Соотношение эффективности и безопасности применения статинов с целью первичной и вторичной профилактики: мифы и реальность

С.Р.Гиляревский✉[1], М.В.Голшмид[1], И.М.Кузьмина[2]
[1]ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;
[2]ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы. 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

В статье рассматриваются разные аспекты переносимости статинов. Особое внимание уделяется наиболее клинически значимым и частым побочным эффектам применения статинов. В частности, подробно обсуждаются проблемы токсического влияния статинов на мышцы и подходы к определению оптимальной тактики лечения больных, у которых развились симптомы поражения мышц, связанные с применением статинов. Приводятся данные о безопасности использования современных статинов, в первую очередь розувастатина.
Ключевые слова: профилактика, станины, мифы, розувастатин.

✉sgilarevsky@rambler.ru

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Соотношение эффективности и безопасности применения статинов с целью первичной и вторичной профилактики: мифы и реальность. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 96–102.

The correlation of the efficacy and safety of statins with the aim of primary and secondary prevention: myths and reality

S.R.Gilyarevsky✉[1], M.V.Golshmid[1], I.M.Kuzmina[2]
[1]Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 123995, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;
[2]N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Department of Health of Moscow. 129090, Russian Federation, Moscow, B. Sukharevskaia pl., d. 3

This article deals with the different aspects of statins acceptability. Special attention is paid to the most clinically significant and frequent side-effects of the statins application. In particular, we discuss in detail the problem of toxic effect of statins on muscles and the approaches of the optimum tactics of treatment in patients with the symptoms of muscles damage associated with the use of statins. We show the information concerning the safety use of modern statins, especially rosuvastatin.
Key words: prevention, statins, myths, rosuvastatin.

✉sgilarevsky@rambler.ru

For citation: Giliarevskii S.R., Golshmid M.V., Kuz'mina I.M. The correlation of the efficacy and safety of statins with the aim of primary and secondary prevention: myths and reality. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 96–102.

Десять мифов о применении статинов

Использование статинов считается одним из главных подходов к профилактике и терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и обычно безвредно и хорошо переносится [1]. Безопасность применения статинов становится предметом пристального внимания с 2001 г. после отзыва с рынка церивастатина. Такое внимание связано с тем, что использование церивастатина привело к 100 смертельным исходам, обусловленным развитием рабдомиолиза; причем наибольшее количество случаев токсического влияния препарата на мышцы отмечалось при сочетанном использовании с фибратом гемфиброзилом [2].

Наряду с научными данными о побочных эффектах (ПЭ) применения статинов появляется много мифов или слишком категоричных суждений, которые становятся причиной необоснованных опасений по поводу безопасности использования препаратов, относящихся к такому классу и, соответственно, отказов от применения эффективной гиполипидемической терапии с целью первичной или вторичной профилактики осложнений ССЗ у широкого круга лиц. Далее мы попытаемся, с одной стороны, развеять не имеющие реальной научной основы опасения по поводу безопасности или эффективности использования статинов, а с другой – привлечь внимание врачей к тем ПЭ, которые имеют клиническое значение.

Миф 1. Токсическое влияние статинов на мышцы развивается редко, но обычно приводит к тяжелым последствиям

В ходе выполнения рандомизированных клинических исследований (РКИ) частота развития ПЭ, включая жалобы на боли в мышцах, была сходной в группах приема статина и группах плацебо [1, 3–5]; причем результаты сравнения с частотой развития ПЭ при использовании других средств, часто применяемых для профилактики осложнений ССЗ, в частности, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [6] или β-адреноблокаторов [7], свидетельствовали в пользу статинов. Однако применение статинов вызывает редкий ПЭ, который обозначают термином «миозит», определяя его как развитие симптомов поражения мышц в сочетании с существенным повышением концентрации креатинкиназы в крови.

Креатинкиназа представляет собой фермент, который выделяется из поврежденных миоцитов, и повышение его концентрации в крови более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) отмечается с частотой от 1 на 1 тыс. до 1 на 10 тыс. человек в год [8], в зависимости от применяемого статина, его дозы и наличия или отсутствия других факторов риска (ФР).

Что касается тактики терапии, то, по сообщению H.Zhang и соавт. [12], 90% лиц, которые сообщили о развитии симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов, при использовании определенного статина могли переносить прием другого статина и продолжать терапию в течение более 12 мес. Такие данные позволяют предположить, что симптомы, которые связывали с использованием статина, могли быть обусловлены другими причинами, а также, что нельзя распространять данные о непереносимости определенного статина на другие препараты, относящиеся к этому классу. Сходные результаты были получены W.Mampuya и соавт. [23].

Так, в проведенном РКИ JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) количество случаев миопатий (0,1% vs 0,1%; p=0,82) или мышечной слабости и боли в мышцах (16,0%

vs 15,4%; p=0,34) в группе розувастатина не отличалось от таковых в группе плацебо [4].

Миф 2. Прием статинов оказывает отрицательное влияние на печень, что требует тщательного наблюдения за уровнем печеночных трансаминаз в ходе терапии

Использование любых статинов может сопровождаться бессимптомным повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотансферазы в крови в 3 раза и более по сравнению с ВГН; частота такого увеличения при применении начальных и средних доз не превышает 1% [33]. Этот показатель повышается до 2–3% при использовании любого статина в дозе 80 мг/сут [33]. Результаты анализа данных о 180 тыс. больных, которые были включены в 21 крупное клиническое испытание статинов длительностью в среднем около 3 лет, свидетельствовали о том, что частота увеличения биохимических показателей функции печени (БПФП) в 3 раза и более по сравнению с ВГН по данным однократного анализа достигала 300 случаев на 100 тыс. человеко-лет, а при учете результатов двух последовательных анализов снижалась до 100 случаев на 100 тыс. человеко-лет (частота повышения уровня БПФП в 3 раза и более по сравнению с ВГН в группах плацебо составляла 200 и 40 случаев на 100 тыс. человеко-лет соответственно) [8]. Обычно такое увеличение бывает преходящим и исчезает самостоятельно даже в тех случаях, когда применение статинов продолжается без уменьшения дозы. Хотя существует зависимость между увеличением БПФП и дозой препарата, результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что повышение данных показателей не связано со степенью снижения уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) за счет применения статина [34]. Данные, полученные при оценке результатов использования статинов у 23 тыс. пациентов, наблюдавшихся в условиях реальной клинической практики в организациях по поддержанию здоровья [34, 35], показали, что только в 17 из 62 случаев значительного увеличения уровня АЛТ его связывали с применением статина, а в 13 из них объясняли повышение возможными взаимодействиями лекарственных средств. В оставшихся 4 случаях у 3 больных имелись заболевания сердца, сахарный диабет (СД) или их сочетание. Наконец, в 1 из 17 случаев увеличение уровня АЛТ отмечено у женщины 71 года при применении аторвастатина в самой высокой продаваемой дозе (по 80 мг/сут). Такие данные свидетельствуют о том, что выраженное и стойкое увеличение уровня печеночных ферментов в крови возникает редко и может быть обусловлено взаимодействиями лекарственных средств, а также наличием сопутствующих заболеваний или использованием самой высокой дозы статина.

Особенно важно отметить, что экспертная группа гепатологов, которая оценивала это побочное действие, не смогла установить связь между изменениями БПФП и случаями развития полностью подтвержденной печеночной недостаточности. При этом был сделан вывод о том, что изолированное повышение уровня аминотрансфераз не связано с острым или хроническим повреждением печени [33].

Следует напомнить, что в ходе выполнения крупного РКИ JUPITER [4] применение розувастатита по 20 мг/сут не приводило к статистически значимому увеличению частоты повышения БПФП по сравнению с приемом плацебо. Результаты анализа уровня АЛТ в крови, который выполняли с целью оценки безопасности терапии, свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группами по частоте повышения концентрации этого фермента более чем в 3 раза по сравнению с ВГН: частота развития АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с ВГН в группе приема розувастатина и группе приема плацебо составляла 0,3 и 0,2% (p=0,34).

Миф 3. Применение статинов противопоказано у лиц с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка

Результаты двух крупных РКИ CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) [36] и GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insuffi cienza cardiaca) [37], в которые были включены лица с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса левого желудочка, в целом свидетельствовали о том, что у пациентов с ХСН разной этиологии применение розувастатина по 10 мг/сут по сравнению с плацебо не влияет на частоту развития неблагоприятных клинических исходов, но хорошо переносится. Однако следует отметить, что, несмотря на отсутствие влияния приема статина на смертность от осложнений ССЗ или частоту развития инфаркта миокарда или инсульта, в ходе выполнения таких РКИ были получены клинически значимые положительные эффекты. Так, результаты исследования CORONA свидетельствовали о том, что использование розувастатина по сравнению с плацебо позволяло снизить частоту госпитализаций по поводу осложнений ССЗ. Полученные данные не позволяют считать однозначно обоснованным отказ от применения статинов у лиц с ХСН. По-видимому, учитывая определенные положительные эффекты статинов у таких больных, решение об их использовании у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка и клинически значимой ХСН должно приниматься в каждом конкретном случае в зависимости от риска развития осложнений, связанных с атеросклерозом, а также предполагаемой продолжительности жизни больного.

Кроме того, следует отметить, что результаты метаанализа неопубликованных данных, полученных в ходе выполнения крупных 17 РКИ, включавших в целом 132 538 участников [38], позволяют предположить, что прием статинов с целью первичной или вторичной профилактики приводит к умеренному снижению риска развития госпитализаций, связанных с несмертельным утяжелением СН независимо от наличия в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда (относительный риск – ОР 0,9; 95% доверительный интервал – ДИ 0,84–0,97).

В пользу неоднозначного отношения к использованию статинов свидетельствуют и результаты вторичного анализа данных о пациентах, включенных в исследование CORONA [39]. В ходе выполнения такого анализа оценивали частоту всех госпитализаций в период выполнения исследования. Результаты подобного анализа свидетельствовали о снижении на 18% частоты всех госпитализаций по поводу утяжеления СН при применении 10 мг розувастатина по сравнению с плацебо (стандартизованный ОР 0,82; 95% ДИ 0,72–0,92); p=0,001. Таким образом, в ходе выполнения анализа с учетом всех госпитализаций по поводу утяжеления СН были получены данные о снижении их частоты на 15–20% за счет приема розувастатина, что соответствует предупреждению 76 госпитализаций по такой причине на 1 тыс. леченых пациентов при продолжительности наблюдения, медиана которого достигала 33 мес. Такие данные особенно важны с учетом важности уменьшения потребности в госпитализациях по поводу утяжеления СН [40].

Миф 4. Прием статинов приводит к ухудшению функции почек

Результаты недавно выполненного крупного обсервационного исследования, включавшего 5569 пациентов с СД, которые начинали принимать аторвастатин (n=3601) или розувастатин (n=3601), свидетельствовали об отсутствии статистически значимого влияния приема статинов на почки. Медиана продолжительности наблюдения за больными, принимавшими аторвастатин и розувастатин, достигала 238 и 210 дней соответственно. Исходная (до начала приема статинов) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в группе аторвастатина и группе розу-

вастатина составляла 72,3±25,9 и 73,7±27,3 мл/мин на 1,73 м² поверхности тела соответственно. В обеих группах отсутствовало статистически значимое изменение СКФ: в группе аторвастатина СКФ изменялась на +0,1 мл/мин на 1,73 м² поверхности тела (95% ДИ -0,4–0,7; p=0,62), а розувастатина – на -0,1 мл/мин на 1,73 м² поверхности тела (95% ДИ -0,8–0,6); p=0,77. Таким образом, результаты обсервационного исследования свидетельствуют об отсутствии статистически значимых изменений функции почек при использовании как аторвастатина, так и розувастатина.

Миф 5. Прием статинов приводит к ухудшению когнитивных функций и способствует развитию деменции

Вопрос о связи между использованием статинов и риском развития когнитивных расстройств, по-видимому, следует разделить на две части:

1) между применением статинов как таковым;

2) между достижением очень низкой концентрации ХС ЛПНП в крови и риском развития когнитивных расстройств.

Для ответа на первый вопрос следует обратиться к результатам метаанализа рандомизированных и обсервационных исследований [41]. В анализ качественных показателей и количественных данных были включены 16 и 11 исследований соответственно. В ходе выполнения непродолжительных исследований не было обнаружено устойчивого влияния приема статинов на показатели когнитивных функций.

В ходе осуществления таких исследований наиболее часто применялся тест замены цифровых символов (тест, обоснованность которого для оценки когнитивных функций была установлена). Результаты оценки с помощью такого теста свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группой приема статина и группой плацебо. В ходе выполнения длительных исследований, в целом включавших 23 443 больных, которые в среднем принимали исследуемый препарат от 3 до 24,9 года, результаты 3 исследований свидетельствовали об отсутствии связи между приемом статинов и деменцией, а результаты 5 – указывали на благоприятное влияние использования статинов на риск развития деменции. Суммарный эффект применения статинов в ходе выполнения длительных исследований проявлялся в снижении на 29% риска развития деменции по сравнению с контролем (ОР 0,71; 95% ДИ 0,61–0,82). Таким образом, полученные результаты метаанализа позволяют предположить, что у лиц, не имеющих до начала приема статинов когнитивных расстройств, небольшая длительность терапии статинами не влияет на когнитивные функции, а при длительном использовании статины могут предотвращать развитие деменции [41].

Миф 6. Статины нельзя применять у пациентов с СД или высоким риском его развития

Авторами 6 крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [4–9] были представлены противоречивые данные о частоте развития СД на фоне приема статинов. В исследование JUPITER [4] были включены 17 802 больных, у которых не был установлен диагноз СД и отсутствовал такой его биохимический критерий, как повышение уровня глюкозы в крови натощак. Пациентов распределяли в группы приема розувастатина или плацебо, а медиана продолжительности наблюдения достигала 1,9 года. В ходе выполнения исследования в группе применения статина по сравнению с группой плацебо у статистически значимо большего числа пациентов развился СД. Напротив, результаты исследования WOSCOPS (West Of Scotland COronary Prevention Study) [5] позволяли предположить, что использование правастатина может сопровождаться снижением частоты развития СД. Такие данные в целом стали основанием для сомнений в безопасности длительного применения статинов [44], а также поводом для систематической оценки возможного влияния терапии статинами на частоту развития новых случаев СД [45]. Для ответа на вопрос о том, приводит ли использование высокой и средней дозы статина к увеличению риска развития СД, был выполнен метаанализ опубликованных и неопубликованных данных, полученных в ходе выполнения РКИ [46]. В метаанализ были включены 13 клинических исследований, в которых содержались данные о 91 140 участниках, не имевших СД при включении в исследования; из них у 4278 больных СД развился в ходе выполнения исследования. Средняя продолжительность наблюдения (средняя взвешенная) достигала около 4 лет. В 2 из 13 исследований (JUPITER и PROSPER – Prospective Study of Pravastatin in the. Elderly at Risk) отмечалась статистически значимая связь между применением статина и частотой развития СД. По данным обобщенного анализа, в группах использования статинов отмечалось на 174 случая развития СД больше, чем в группах приема плацебо или использования стандартной терапии. В целом увеличение на 174 числа больных, у которых развился СД, может быть выражено в абсолютных единицах как 1 дополнительный случай развития СД на 255 (95% ДИ 150–852) случаев применения статинов в течение 4 лет (12,23 и 11,25 случая на 1 тыс. человеко-лет при использовании статина и в его отсутствие соответственно). Таким образом, на основании полученных результатов авторы метаанализа сделали вывод о том, что применение статинов сопровождается слабовыраженным увеличением риска развития СД, но такой риск представляется небольшим как в абсолютном выражении, так и по сравнению с уменьшением риска развития осложнений ИБС. Полученные в ходе метаанализа данные не должны повлиять на тактику использования статинов у лиц, имеющих умеренный или высокий риск развития осложнений ССЗ, а также пациентов с такими заболеваниями.

Следует отметить, что в целом мнение об отсутствии изменений в тактике применения с учетом данных о том, что их использование приводит к небольшому увеличению риска развития СД, не изменилось до настоящего времени.

Тем не менее следует отметить результаты недавно выполненного обсервационного исследования, которые позволяют предположить, что при длительной терапии статинами риск развития СД может увеличиваться в большей степени, чем в ходе выполнения относительно непродолжительных крупных РКИ [47]. В целом первоначально в исследование были включены 25 970 лиц, застрахованных в одной из страховых компаний; из них 3982 участника принимали статины и 21 988 больных статины не использовали. В группу приема статина и группу контроля входил 3351 участник; причем каждому пациенту группы статина был подобран больной контрольной группы со сходными характеристиками. Участники исследования были обследованы в 2003 и 2013 г. Результаты анализа, выполненного с учетом предпочтительного назначения статинов, свидетельствовали об увеличении риска развития СД (отношение шансов – ОШ 1,87; 95% ДИ 1,67–2,01) и СД с осложнениями (ОШ 2,50; 95% ДИ 1,88–3,32), а также риска развития избыточной массы тела или ожирения (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,04–1,25). Причем использование интенсивных режимов приема статинов сопровождалось увеличением риска развития СД, СД с осложнениями и избыточной массы тела или ожирения (ОШ для развития исходов достигало 2,55; 3,68 и 1,58 соответственно).

Миф 7. Статины менее эффективны у женщин по сравнению с мужчинами

Результаты метаанализа индивидуальных данных о 174 149 участниках (27% женщин) 27 РКИ статинов свидетельствовали о том, что у мужчин и женщин с одинаковым риском развития осложнений ССЗ прием статинов имеет

сходную эффективность для профилактики развития тяжелых осложнений таких заболеваний: при снижении концентрации ХС ЛПНП на каждые 1 ммоль/л уменьшение риска развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний было сходным у женщин (ОР 0,84; 99% ДИ 0,78–0,91) и мужчин (ОР 0,78; 99% ДИ 0,755–0,81); стандартизованное значение p=0,33 для гетерогенности по полу [48].

Миф 8. Прием статинов приводит к существенному увеличению риска развития внутримозгового кровоизлияния

Предположение об увеличении риска развития внутримозгового кровоизлияния (ВМК) за счет использования статинов было основано на результатах одного крупного РКИ SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) [49], включавшего пациентов с сосудисто-мозговым заболеванием (СМЗ), в ходе выполнения которого на фоне применения высокой дозы аторвастатина 80 мг/сут по сравнению с плацебо отмечалось увеличение риска развития геморрагического инсульта (ОР 1,66; 95% ДИ 1,08–2,25). Такие данные о повышении риска развития геморрагического инсульта, которые основывались на результатах ретроспективного анализа, стали причиной некоторой неопределенности мнения о соотношении преимуществ и риска при использовании статинов у лиц с СМЗ в анамнезе.

Наличие связи между приемом статинов и развитием ВМК можно объяснить несколькими механизмами. Статины оказывают по крайней мере слабовыраженное антитромботическое действие за счет подавления агрегации тромбоцитов, усиления фибринолиза и уменьшения образования тромбов. Кроме того, ХС может играть важную роль в сохранении целостности сосудов головного мозга. Считается, что ВМК развиваются вследствие небольшого нарушения целостности стенки перфорантных артерий, которые перпендикулярно отходят от крупных мозговых артерий; внутрипаренхиматозные кровотечения могут развиваться в тех случаях, когда свертывающая система не способна компенсировать последствия таких нарушений целостности сосудов [50].

С учетом актуальности проблемы были выполнены систематический обзор и метаанализ всех доступных данных, как опубликованных, так и неопубликованных, для оценки связи между приемом статинов и развитием ВМК [51]. Поскольку использование статинов широко распространено в общей популяции, авторы включили в анализ данные, полученные в ходе выполнения как РКИ, так и обсервационных исследований для того, чтобы оценить соответствующие эффекты приема статинов в различных ситуациях и при использовании разных режимов их дозирования.

Для анализа отбирали РКИ и обсервационные исследования (независимо от того, на каком языке были опубликованы отчеты об их результатах, а также от типа публикации и числа участников исследований), в которых были представлены данные о частоте развития ВМК и особенностях применения статинов. В большинстве исследований ВМК определяли как внутрипаренхиматозное кровоизлияние в мозг, которое подтверждалось методами нейровизуализации или результатами аутопсии. Однако в анализ были включены также исследования, в которых ВМК диагностировалось на основании кодов Международной классификации болезней (ранее были получены данные о том, что использование указанных критериев позволяет достаточно точно оценить развитие такого исхода.

В целом в ходе выполнения РКИ общий объем наблюдения достигал 526 518 человеко-лет при медиане продолжительности наблюдения 3,9 года (МКД от 2,8 до 5,0 года). Медиана снижения уровня ХС ЛПНП достигала 1,03 ммоль/л (МКД от 0,93 до 1,36 ммоль/л). Было примерно одинаковое число РКИ статинов с целью первичной и вторичной профилактики (48 и 52% РКИ соответ-

ственно). Суммарный ОР развития внутричерепного кровоизлияния (ВЧК), по данным анализа с помощью модели случайных эффектов, достигал 1,10 (95% ДИ 0,86–1,41). Соответствующее увеличение абсолютного риска развития ВЧК достигало 0,027% (95% ДИ -0,042–0,096). Результаты анализа свидетельствовали о снижении риска развития любого инсульта (ОР 0,85; 95% ДИ 0,78–0,93) и ишемического инсульта (ОР 0,83; 95% ДИ 0,75–0,92).

В анализ были также включены 19 обсервационных исследований, в том числе 12 – когортных, 6 – «случай–контроль» и 1 – «случай–самоконтроль». Общее число участников в таких исследованиях достигало 117 948. В целом общий объем наблюдения составлял 219 459 человеко-лет (медиана продолжительности наблюдения 3,0 года; МКД от 1,4 до 4,1 года). В целом обобщенный ОР развития ВЧК для когортных исследований достигало 0,94 (95% ДИ 0,81–1,10), а для исследований «случай–контроль» – 0,60 (95% ДИ 0,41–0,88). Результаты анализа исследований «случай–контроль» позволяют предположить существенную гетерогенность данных, полученных в ходе их выполнения. Не отмечено убедительных свидетельств наличия систематической ошибки, связанной с преимущественным опубликованием положительных результатов обсервационных исследований (p=0,67 для когортных исследований и p=0,06 для исследований «случай–контроль»). Не зафиксировано статистически значимой связи между приемом статинов и риском развития повторного ВМК у лиц с ранее перенесенным лобарным кровоизлиянием (нестандартизованный ОР 0,80; 95% ДИ 0,2–2,5; стандартизованный ОР 0,7; 95% ДИ 0,2–3,4), несмотря на широкие 95% ДИ.

Таким образом, результаты систематического обзора и метаанализа свидетельствовали об отсутствии связи между приемом статинов и риском развития ВМК. Если же риск развития ВМК при использовании статинов имеется, то, вероятно, он невелик, а преимущества применения статинов имеют большее значение за счет положительного влияния на риск развития других осложнений ССЗ.

Миф 9. Прием статинов с целью первичной профилактики не приводит к снижению смертности

В течение ряда лет противники широкого использования статинов с целью первичной профилактики приводили аргумент, который состоял в отсутствии доказательств влияния применения статинов на смертность у лиц без диагностированных ССЗ. Впервые сомнения в обоснованности такого мнения появились после опубликования результатов исследования JUPITER, в ходе выполнения которого впервые были получены данные о снижении общей смертности. В группе розувастатина по сравнению с группой плацебо отмечалось статистически значимое уменьшение общей смертности (частота летальных исходов от любой причины в группе розувастатина и группе плацебо достигала 1,00 и 1,25 на 100 человеко-лет соответственно; ОР 0,80; 95% ДИ 0,67–0,97); p=0,02. Результаты анализа общей смертности, выполненного с включением только данных о случаях, для которых была точно известна дата смерти, свидетельствовали о сходном снижении риска (ОР 0,81; 95% ДИ 0,67–0,98); p=0,03.

Для более убедительного опровержения мнения об отсутствии влияния приема статинов с целью первичной профилактики был выполнен метаанализ РКИ, посвященный оценке эффективности применения статинов у лиц без ССЗ, но с ФР их развития [52]. В ходе выполнения метаанализа РКИ использования статинов для первичной профилактики проверяли гипотезу о том, что прием статинов приводит к снижению общей смертности и частоты развития тяжелых осложнений у лиц без диагностированного ССЗ, но при наличии ФР их развития. Кроме того, оценивали различия по такой эффективности в зависимости от пола, возраста и наличия СД.

В анализ были включены данные о 70 388 участниках 10 РКИ (34% женщин, 23% больных СД). Средняя продолжительность наблюдения достигала 4,1 года. Применение статинов приводило к статистически значимому снижению общей смертности на 12% (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,81–0,96), а также частоты развития тяжелых осложнений ишемической болезни сердца – ИБС (смерть от ИБС или несмертельный инфаркт миокарда) на 30% (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,61–0,81) и частоты развития тяжелых осложнений СМЗ (смертельный или несмертельный инсульт) на 19% (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,71–0,93). Увеличения риска развития рака не отмечалось. Не зафиксировано гетерогенности эффекта применения статинов в подгруппах участников с определенными клиническими характеристиками.

Таким образом, на основании анализа имевшейся доказательной информации было подтверждено мнение о том, что у лиц без диагностированного ССЗ, но при наличии ФР развития ССЗ использование статинов сопровождается статистически значимым улучшением выживаемости и существенным уменьшением риска развития тяжелых осложнений ССЗ.

Миф 10. Если больной принимает статин, то он уже никогда не сможет отменить его, поскольку это приведет к «синдрому рикошета»

Это распространенное мнение об опасности перерыва в приеме статинов. Несмотря на известные положительные эффекты статинов, многие пациенты со стабильным течением ССЗ резко прекращают терапию [53]. Кроме того, почти во всех клинических испытаниях, в которых оценивалось действие статинов, требовалось применение вводного периода с использованием диетотерапии продолжительностью 4–6 нед. В течение этого периода участники, принимавшие статины, вынуждены прекращать терапию.

C.Heeschen и соавт. [54] сообщили почти о трехкратном увеличении риска смерти или развития несмертельного инфаркта миокарда при отмене статинов после госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (ОКС). Повторный анализ с учетом данных об уровне тропонина Т, выполненный этими же авторами, свидетельствовал лишь о наличии тенденции к увеличению частоты неблагоприятных исходов после резкой отмены статинов [55]. Недавно были опубликованы результаты исследования GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), включавшего данные о 19 537 больных, госпитализированных по поводу ОКС [56]. Из 4056 (21%) пациентов, которые использовали статины к моменту госпитализации, 428 (11%) резко прекратили прием препаратов. У пациентов, которые использовали статины до госпитализации и продолжили терапию во время пребывания в стационаре, риск смерти оказался статистически значимо ниже, чем у лиц, которые никогда не принимали статины. Напротив, риск смерти у больных, которые прекратили прием статинов в момент госпитализации, был таким же или несколько выше, чем у лиц, никогда не использовавших статины. Хотя состояние сосудов у пациентов при стабильном и нестабильном течении ИБС существенно различается, абсолютное число лиц со стабильным течением ИБС настолько велико, что делает необходимым получение ответа на вопрос о последствиях внезапного прекращения терапии статинами в такой клинической ситуации.

Ответ на данный вопрос был по крайней мере отчасти получен в ходе выполнения исследования вторичного анализа данных об участниках исследования TNT (Treating to New Target) [57]. Цель анализа состояла в оценке риска, связанного с прекращением терапии статинами у пациентов со стабильном течением ИБС, которые до включения в фазу отмывания продолжительностью 6 нед принимали статины. Коротко напомним, что цель исследования TNT заключалась в проверке гипотезы о том, что снижение концентрации ХС ЛПНП в крови до 1,9 ммоль/л будет сопровождаться дополнительным уменьшением риска развития ССЗ. Это международное

многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование; планируемая продолжительность наблюдения – 5 лет. Из обследованных 18 468 больных (мужчины и женщины в возрасте от 35 до 75 лет) с клиническими проявлениями ИБС в исследование были включены 16 619. Сначала всем им отменяли любую ранее применявшуюся гиполипидемическую терапию (период отмывания; продолжительность 6 нед) и рекомендовали диетотерапию. Затем 15 432 пациента с уровнем ХС ЛПНП 3,4–6,6 ммоль/л и триглицеридов 6,8 ммоль/л и менее начинали принимать аторвастатин (по 10 мг 1 раз в сутки в течение 8 нед; вводный период) и получали консультации по рациональному питанию. Больным, у которых на протяжении вводного периода 2 раза определялся уровень ХС ЛПНП<3,4 ммоль/л, рандомизированно предписывался длительный прием аторвастатина в низкой или высокой дозе (по 10 или 80 мг/сут). До начала фазы отмывания 9395 (57%) пациентов принимали статины. С помощью метода Каплана–Мейера проводили анализ частоты развития неблагоприятных клинических исходов (остановка кровообращения с успешной реанимацией, несмертельный инфаркт миокарда, смертность от ИБС, смертельный или несмертельный инсульт) в течение 30 сут.

Результаты вторичного анализа были следующими. Средняя концентрация ХС ЛПНП в крови в начале фазы отмывания составила 2,7±0,8 ммоль/л, а к моменту начала периода открытого применения аторвастатина достигала 4,0±1,0 ммоль/л. В течение 6-недельной фазы отмывания отмечено развитие 24 неблагоприятных клинических исходов, а в период последующего 8-недельного открытого использования аторвастатина – 31 клинический исход. Рассчитанная с помощью метода Каплана–Мейера частота развития неблагоприятных клинических исходов в течение 30 сут составляла для фазы отмывания и открытого периода применения аторвастатина 0,20 и 0,26% соответственно. Таким образом, в течение этих двух периодов отмечалась сходная частота развития осложнений ИБС. Таким образом, кратковременная отмена статинов у лиц со стабильным течением ИБС не приводит к повышению риска развития ОКС.

Заключение

На наш взгляд, представленные данные о мнимых и реальных, т.е. клинически значимых, ПЭ применения статинов могут быть полезными для практикующего врача касательно улучшения качества гиполипидемической терапии и будут способствовать не только увеличению частоты назначения статинов, но и повышению степени соблюдения предписанного режима терапии. Комплаентность больных терапии обратно пропорциональна стоимости лечения [59], т.е. чем доступнее терапия, тем выше приверженность пациента лечению. В настоящее время на рынке существуют высококачественные генерические препараты, применяемые не только на рынке Российской Федерации, но и в Европе, а также США. Одним из таких препаратов является розувастатин компании «Тева» – Тевастор®, отвечающий высоким стандартам качества Надлежащей производственной практики (GMP – Good Manufacturing Practice) и Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA – Food and Drug Administration).

Литература/References

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32: 1769–818.
2. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis [letter]. N Engl J Med 2002; 346: 539–40.
3. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7–22.
4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008; 359: 2195–207.
5. Kashani A, Phillips CO, Foody JM et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. Circulation 2006; 114: 2788–97.
6. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000; 355: 253–9.
7. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
8. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol 2006; 97 (Suppl.): 52C–60C.
9. Bruckert E, Hayem G, Dejager S et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. Cardiovasc Drugs Ther 2005; 19: 403–14.
10. Buettner C, Rippberger MJ, Smith JK et al. Statin use and musculoskeletal pain among adults with and without arthritis. Am J Med 2012; 125: 176–82.
11. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding statin use in America and gaps in patient education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. J Clin Lipidol 2012; 6: 208–15.
12. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. Ann Int Med 2013; 158: 526–34.
13. El-Salem K, Ababeneh B, Rudnicki S et al. Prevalence and risk factors of muscle complications secondary to statins. Muscle Nerve 2011; 44: 877–81.
14. Chodick G, Shalev V, Gerber Y et al. Long-term persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel. Clin Ther 2008; 30: 2167–79.
15. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. JAMA 2002; 288: 462–7.
16. Chowdhury R, Khan H, Heydon E et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J 2013; 34: 2940–8.
17. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA et al. Anassessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. J Clin Lipidol 2014; 8: 558–71.
18. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. Am Heart J 2014; 168: 6–15.
19. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B et al. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. Eur J Prev Cardiol 2014; 21: 464–76.
20. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS et al. Effect of statins on skeletal muscle function. Circulation 2013; 127: 96–103.
21. Keech A, Collins S, MacMahon S et al. Three-year follow-up of the Oxford Cholesterol Study: assessment of the efficacy and safety of simvastatin in preparation for a large mortality study. Eur Heart J 1994; 15: 255–69.
22. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of simvastatin 40 mg daily on muscle and liver adverse effects in a 5-year randomized placebo-controlled trial in 20,536 high-risk people. BMC Clin Pharmacol 2009; 9: 6.
23. Mampuya WM, Frid D, Rocco M et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. Am Heart J 2013; 166: 597–603.
24. Downs JR, Clearfield M, Tyroler HA et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). Additional perspectives on tolerability of long-term treatment with lovastatin. Am J Cardiol 2001; 87: 1074–9.
25. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. Lancet 2007; 370: 1781–90.
26. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. Ann Intern Med 2009; 150: 858–68.
27. Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. Can J Cardiol 2013; 29: 1553–68.
28. Corsini A. The safety of HMG-CoA reductase inhibitors in special populations at high cardiovascular risk. Cardiovasc Drugs Ther 2003; 17: 265–85.
29. Armitage J, Baigent C, Collins R. Misrepresentation of statin safety evidence. Lancet 2014; 384: 1263–4.
30. Ahmad Z. Statin intolerance. Am J Cardiol 2014; 113: 1765–71.
31. Alfirevic A, Neely D, Armitage J et al. Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity. Clin Pharmacol Ther 2014; 96: 470–6.
32. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. N Engl J Med 2009; 361: 62–72.
33. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. Am J Cardiol 2006; 97 (Suppl.): 77C–81C.
34. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data – 2005. Am J Cardiol 2006; 97 (Suppl.): 6C–26C.

35. Charles EC, Olson KL, Sandhoff BG et al. Evaluation of cases of severe statin-related transaminitis within a large health maintenance organization. Am J Med 2005; 118: 618–24.
36. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. N Engl J Med 2007; 357: 2248–61.
37. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 1231–9.
38. Preiss D, Campbell RT, Murray HM et al. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. Eur Heart J 2015 Mar 23. [Epub ahead of print].
39. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC et al. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). J Am Coll Cardiol HF 2014; 2: 289–97.
40. Álvarez-García J, Ferrero-Gregori A, Puig T et al. A simple validated method for predicting the risk of hospitalization for worsening of heart failure in ambulatory patients: the Redin-SCORE. Eur J Heart Fail 2015 May 23. [Epub ahead of print].
41. Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS et al. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. Mayo Clin Proc 2013; 88: 1213–21.
42. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. N Engl J Med 2015; 372: 1489–99.
43. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2001; 103: 357–62.
44. Clinical Directions – The JUPITER trial: will you change your practice? http://www.nejm.org/clinical-directions/jupiter-statins-trial/(accessed Nov 26, 2008)
45. Yusuf S, Lonn E, Bosch J. Lipid lowering for primary prevention. Lancet 2009; 373: 1152–5.
46. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010; 375: 735–42.
47. Mansi I, Frei CR, Wang CP, Mortensen EM. Statins and New-Onset Diabetes Mellitus and Diabetic Complications: A Retrospective Cohort Study of US Healthy Adults. J Gen Intern Med 2015. [Epub ahead of print].
48. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. Lancet 2015; 385 (9976): 1397–405.
49. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd. et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006; 355: 549–59.
50. Rordorf G, McDonald C. Spontaneous intracerebral hemorrhage: pathogenesis, clinical features, and diagnosis. In: S.E.Kasner, J.L.Wilterdink, eds. UpToDate, Version 18.2. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2010.
51. Hackam DG, Woodward M, Newby LK et al. Statins and Intracerebral Hemorrhage. Collaborative Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation 2011; 124: 2233–42.
52. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009; 338: b2376.
53. Andrade SE, Walker AM, Gottlieb LK et al. Discontinuation of antihyperlipidemic drugs: do rates reported in clinical trials reflect rates in primary care settings? N Engl J Med 1995; 332: 1125–8.
54. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2002; 105: 1446–52.
55. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2003; 107: e27. Letter.
56. Spencer FA, Allegrone J, Goldberg RJ et al. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE Study. Ann Intern Med 2004; 140: 857–66.
57. McGowan MP. Treating to New Target (TNT) Study Group. There is no evidence for an increase in acute coronary syndromes after short-term abrupt discontinuation of statins in stable cardiac patients. Circulation 2004; 110: 2333–5.
58. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DHJr et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2015; 175: 691–700.
59. Cohen SM. Concept Analysis of Adherence in the Context of Cardiovascular Risk Reduction. Nursing Forum 2009; 44 (1): 25–36.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гиляревский Сергей Руджерович – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru
Голшмид Мария Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО
Кузьмина Ирина Михайловна – канд. мед. наук, зав. науч. отд-нием неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда ГБУЗ НИИ СП им. Н.В.Склифосовского

Статья публикуется при финансовой поддержке ООО «Тева»
115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35
Тел. +7 (495) 644-22-34 | Факс +7 (495) 644-22-35 | www.teva.ru

TSTR-RU-00001-DOK-08062016