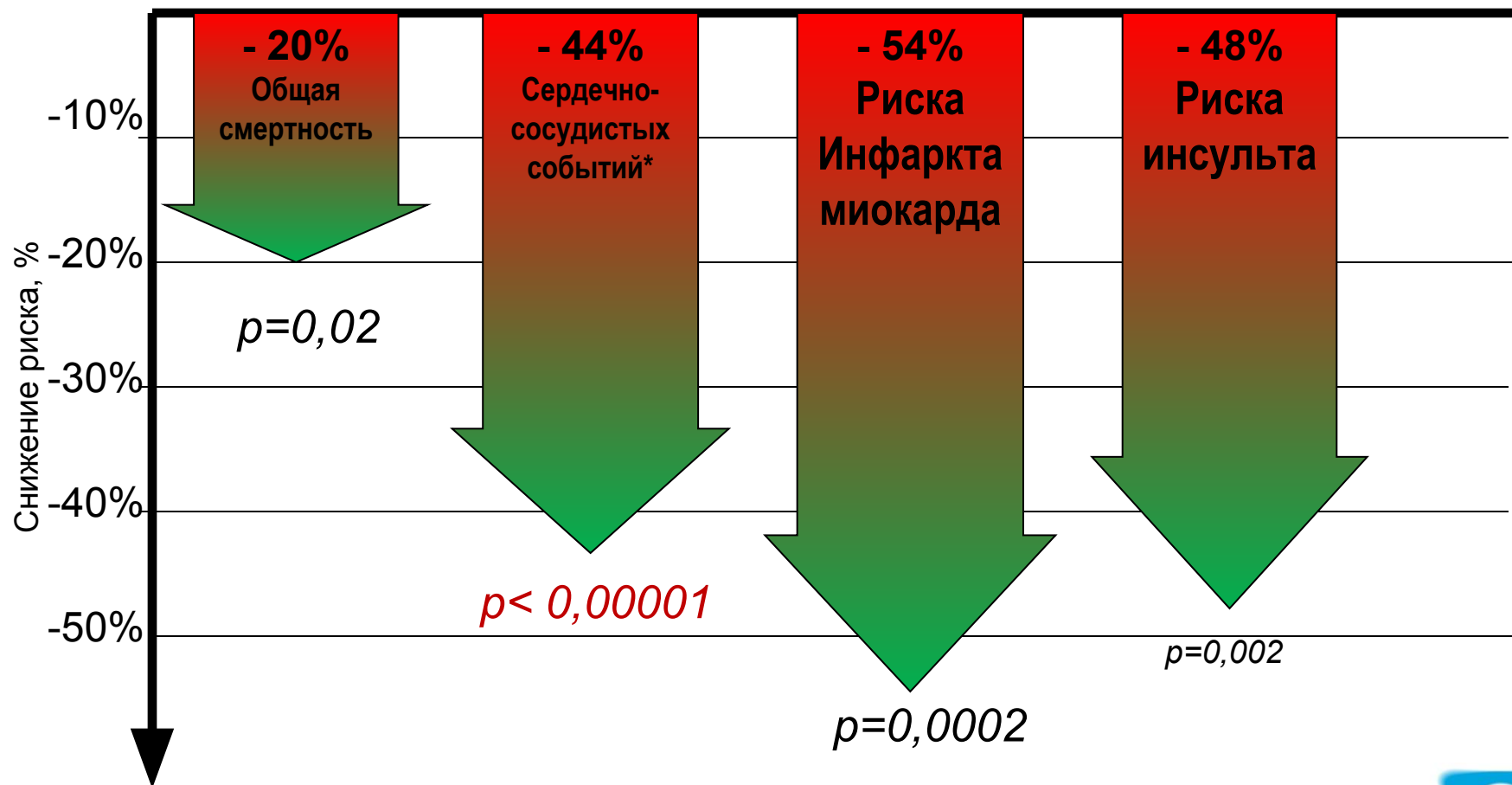


**Akira Endo**

- 1994 – исследование **4S**: снижение смертности на **30 %**, коронарных смертей – на **42%**
- **СТТ collaboration**: объединённые данные **26 крупных исследований** – снижение уровня ХС-ЛПНП на 1 ммоль/л с помощью статинов связано с уменьшением частоты серьёзных ССЗ на **22%**, и снижением смертности от любых причин на **10%**

СТТ Collaboration, Baigent C et al.  
Lancet. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81

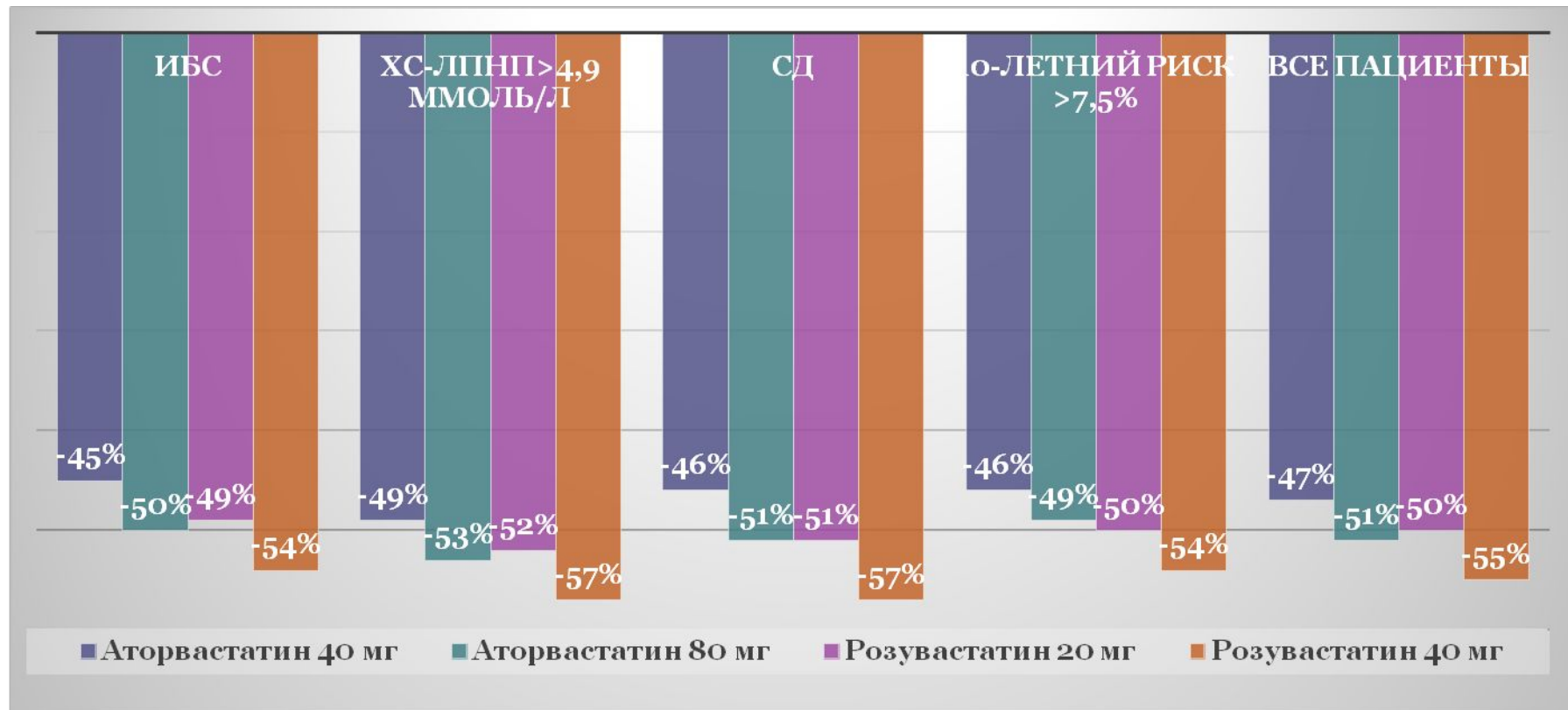
# JUPITER: Крестор значительно снижает СС риск



\* Комбинированная первичная точка: нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, операции ревазуляризации, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, сердечно – сосудистая смерть



# Снижение уровня ХС-ЛПНП на фоне высокоинтенсивной терапии статинами у пациентов очень высокого риска (по данным мета-анализа VOYAGER – 32 258 пациентов)



Во всех группах: розувастатин 20 мг vs аторвастатин 40 мг  $p < 0,05$ ; розувастатин 20 мг vs аторвастатин 80 мг  $p > 0,05$ ; розувастатин 40 мг vs аторвастатин 40 мг  $p < 0,001$ ; розувастатин 40 мг vs аторвастатин 80 мг  $p < 0,05$  (за исключением групп СД и 10-летним риском  $> 7,5\%$ , где разница не достоверна)

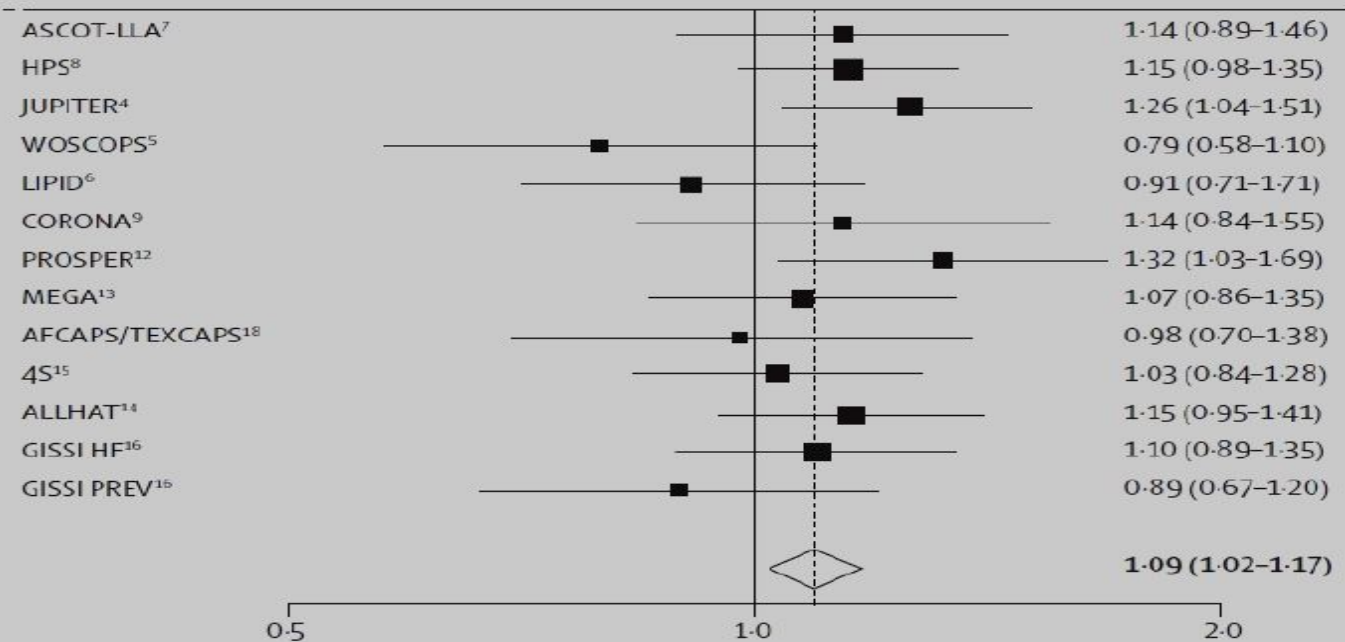




# Безопасность статинов: мифы и реальность

- статины и рак
- статины и диабет
- статины и деменция
- статины и печень
- статины и почки
- статины и рабдомиолиз
- статины и геморрагический инсульт
- статины и катаракта

# Новые случаи СД у больных в исследованиях статинов





# Возможные механизмы развития СД на фоне терапии высокими дозами статинов

- Угнетающее действие на GLUT-2, снижение секреции инсулина
- Избыточное поступление в  $\beta$ -клетки ЛПНП, угнетение

**2 дополнительных случая в группе лечения высокими дозами на 1000 человеко-лет**

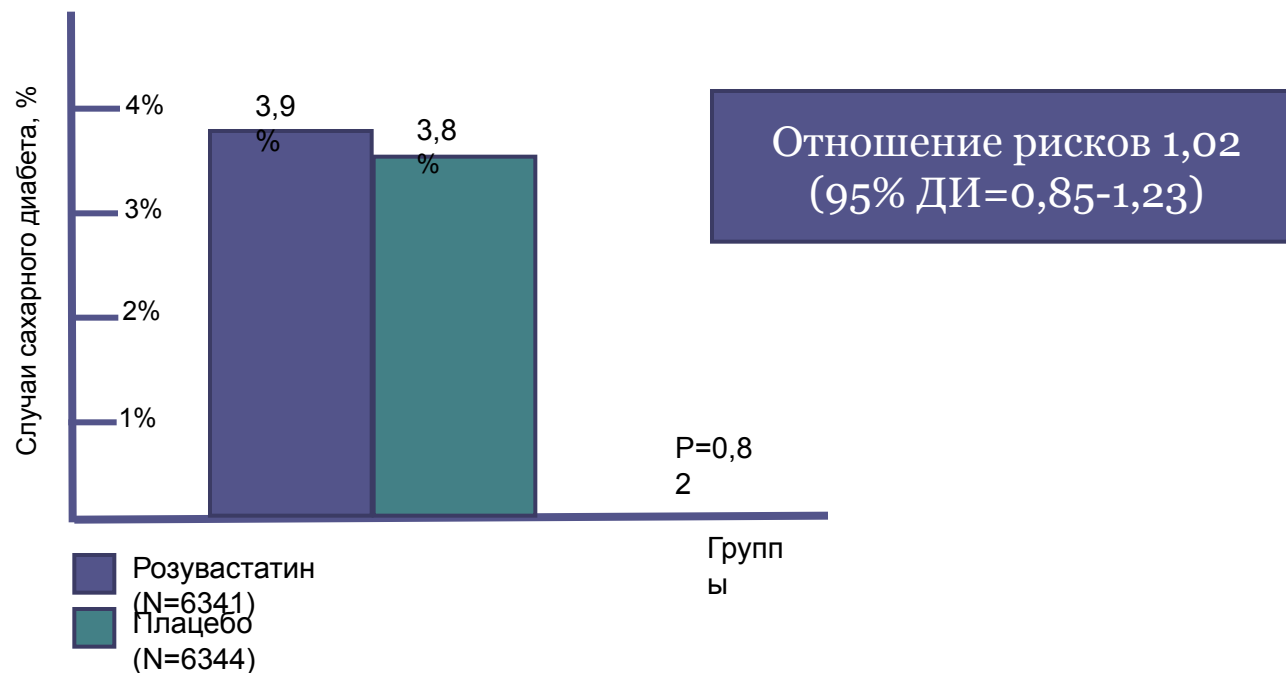
- экспрессии GLUT-2, снижение поступления глюкозы в адипоциты
- Нарушение функции  $\beta$ -клеток за счет избыточной продукции NO
- .....

# Вероятность новых случаев СД при лечении статинами (38 000 пациентов) Ontario Diabetes Database, 2013

Уровень доз	Коэффициент риска (HR)
<b>Низкие:</b> Аторвастатин < 20 мг Розувастатин < 10 мг Симвастатин < 80 мг	<b>Референтный риск</b>
<b>Средние:</b> Аторвастатин 20 < 80 мг Розувастатин 10 < 40 мг Симвастатин ≥ 80 мг	<b>1,22 (1,19 – 1,26)</b>
<b>Высокие:</b> Аторвастатин ≥ 80 мг Розувастатин ≥ 40 мг	<b>1,30 (1,2 – 1,26)</b>

# Развитие новых случаев сахарного диабета в исследовании HOPE-3 на фоне приема розувастатина было сопоставимо с плацебо

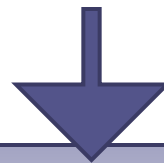
HOPE-3: Двойное-слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в 228 центрах в 21 стране, в том числе и в России  
Медиана периода наблюдения: 5,6 лет





# Что делать?

- Контроль метаболических факторов риска (ожирение, НТГ, диета!)
- FDA одобрила изменение маркировки безопасности статинов, в том числе удаление информации о необходимости мониторинга печеночных ферментов и добавление новой информации
- об обратимых когнитивных побочных эффектах и сообщения о повышении глюкозы и Hg A1c в крови (03.03.2012)



- При контроле эффективности и безопасности терапии – оценивать уровень глюкозы и Hg A1c

# Статины и когнитивная функция: обзор последних исследований

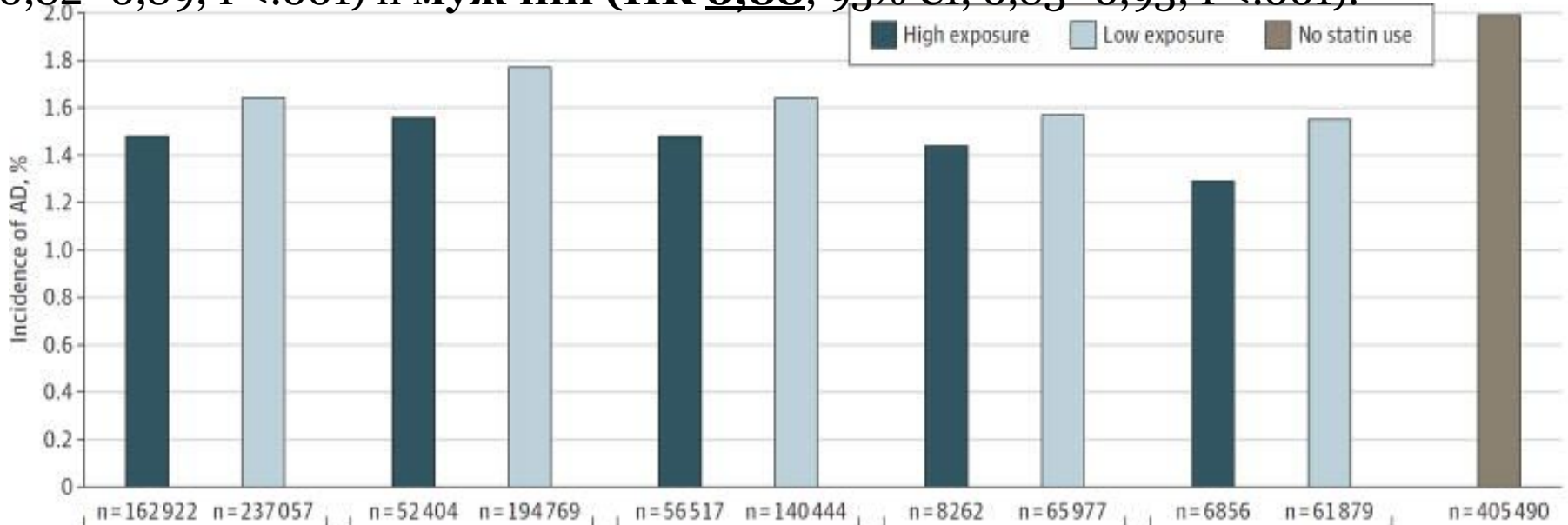
Год публикации	Исследование	Результаты и выводы
2013	Мета-анализ 8 проспективных когортных исследований ( $n = 57\ 020$ , случаев деменции – 2851)	Применение статинов ассоциировано со снижением риска деменции (relative risk 0.62, 95% CI 0.49–0.79)
2013	Систематический обзор РКИ, когортных исследований и постмаркетинговых исследований FDA	Использование статинов ассоциировано со снижением риска деменции и снижением относительного риска деменции и когнитивных нарушений
2014	Кохрановский обзор 4 РКИ ( $n = 1154$ случаев возможной или вероятной деменции)	Использование статинов ассоциировано со снижением относительного риска деменции и когнитивных нарушений. Различия по частоте побочных эффектов между группами статинов и плацебо (odds ratio 1.09, 95% CI 0.58–2.06)
2015	Мета-анализ 25 РКИ, включали тесты когнитивных функций ( $n = 29\ 012$ )	Использование статинов ассоциировано со снижением относительного риска деменции и когнитивных нарушений. Результаты не ассоциирована со снижением когнитивных функций. Outcomes with statin use were rarely reported in trials involving cognitively normal or impaired subjects
2017	IMPROVE-IT, FOURIER	Не получено увеличения частоты нейрокогнитивных побочных эффектов при достижении очень низкого уровня ХС ЛПНП (IMPROVE-IT: $<0.78$ ммоль/л, FOURIER: $<0.50$ ммоль/л)
2017	EBBINGHAUS когортное исследование, FOURIER ( $n = 1204$ ). Когнитивные функции тестировались с использованием Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery	В среднем за 19 месяцев наблюдения не выявлено различия между группами, получавшими эволокумаб или только статин по влиянию на когнитивные функции. Не выявлено связи между уровнем ХС ЛПНП и когнитивными нарушениями

**Статины не оказывают негативного влияния на когнитивные функции!**

# Снижение риска развития болезни Альцгеймера при использовании статинов

399 979 – принимали статины, 405 490 – не принимали (с 2009 по 2013 гг)

Снижение риска развития болезни Альцгеймера у женщин (HR 0,85; 95% ДИ, 0,82–0,89; P<.001) и мужчин (HR 0,88; 95% CI, 0,83–0,93; P<.001).



Sex and Race Differences in the Association Between Statin Use and the Incidence of Alzheimer Disease Julie M. Zissimopoulos, PhD, Douglas Barthold, PhD, Roberta Diaz Brinton, PhD, and Geoffrey Joyce, PhD [JAMA Neurol.](#) 2017 Feb 1; 74(2): 225-232



# ФАКТОРЫ РИСКА ДЕМЕНЦИИ

## Некорректируемые

- Пожилой возраст
- Семейный анамнез
- Носительство патологических генов: Апо Е-4, пресенилин-1, пресенилин-2, ген, кодирующий предшественник амилоида

## ПОТЕНЦИАЛЬНО КОРРЕКТИРУЕМЫЕ

- Артер.гипертензия
- Атеросклероз
- Сахарный диабет
- Гиперлипидемия
- Дефицит вит.В12, фолиевой кислоты
- Гипергомоцистеинемия
- Недостаточная интеллектуальная активность
- Гиподинамия
- Ожирение

# ВОЗРАСТНОЕ КОГНИТИВНОЕ СНИЖЕНИЕ ( AGING-ASSOCIATED COGNITIVE DECLINE)

- Предложен в **1994 г.** Международной психогериатрической ассоциацией при ВОЗ
- Уменьшение объема и массы гол.мозга, уменьшение числа синаптических связей
- Уменьшение числа и плотности дофаминовых D2-рецепторов коры, снижение концентрации дофамина в подкорковых образованиях

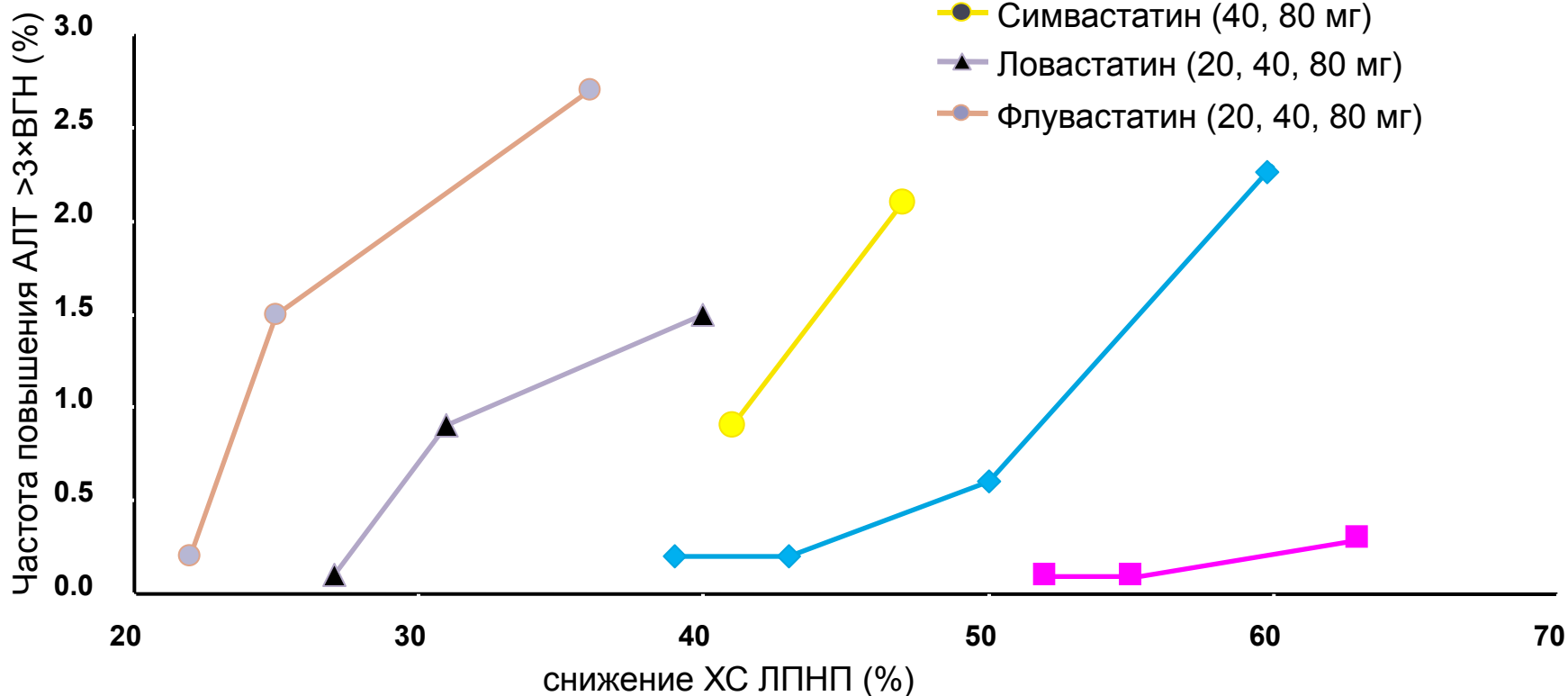


- **Обеднение мимики, общая замедленность, снижение быстроты реакции, уровня внимания, уменьшение объема оперативной памяти**



# Влияние статинов на печень – соотношение польза/риск

Частота повышения АЛТ >3 × ВГН и  
степень снижения ХС ЛПНП<sup>1,2</sup>



ВГН – верхняя граница нормы; АЛТ – аланинаминотрансфераза

Стойкое повышение АЛТ - повышение >3 x ВГН при 2 последовательных измерениях



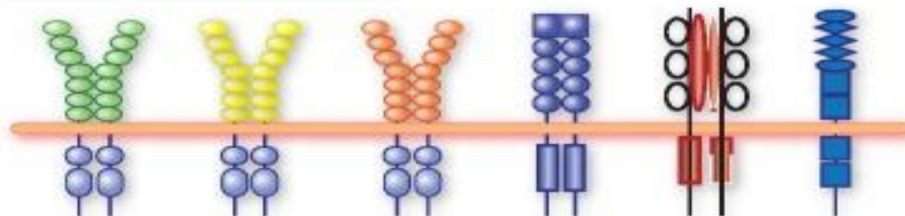
**Генетические полиморфизмы,** изменяющие метаболизм и транспортные функции

**Влияние сопутствующей патологии печени или препаратов для ее лечения**

**Гепатоцит**

**Иммунные реакции,** спровоцированные лекарствами или метаболитами, связанными с белками печени

**Эффекты сочетанной терапии,** которая может быть индуктором, ингибитором или субстратом печеночных ферментов





# Клинически значимые лекарственные взаимодействия статинов

Препарат	Аторва-	Лова-	Симва-	Розува - Питава -
Противогрибковые препараты: азолы	+	+	+	-
Блокаторы кальциевых каналов	-	+	+	-
Циклоспорин	+	+	+	+
Эритромицин и др. макролиды	+	+	+	-
Гемфиброзил	нет данных	+	+	+
Фенофибрат	нет данных	нет данных	-	-
Ниацин	-	+	-	-
Варфарин	+	+	+	+
Ингибиторы ВИЧ - протеаз	+	+	+	-



# Требования к контролю АЛТ/АСТ у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты

- Контроль АЛТ/АСТ необходим **перед началом лечения и через 4 - 12 недель** после начала или изменения терапии
- **После подбора адекватной терапии рутинный контроль АЛТ/АСТ не рекомендован**
- Если уровень ферментов  $< 3$  ВГН – **продолжать лечение**; повторить анализ через 4–6 недель
- Если уровень ферментов  $\geq 3$  ВГН – прием препарата следует прекратить или снизить дозу, повторить анализ через 4–6 недель; после возвращения уровня АЛТ к норме вернуться к прежнему режиму лечения; если уровень АЛТ остается повышенным, проверить другие возможные причины

# Статины и «трансаминит»

- Мета-анализ 135 РКИ (> 246 000 пациентов): риск повышения печеночных трансаминаз у больных, получавших статины ~ на 50% выше, чем в контрольной группе. Эффект был дозозависимым, невыраженным и нивелировался при продолжении терапии
- Клинически значимое повышение АЛТ – редко:  
АЛТ > 3 ВГН у 0.1%, 0.6% и 0.2% пациентов, получавших аторвастатин в дозе 10, 80 мг и плацебо в мета-анализе 49 трайлов (14 000 пациентов)

# «Трансаминит» - что это такое?

- Повышение активности печеночных ферментов без клиники гепатита:

- Асимптомное
- Обратимое
- Дозозависимое

- Статины, фибраты, бигуаниды, тиазолидиндионы, ингибиторы ДПП4, ИАПФ,  $\beta$ -блокаторы, амиодарон .....

# Статины и почки

- Ретроспективный анализ применения статинов у 2 млн. пациентов (59 636 с ХБП) с 1997 по 2008 гг.: относительный риск о.почечного повреждения на 34% выше при использовании высоких доз статинов по сравнению с умеренными, риск возрастает с продолжительностью лечения. У больных с ХБП такой эффект не отмечен<sup>1</sup>
- Мета-анализ 24 РКИ (15 000 пациенто/лет) не показал увеличения частоты ОПН или серьезных почечных побочных явлений<sup>2</sup>
- У больных с ХБП статины обеспечивают ренопротекцию<sup>3</sup>

1. Dormuth CR et al. BMJ 2013;346:f880

2. Bangalore S et al. Am J Cardiol 2014;113:2018–2020

3. Zhang Z et al. Pharmacol Res 2016;105:74–83

# Ограничения гиполипидемической терапии из-за почечной функции

- **Симвастатин:** при СКФ < 30 мл/мин – не более 10 мг
- **Розувастатин:** при СКФ < 30 мл/мин – не назначать, доза 40 мг не назначается при СКФ < 60 мл/мин
- **Аторва- и питавастатин:** используем без ограничений
- **Фибраты:** не назначается при СКФ < 30 мл/мин, в первые 3 мес – контроль функции почек, при повышении креатинина > 50 % – отменить

# Требования к контролю КФК у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты

- Контроль активности КФК необходим **перед началом лечения**, если активность КФК  $> 4$  ВГН – терапию не начинают
- **Рутинный контроль КФК не рекомендован**
- **Уровень КФК следует проверить при появлении у пациента миалгии**
- **Если КФК  $> 10$  ВГН: прекратить лечение, проверить функцию почек и проводить анализ каждые 2 недели**
- **Если КФК  $< 10$  ВГН: при отсутствии симптомов продолжить терапию под контролем уровня КФК**
- **Если уровень КФК  $< 10$  ВГН при наличии клинических симптомов прекратить прием статинов и контролировать уровень КФК до нормализации, после чего продолжить терапию статинами в более низкой дозе**





# Проблема статин-ассоциированных мышечных симптомов (САМС)

**Statin –associated muscle symptoms**

**Latest EAS Consensus Panel paper focuses on this neglected patient group**

**Консенсус Европейского общества атеросклероза, февраль 2015**

- От 7 до 29% пациентов имеют САМС**
- В клинических исследованиях частота миалгии реже и сопоставима с плацебо**

# Классификация статин-индуцированных миопатий

<b>Миалгия</b>	<b>Необъяснимые боли в мышцах при нормальном уровне КФК</b>
<b>Миопатия</b>	<b>Мышечная слабость в отсутствие или на фоне повышения КФК</b>
<b>Миозит</b>	<b>Мышечное воспаление</b>
<b>Некроз мышц</b>	<b>Незначительный (КФК в 3 – 9 раз выше ВГН), умеренный (КФК в 10 – 49 раз выше ВГН), выраженный (КФК более чем в 50 раз выше ВГН)</b>
<b>Клинический рабдомиолиз</b>	<b>Некроз мышц с миоглобинурией или острой почечной недостаточностью</b>



## Факторы риска развития статин-ассоциированных мышечных симптомов (САМС)

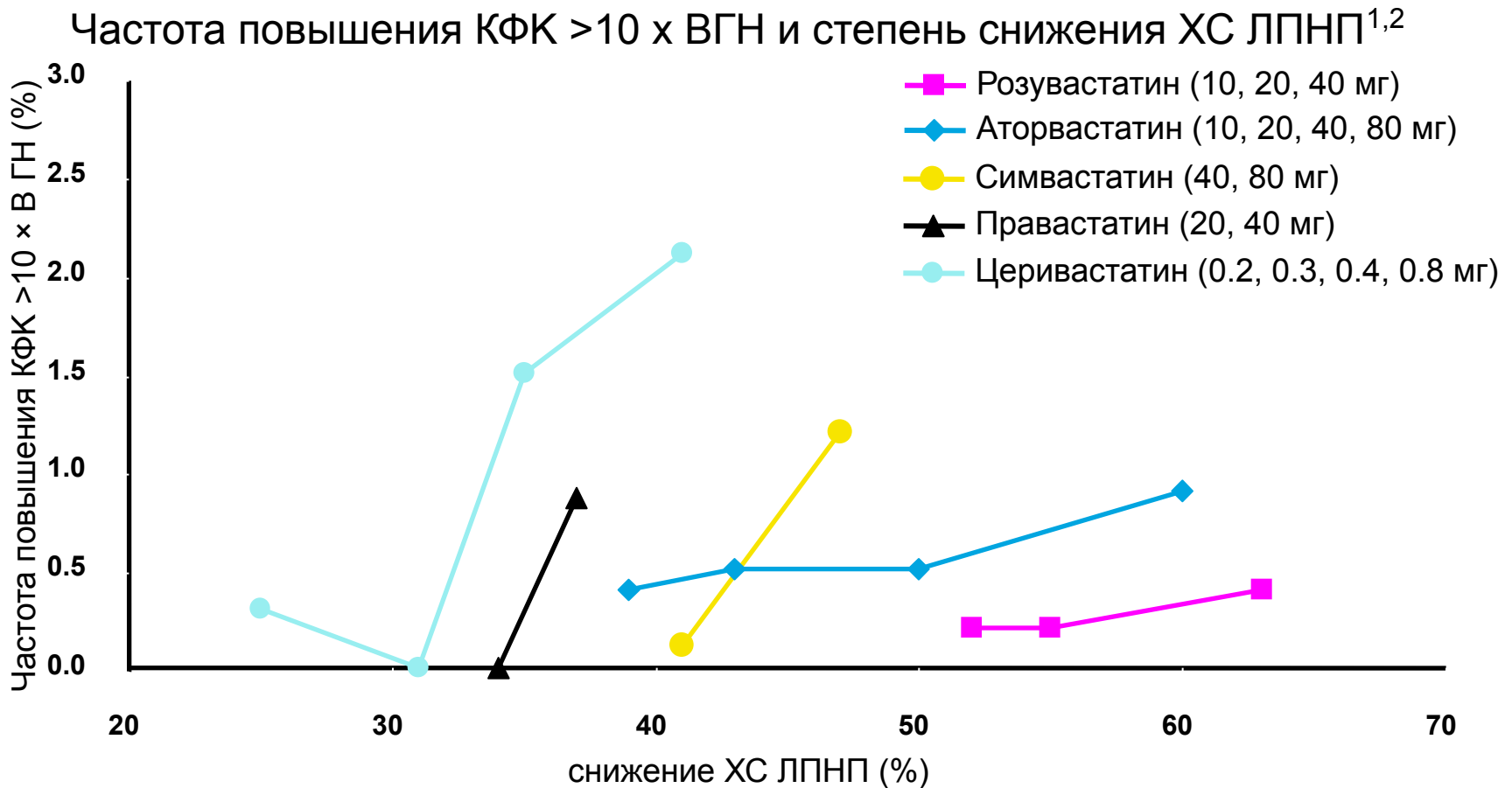
- **Возраст >80 лет**, женский пол, низкий ИМТ, азиатская раса
- **Повышение КФК в анамнезе** или необъяснимые мышечно-суставные симптомы, воспалительные или метаболические мышечные заболевания, предшествующие миопатии на применение статинов или других липидснижающих препаратов
- **Чрезмерная физическая активность**, избыточное употребление грейпфрутового сока, **алкогольная** или наркотическая зависимость
- **Острые инфекционные заболевания**, печеночная или почечная дисфункция, диабет, СПИД или носительство HIV, дефицит витамина D, трансплантация органов, тяжелые травмы, обструкция ЖВП, тяжелые операции
- Генетические факторы



# Гиполипидемическая терапия больных с САМС:

- Тот же статин **в меньшей дозе**, при хорошей переносимости постепенное увеличение дозы
- Назначение **другого статина в минимальной дозе** с постепенной титрацией или использование **прерывистого режима** (через день или 2 раза в неделю)
- Предпочтительны **высокоэффективные статины** с длительным периодом выведения
- **У 70 % больных с САМС** такая тактика признана **эффективной**

# Влияние статинов на мышцы - соотношение польза/риск



ВГН – верхняя граница нормы; КФК - креатинфосфокиназа

1. Brewer H Am J Cardiol 2003;92(Suppl):23K–29K  
2. Davidson M Exp Opin Drug Saf 2004;3 (6):547-557

# Статины и геморрагический инсульт

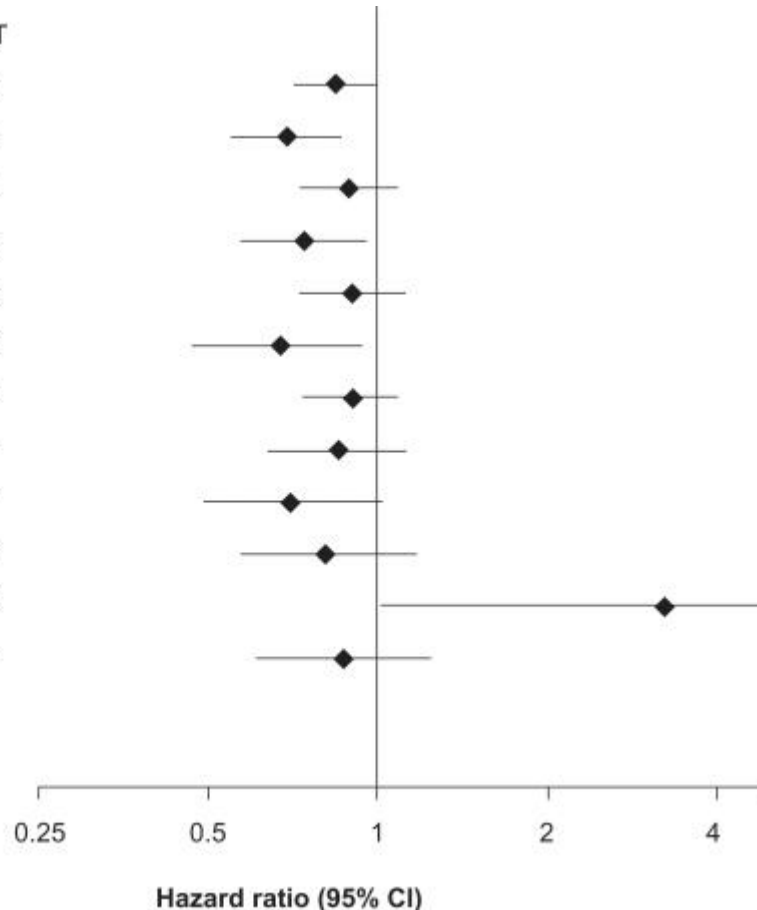
- Прием повторен каждый

PRIMARY END POINT  
 All atorvastatin patients  
 ≥50% decrease of C-LDL  
 <50% decrease of C-LDL  
 <65 years  
 ≥65 years  
 With CS  
 Without CS  
 Small vessel disease\*  
 Large vessel\*  
 TIA\*  
 Hemorrhagic\*  
 Unknown stroke type\*

ВОГО ИЛИ  
 5–35% на

- Иссл геморраг 80 мг ат

е риска  
 чавших



# Статины и геморрагический инсульт

- Применение статинов снижает риск первого или повторного ишемического инсульта на 15–35% на каждый ммоль/л снижения ХС ЛПНП
- Исследование **SPARCL**: увеличение риска геморрагического инсульта у больных, получавших 80 мг аторвастатина после ОНМК или ТИА
- Анализ других РКИ, когортных исследований и исследований «случай-контроль» этот факт не подтверждает, поэтому изменений в режим применения препаратов у больных с цереброваскулярной патологией не внесено

# Статины и катаракта

- Данные обсервационных и некоторых пре-клинических исследований предполагали наличие связи между терапией статинами и развитием катаракты
- Анализ базы данных 46 249 пациентов в США (13 262 - на статинах) показал повышение риска развития катаракты на 9% <sup>1</sup>
- Ретроспективный анализ исследования HOPE-3: повышение частоты оперативных вмешательств по поводу катаракты у больных, получавших статины <sup>2</sup>
- **Мета-анализ 6 когортных исследований ( 313 200 пациентов, наблюдение – до 5 лет), 6 исследований «случай-контроль» и 5 РКИ (продолжительностью 0.9–5.4 лет) – не подтвердили связи между применением статинов и развитием катаракты <sup>3</sup>**



1. Leuschen J. et al. JAMA Ophthalmol 2013;131:1427–1434.
2. Yusuf S. et al N Engl J Med 2016;374:2021–2031
3. Yu S. et al J Am Heart Assoc 2017;6:e004180.



**Не повышает  
риск развития  
катаракты**

Возможно  
увеличение риска  
геморрагического  
инсульта  
(исследование  
SPARCL)

**Не влияет на  
КОГНИТИВНЫЕ  
функции**

**Мышечные симптомы  
в РКИ - редко (0,1 – 0,2%),  
в обсервационных  
исследованиях 7 – 29%,  
но не исключен эффект  
ноцебо !**

## Терапия статинами

Редко вызывает  
серьезные печеночные  
проблемы (1 на 100 000)

**Новые случаи диабета:  
0,1 за год  
(преимущественно при  
наличии МС или  
скрытого диабета)**

Низкая частота развития  
протеинурии,  
не ухудшают функцию  
почек

# Лечение заболеваний, обусловленных атеросклерозом: прошлое и настоящее

- Г.Ф. Ланг «Учебник внутренних болезней», 1938:
- Купирование приступов – нитроглицерин, амилнитрит, при неэффективности – морфий
- Предупреждение приступов: препараты теобромина, кофеина, теофиллина, глюкоза в/в, папаверин
- **2019: основа терапии, влияющей на прогноз – статины !**

***«Счастье не ищут, как золото или выигрыш.  
Его создают сами, те, у кого хватает сил, знания  
и любви»***

***Иван Ефремов***





**ЖЕЛАЮ СЧАСТЬЯ!**

