

ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО»  
Кафедра терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка

# СТАТИНЫ – ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ



ассистент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И, Дядыка Калуга А. А.

Донецк  
2021

# Введение

- ▶ Первые доказательства способности статинов значительно снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда и инсульт появились в 1994 году, когда были опубликованы результаты первых рандомизированных клинических исследований.
- ▶ В США каждый четвертый житель принимает ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А (статины) для снижения риска осложнений атеросклеротических заболеваний.
- ▶ Наиболее эффективные препараты в максимальной дозировке обеспечивают снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности на 55-60%.
- ▶ Многие представители этой группы препаратов выпускаются в виде дженериков, что делает их доступными для большинства пациентов.
- ▶ Примерно 10% пациентов прекращают прием статинов из-за субъективных жалоб, чаще всего мышечных симптомов без повышения уровня креатинкиназы.
- ▶ Возобновление терапии статинами у таких больных является сложной, но важной задачей, особенно у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых событий.

**Newman CB** . et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. **2019**;39:e38-e81. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000073

**Baigent C** et. al. Lancet. **2005**;366:1267–1278. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1

**Baigent C** et. al. Lancet. **2010**;376:1670–1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5

# Основные фармакокинетические параметры статинов

Препарат	Ловастатин 1987 г.	Симвастатин 1991 г.	Правастатин 1991 г.	Флувастатин 1994 г.	Аторвастатин 1997 г.	Розувастатин 2003 г.	Пативастатин 2009 г.
Доза, мг	10-80	5-40	20-80	20-80	10-80	5-40	1-4
Период полувыведения	2	2	2	3	14	19	12
Биодоступность %	5	5	15	25	15	20	50
Субстрат CYP3A4	Да	Да	Нет	Нет	Да	Нет	нет
Субстрат CYP2C9	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да
Субстрат OAT1B1	Да	Да	Да	Нет	Да	Да	да
Субстрат OAT1B3	Нет	Нет	Да	Да	Нет	Да	Нет

\*CYP2C9 – цитохром P450 2C9; CYP3A4 – цитохром P450 3A; OAT1B1 – полипептид-переносчик органических анионов B1; OAT1B3 – полипептид-переносчик органических анионов B3

# Впервые диагностированный сахарный диабет (1)

- ▶ Влияние терапии статинами на риск развития сахарный диабет (СД) было впервые изучено в ретроспективном анализе WOSCOPS. Первый проспективный анализ влияния статинов на заболеваемость СД был проведен в исследовании JUPITER.
- ▶ В него вошли 17 802 пациента, время наблюдения 2 года, СД чаще развивался в группе розувастатина (270/8901 [3,0%]), чем в плацебо (216/8901 [2,4%]). Также наблюдалось небольшое, но статистически значимое повышение уровня гемоглобина A1c (HbA1c) в группе розувастатина.
- ▶ Последующий мета-анализ 2 плацебо контролируемых исследований, выполненный Swerdlow DI et al., продемонстрировал 11% увеличение риска развития СД. Авторы утверждают, что СД развивался на фоне имеющихся известных факторов риска диабета.

**Ridker PM** et al. N Engl J Med. **2008**;359:2195–2207. doi:10.1056/NEJMoa0807646  
**Swerdlow DI** et al. Lancet. **2015**;385:351–361. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61183-1

## Впервые диагностированный сахарный диабет (2)

- ▶ Мета-анализ Sattar N et al. 13 рандомизированных исследований (n=91 140) 2010 г., показал, что применение статинов ассоциировалось с увеличением риска развития СД на 9% по сравнению с плацебо. Авторы мета-анализа пришли к заключению, что применение статинов у 255 больных в течении 4 лет сопряжено с риском развития СД у 1 больного. На каждый новый случай СД будет предотвращено 5 сердечно-сосудистых событий.
- ▶ Факторами риска развития СД явились высокий индекс массы тела (ИМТ), пожилой возраст, сердечная недостаточность (СН), перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в последние полгода и высокий кардиоваскулярный риск.
- ▶ В исследовании PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) установлено увеличение частоты СД 32% в группе правастатина (40 мг/сут) по сравнению с контролем (ОШ=1,32, 95% ДИ 1,03-1,69)

Sattar N et al. Lancet. 2010;375:735–742. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6  
Shepherd J et al. Lancet. 2002; 360: 1623Y1630.

## Впервые диагностированный сахарный диабет (3)

- ▶ В еще одном крупном мета-анализе (n=32 572) за 5-летний период наблюдения СД развился у 8,8% пациентов получавших высокую дозу статинов по сравнению с 8,0% в группе, принимавшей умеренную дозу. Было подсчитано, что это представляет 2 случая СД на 1000 человеко-лет лечения статинами (риск 0,2% на каждый год терапии) в течении которых будет предотвращено 6 сердечно-сосудистых событий (включая ИМ и инсульт).
- ▶ Результаты исследования HOPE-3 у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний, но с промежуточным риском, наблюдавшихся в течении 5,6 лет не показали влияния низкой дозы розувостатина (10мг) на риск развития СД - 232/5987 [3,9%] против 226/5987 [3,8%] в группе плацебо.
- ▶ Что касается потенциального влияния статинов на гликемический контроль у пациентов, уже имеющих СД, данные 2 РКИ у пациентов с СД 2 типа AFORRD (аторвастатин 20 мг/сут или плацебо у 800 пациентов) и CARDS (аторвастатин 10 мг/сут или плацебо у 2838 пациентов) показали, что эти схемы приема статинов приводили к абсолютному увеличению HbA1c на 0,3% и 0,1%. через 4 мес. и 4 г. лечения соответственно.

**Kearney PM** et al. Lancet. **2008**;371:117–125. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60104-X  
**Yusuf S** et al. N Engl J Med. **2016**;374:2021–2031. doi:10.1056/NEJMoa1600176

# Механизмы развития сахарного диабета

- ▶ Предполагается несколько механизмов, объясняющих ассоциацию статинов с риском развития СД, включающих блокирование кальциевых каналов в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, уменьшение уровней CoQ10, снижение экспрессии транспортера глюкозы 4 типа (GLUT4), иммуноопосредованное воспаление  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.
- ▶ Представлены доказательства о неблагоприятных эффектах статинов на инсулиновую чувствительность и секрецию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.
- ▶ Дисфункция митохондрий в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, скелетных мышцах и адипоцитах играет важную роль в патогенезе СД. Статины снижают уровни CoQ10—эссенциального фактора, обеспечивающего транспорт электронов в митохондриях, что приводит к замедлению образования АТФ в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы и соответственно нарушению секреции инсулина.
- ▶ Ингибирование ГМГ КоА-редуктазы, окисление холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), поступающего из плазмы крови в  $\beta$ -клетки, способствует активации внутриклеточных систем врожденного и приобретенного иммунитета, воспалению  $\beta$ -клеток, нарушению их структуры и функции и, в конечном итоге, снижению секреции инсулина.

**Thompson P.D** et al. J. Am. Coll. Cardiol. **2016**; 67(20):2395-2410. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.071

**Aiman U** et al. J. Pharmacol. Pharmacother. **2014**; 5(3): 181–185. doi: 10.4103/0976-500X.136097

# Лечебная тактика и профилактика

- ▶ Следует рекомендовать пациентам придерживаться здорового образа жизни (средиземноморская диета, регулярная физическая активность, контроль массы тела).
- ▶ При определении дефицита витамина D — назначение его заместительной терапии.
- ▶ Перед назначением статинов необходимо проинформировать больного о риске развития СД и определить базисные гликемические параметры (уровень глюкозы натощак и гликозилированного гемоглобина), особенно у лиц с факторами риска развития СД.
- ▶ Необходимо мониторинг показателей углеводного обмена при проведении статиновой терапии (особенно при интенсивной).
- ▶ Для достижения целевых значений ХС ЛПНП лечение следует начинать с низких дозировок, возможна комбинация умеренных доз статинов с эзетимибом, что позволяет дополнительно снизить ХС ЛПНП на 20%.
- ▶ При артериальной гипертензии необходим дифференцированный подход к выбору антигипертензивных препаратов. Если необходимо применение  $\beta$ -АБ, то следует отдавать предпочтение препаратам с вазодилатирующими свойствами.



# Выводы

- ▶ **Терапия статинами незначительно увеличивает риск развития СД, патофизиологические механизмы которого до конца не изучены.**
- ▶ **Риск в значительной степени ограничивается пациентами с несколькими ранее существовавшими факторами риска развития СД.**
- ▶ **Абсолютный риск развития статин-индуцированного СД в крупных исследованиях составлял 0,2% в год.**
- ▶ **У пациентов с СД среднее повышение уровня HbA1c с началом терапии статинами невелико и поэтому его показатель обычно имеет ограниченное клиническое значение.**
- ▶ **Наиболее важно то, что терапия статинами существенно снижает сердечно-сосудистые события у людей с СД и без него. На каждый новый случай СД предотвращаются несколько сердечно-сосудистых событий. Развитие СД представляет собой гораздо менее угрожающее событие, чем инфаркт миокарда или инсульт.**
- ▶ **Риск развития СД не должен препятствовать назначению статинов, особенно у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Целесообразно направить усилия на профилактику СД, модификацию стиля жизни и проводить скрининг среди лиц, получающих статины, особенно в высокой дозе.**

# Повышение уровня трансаминаз

- ▶ Прием статинов может вызывать дозозависимое бессимптомное повышение уровня трансаминаз, (**АЛТ в большей степени, чем АСТ**) – до 3-х кратного (примерно в 1% случаев >3) превышения верхней границы нормы (ВГН), особенно на фоне употребления алкоголя или неалкогольной жировой болезни печени.
- ▶ В исследовании TNT, в котором сравнивали эффекты от приема аторвастатина в дозе 80 мг и 10 мг ежедневно у 10 тыс. лиц на протяжении 4,9 лет было зарегистрировано 60 случаев подтвержденного повышения уровня трансаминаз >3 раз ВГН при приеме 80 мг по сравнению с 9 случаями на 10 мг.
- ▶ Повышение уровня трансаминаз отражает высвобождение ферментов из гепатоцитов, но не связано с нарушением функции печени или повреждением гепатоцеллюлярной системы.
- ▶ В 2012 г. FDA заявили о безопасности статинов и рекомендовали измерение трансаминаз только перед началом терапии статинами и тогда, когда это клинически показано.

**LaRosa JC** et al. N Engl J Med. **2005**;352:1425–1435. doi: 10.1056/NEJMoa050461  
U.S. Food and Drug Administration. **2012**:. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm>.

# Гепатотоксичность

- ▶ В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) EXCEL, в состав которого вошли более 8000 пациентов с длительностью наблюдения 48 нед., не было зафиксировано ни одного случая развития статин-индуцированного гепатита.
- ▶ В еще одном крупном исследовании Armitage J et al. более 20 тыс. пациентов, рандомизированных в группу симвастатина 40 мг и плацебо за 5-летний период наблюдения было зарегистрировано 6 и 9 случаев развития гепатита соответственно.
- ▶ Мета-анализ, проведенный Newman C et al. с включением 4798 пациентов, развитие неинфекционного гепатита зарегистрировано в 5 (0,1%) случаях. Все пациенты получали 80 мг аторвастатина ежедневно. Спустя 4 недели после прекращения приема препарата при повторной оценки показатели функции печени вернулись к нормальным значениям.
- ▶ В исследовании JUPITER, в котором почти 18 000 пациентов были разделены в группы розувастатина в дозе 20 мг и плацебо, наблюдались в течение 1,9 год. Нарушение функции печени было одинаковым в группах розувастатина и плацебо (2,4% против 2,1%).
- ▶ По мнению Vjornsson E et al., аторвастатин значительно чаще ассоциируется с повреждением печени, чем симвастатин.

**Dujovne CA** et al. Am J Med. **1991**;91(1B):25S–30S.

**Armitage J** et al. BMC Clin Pharmacol. **2009**;9:1–10.

**Newman C** et al. Am J Cardiol. **2006**;97:61–67. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.108.

**Ridker PM** et al. N Engl J Med. **2008**;359:2195–2207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646

# Выводы

- ▶ **Статины могут вызывать бессимптомное дозозависимое повышение трансаминаз >3 верхних границ нормы примерно в 1% случаев, что однако не указывает на повреждение печени.**
- ▶ **Клинически выраженная статин-индуцированная гепатотоксичность встречается крайне редко — ≈0.001% среди всех побочных эффектов.**
- ▶ **Эксперты не рекомендуют рутинное мониторирование АЛТ/АСТ при терапии статинами.**
- ▶ **В настоящее время невозможно предсказать, у каких пациентов может развиваться гепатотоксичность, поэтому необходимо быть внимательными по отношению к симптомам этого осложнения, особенно у пациентов с уже имеющимися заболеваниями печени.**

**Newman CB, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019 Feb;39(2):e38 e81. doi: 10.1161/ATV.0000000000000073.**

**Дядык А.И. и др. Архивъ внутренней медицины. 2018;8 (4) :266 276. doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276**

# Геморрагический инсульт (1)

- ▶ В некоторых исследованиях отмечается ассоциация низких значений холестерина (ХС) с повышенным риском развития геморрагических инсультов.
- ▶ Например, результаты исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), в котором участвовало более 300 тыс человек, показали, что риск смерти, связанной с внутримозговым кровоизлиянием, был самым высоким среди пациентов с самым низким уровнем общего холестерина ( $< 160$  мг / дл [ $< 4,14$  ммоль/л]), тогда как риск смерти от ишемического инсульта увеличивается с повышением уровня холестерина.
- ▶ В мета-анализе 23 исследований, включившем 1,4 млн пациентов с 7 960 случаями геморрагических инсультов, показано, что риск их развития снижался на 10% при увеличении ХС ЛПНП на 1 ммоль/л.
- ▶ Результаты РКИ о риске развития геморрагических инсультов при проведении статиновой терапии неоднозначны.

**Iso H et al.**, N Engl J Med. 1989;320:904–910. doi:10.1056/NEJM198904063201405  
**Дядык А.И.** и др. Архивъ внутренней медицины. **2018**;8 (4) :266-276.  
doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276

# Геморрагический инсульт (2)

- ▶ В одних исследованиях не отмечено увеличения частоты геморрагических инсультов при снижении ХС ЛПНП до 1,8 ммоль/л и ниже.
- ▶ В дополнительном анализе исследования SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) было показано увеличение частоты геморрагических инсультов у пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг по сравнению с группой плацебо.
- ▶ Исследование, выполненное O'Donnell M et al., показало, что высокий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности связан с более низким риском ишемического инсульта но с более высоким риском геморрагического инсульта.
- ▶ В исследовании HPS (Heart Protection Study) показано **увеличение** частоты геморрагических инсультов у **больных с цереброваскулярными атеросклеротическими заболеваниями**, получавшими симвастатин 40 мг/сутки

**O'Donnell M.** et al., Lancet. 2010;376:112–123. doi:10.1016/S0140-6736(10)60834-3

**Дядык А.И.** и др. Архивъ внутренней медицины. **2018**;8 (4) :266 276.

doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276

**Collins R et al.**, Lancet. **2004**;363:757–767. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15690-0

# Выводы

- ▶ **Механизмы, посредством которых статины могут повышать частоту геморрагических инсультов, недостаточно изучены.**
- ▶ **Статинам присущи плеiotропные эффекты, в том числе антитромботическое и фибринолитическое действие, в связи с чем они могут повышать активность других фибринолитических агентов.**
- ▶ **Статины снижают частоту ишемических инсультов и других атеросклеротических церебральных заболеваний, но повышают риск развития геморрагических инсультов у пациентов, перенесших ишемические инсульты.**
- ▶ **Абсолютный риск развития геморрагического инсульта очень мал, и польза от снижения общего инсульта и других сосудистых событий обычно перевешивает этот риск.**

# Другие неврологические осложнения

- ▶ На сегодняшний день доказательств того, что статины увеличивают риск заболеваний центральной нервной системы, за исключением, возможно, геморрагического инсульта нет. Имеются отдельные исследования, в которых говорится о развитии нарушений сна, забывчивости, снижении внимания, **однако данные крупных РКИ не подтвердили эту информацию.**
- ▶ Некоторые обсервационные исследования предполагают возможную ассоциацию между применением статинов и диагностированной периферической невропатией, результаты таких исследований противоречивы, и в **РКИ нет подтверждения причинно-следственной связи между лечением статинами и периферической невропатией.**



# Протеинурия и нарушение функции почек

- ▶ Розувастатин в дозе 40 мг может вызывать протеинурию и микрогематурию.
- ▶ Эти эффекты носят временной характер, не связанные с нарушением функции почек.
- ▶ Потенциальным механизмом развития протеинурии может быть статин-индуцированное снижение рецептор-опосредованного эндоцитоза, процесса, с помощью которого клетки проксимальных канальцев поглощают альбумин, но это не объясняет гематурию.
- ▶ В исследовании Shepherd J et al., в состав которого вошли 9600 человек, в том числе с хронической почечной недостаточностью (3100) и получавших аторвастатин, не отмечено, что интенсивная гиполипидемическая терапия аторвастатином влияет на протеинурию.
- ▶ Все статины, включая розувастатин, не ухудшают функцию почек и не вызывают острое повреждение почек у лиц без рабдомиолиза.

**Tavazzi L** et al., Lancet. **2008**;372:1231–1239. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61240-4

**Sidaway JE** et al. J Am Soc Nephrol. **2004**;15:2258–2265. doi:10.1097/01.ASN.0000138236.82706.EE

**Shepherd J** et al. J Am Coll Cardiol. **2008**;51:1448–1454. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.072

# Прочие побочные эффекты

## **Катаракта**

Большинство исследований указывают что статины не увеличивают риск развития катаракты.

## **Тендинит и разрыв сухожилий**

На сегодняшний день ни в одном крупном РКИ не доказано того, что статины могут увеличивать риск развития тендинита или разрыва сухожилий.

## **Онкологические заболевания**

Обладают ли статины канцерогенным или канцеропротективным эффектом, вопрос остается открытым. В то время как рост опухолевых клеток *in vitro*, как правило, подавляется в присутствии липофильных статинов, клинические данные об их противоопухолевом действии противоречивы. Существует необходимость в проведении более крупных проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с длительным периодом наблюдения.

# Отношение польза/риск статинотерапии у 10 000 пациентов на протяжении 5 лет, при снижении ХС-ЛПНП на 2 ммоль/л

<b>Польза</b>	<b>Соотношение количества положительных эффектов к количеству возможных нежелательных явлений</b>
Тяжелые сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт, коронарная реваскуляризация, <b>первичная профилактика</b> )	500
Тяжелые сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт, коронарная реваскуляризация, <b>вторичная профилактика</b> )	1000
<b>Риск</b>	
Новые случаи сахарного диабета	100
Геморрагический инсульт	10
Тяжелое поражение печени	<1

# Заключение

- ▶ Более 30 лет клинических исследований показали, что статины обладают серьезными, но не часто развивающимися побочными эффектами.
- ▶ Статин-индуцированная гепатотоксичность является крайне редким осложнением и развивается у  $\approx 0,001\%$  пациентов.
- ▶ В клинических испытаниях продолжительностью до 5 лет продемонстрировано, что статины незначительно повышают риск развития новых случаев СД. Этот эффект является дозозависимым и риск повышается прямо пропорционально длительности приема статинов.
- ▶ В общей популяции риск развития новых случаев СД, вызванного статинами, составляет  $\approx 0,2\%$  в год, и выше у людей с метаболическим синдромом и др. традиционными факторами риска СД.
- ▶ Статины могут увеличивать риск геморрагического инсульта у лиц с предшествующими цереброваскулярными заболеваниями.
- ▶ Все побочные эффекты статинов, за исключением геморрагического инсульта, СД и аутоиммунного некротического миозита являются обратимыми. В случае их возникновения достаточно прекратить прием препарата.

**СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ!!!**

