

# НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ СТАТИНОВ И АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

## Трушева К.С.<sup>1</sup>, Байболова М.К.<sup>2</sup>, Токтарбаева А.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Трушева Кымбат Саматкызы - резидент-кардиолог;

<sup>2</sup>Токтарбаева Айжан Акбуркитовна - резидент-кардиолог;

<sup>3</sup>Байболова Молдир Канатовна - резидент-кардиолог,  
кафедра кардиологии,

Казахский медицинский университет непрерывного образования,  
г. Алматы, Республика Казахстан

**Аннотация:** гиполипидемическая терапия статинами очень эффективна в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, они хорошо переносятся пациентами, независимо от уровня холестерина. Пациенты часто прекращают терапию без медицинской консультации из-за предполагаемых побочных эффектов и, следовательно, увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с непереносимостью препаратов статина можно изменить дозу, переключиться на другой статин или попробовать альтернативный режим. Если непереносимость связана со всеми статинами - даже при самых низких дозах – тогда могут быть рассмотрены другие препараты нестатины и некоторые нутрицевтики. В этой статье основное внимание уделяется определению непереносимости статинов и разработке клинических и терапевтических стратегий для новых альтернативных методов лечения. Статины являются золотым стандартом лечения дислипидемии у пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском. Прекращение терапии увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Важной проблемой в лечении пациентов с непереносимостью статинов, ассоциированной с мышечными симптомами, является необходимость избегать отмены статинов. Варианты включают поэтапное снижение дозы статина, перехода на другой статин или с использованием прерывистых доз (альтернативная дневная терапия). Новые препараты нестатины, а также альтернативная терапия с нутрицевтиками могут помочь улучшить приверженность терапии и уменьшить риск у пациентов с истинной непереносимостью статинов.

**Ключевые слова:** статины, гиполипидемическая терапия, непереносимость статинов, нутрицевтики.

УДК 616-035.2

### Введение

**Статины** (3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А [HMGCoA] - редуктазы) эффективно снижают атерогенный липопротеин в сыворотке крови [1]. Они являются основой во всем мире в сердечно-сосудистой (СС) фармакотерапии [2], и не только у пациентов с дислипидемией [3], но и у пациентов с поражением коронарных артерии, острыми коронарными синдромами (ОКС), сахарным диабетом (СД), инсультом, гипертонией и хроническим заболеванием почек (ХБП) [4]. Снижение смертности и заболеваемости во всем мире объясняется снижением уровня холестерина [5]. Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваемости на 21% (инсульт и фатальные коронарные события) может быть достигнуто путем снижением холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на 1,0 ммоль/л (38,7 мг/дл) [6]. Роль статинов в первичной и вторичной профилактике входит в число наиболее интенсивно изучаемых проблем современной медицины [7].

Статины, как правило, безопасны и хорошо переносятся, но не все пациенты могут регулярно принимать статины. Непереносимость статинов часто связано с мышечными побочными эффектами (SAMS) [8-16]. Степени отмены статинов остаются высокими, даже среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) (более 50% через 1 год) [9]. К сожалению, несоблюдение статинотерапии очень сильно коррелирует с риском острых событий, увеличивая риск повторных ИМ и ИБС [10-11]. Этот обзор обсуждает определение, диагностику и лечение непереносимости статинов, а также новые подходы лечения, которые можно было бы рассмотреть. Несмотря на то, что статины являются основой снижения липидов, до 20% пациентов с клиническими показаниями к терапии статинами неспособны принимать ежедневный статин из-за некоторой степени непереносимости [18]. От 40 до 75% пациентов прекращают терапию статинами в течение 1-2 лет после начала [11]. Непереносимость (частичная или полная) следует определить как неспособность принимать подходящую дозу статина, которая необходима для лечения данного пациента (например, непереносимость аторвастатина 40-80 мг или розувастатина 20-40 мг у пациента с ОКС). Непереносимость - это неблагоприятные эффекты, которые значительно ухудшают функцию органа. Прекращение или снижение дозы лекарственного средства (дестабилизация статинов) или замена другими статинами может привести к ремиссии симптомов и подтверждает диагноз статинотерапии непереносимости. Согласно Манчини и др. [12], около 70-80% пациентов, которые получают статины, терпимы к лечению, и предполагается, что 20-30% не переносят статины. Этими авторами также отмечено, что диагноз статинотерапии непереносимости обнаруживается примерно у 5-6% пациентов [12].

В конце 2014 года Национальная ассоциация липидов (NLA) определил этот синдром как неспособность принимать, по крайней мере, два статина - один статин при самой низкой начальной суточной дозе и другой статин при любой суточной дозе - из-за нежелательных симптомов, либо с лабораторными изменениями, которые временно связаны с лечением статинами и обратимы при прекращении терапии [13].

В 2016 году Канадский консенсус определило непереносимость статинов как «клинический синдром, не вызванный взаимодействием лекарственных средств или факторами риска, которая характеризуется значительными симптомами или повышением биомаркеров, где используется по меньшей мере два статина, включая аторвастатин и розувастатин, и это приводит к неспособности поддерживать терапевтические цели, определенные национальными руководящими принципами» [14].

#### **Симптомы непереносимости**

Субъективная оценка пациента воспринимаемых рисков и недостатков терапии важно для эффективного подхода к непереносимости статинов.

Большинство случаев о непереносимости статинов связаны с жалобами пациентов, приостановление терапии из-за лабораторных изменений встречаются гораздо реже. Непереносимость статинов это не просто появление симптомов в целом, но скорее всего симптомы, которые воспринимаются как недопустимые [15]. Поэтому имеет большое практическое значение идентификация истинных случаев непереносимости статинов, для того, чтобы избежать ненужной приостановки терапии статинами [15]. Однако, оценка вероятности того, что отрицательные симптомы связаны со статинами, часто затруднена. Симптомы (более 75%) будут связаны со статинами, если они появляются в течение первых 3 месяцев после терапии статинами и если они ухудшатся после повторного применения [16]. Статины имеют специфические побочные эффекты: миалгии 3-5%, миопатия 0,1-0,2%, NOD 9-27% и гепатотоксичность, обычно 1% (повышение уровня печеночных трансаминаз – преимущественно аланинаминотрансфераза [АЛТ]) [15]. Для последнего стоит подчеркнуть, чтобы подтвердить факт о связи между терапией статинами и повреждением печени, большинство текущих рекомендаций и консенсусные рекомендации рекомендуют измерять трансаминазы только до начала статиновой терапии и во время лечения, если симптомы развиваются [8]. Основные побочные реакции, связанные со статинами, включают миалгию, миотоксичность и NOD [16-17]. Риск развития NOD зависит от наличия предиабета (резистентность к инсулину, нарушение углеводного обмена), количество компонентов метаболического синдрома (избыточный вес, повышенное артериальное давление, высокие триглицериды, холестерина, липопротеинов низкой плотности и гипергликемия) и продолжительности и интенсивности терапии статинами. Поскольку количество компонентов метаболического синдрома увеличивается, соответственно возрастает риск развития NOD у пациентов, получавших статины [18]. В целом, нужно лечить примерно 1000 пациентов ежегодно, чтобы увидеть один новый случай NOD при терапии малой дозе статина или 500 пациентов в год, чтобы увидеть один новый случай от умеренной до высокой дозы статиновой терапии [19]. Однако, принимая во внимание имеющиеся данные, ясно, что преимущества, связанные с терапией статинами, превышают риск NOD [20-21].

Чтобы уменьшить риск NOD при приеме статинов, пациентам рекомендуются уменьшить потребление калорий, похудание и прекращение курения. Статиновую терапию следует продолжать пациентам, которые придерживаются гипогликемической диеты, избавляются от избыточной массы тела, если они соблюдают противодиабетическую терапию, а также необходим подход к снижению липидов при избыточной массе тела или ожирении, когда нефармакологическая терапия неэффективна [21].

Миалгия, судороги и потеря мышечной силы, безусловно, наиболее

общие неблагоприятные последствия, которые являются одними из самых важных причин прекращения терапии статинами. Распространенность составляет около 3-5% в рандомизированных контролируемых испытаниях, включая пациентов с дислипидемией и до 20% в наблюдательных исследованиях [22-23]. PRIMO (Prediction of Muscular Risk in Observational conditions), опрос, проведенный в клиниках общей медицины во Франции, показали, что 10,5% пациентов, получающие статины сообщили о симптомах мышц, хотя распространенность варьировала с отдельными статинами (у флувастатина был самый низкий уровень, тогда как у симвастатина был самый высокий) [24]. Миалгия определяется как мышечная боль или гриппоподобные симптомы (тяжесть, вялость, жесткость, боли или судороги в мышцах) с нормальным уровнем КК [25]. В исследовании STOMP [34], при приеме статинов пациенты жаловались на миалгию, которые преимущественно встречаются в мышцах ног (боли в сгибательных мышцах бедра, четырехглавой мышцы, подколенных сухожилий; тогда как получающие плацебо сообщало о более разнообразных симптомах, таких как слабость мышц всего тела и боли в паховой области [25]. Миопатия с мышечной слабостью может возникнуть на фоне нормальной или повышенной КК (креатинкиназа) [17]. Факторы, предрасполагающие к развитию миопатии, включают - возраст 75 лет, женский пол, почечная и печеночная дисфункция, гипотиреоз, злоупотребление алкоголем, чрезмерное физическое напряжение, генетическая предрасположенность, преоперационный период и одновременное использование лекарственных средств, ингибирующих метаболизм статинов,

такие как кларитромицин, эритромицин, противогрибковые средства, дилтиазем, верапамил, амиодарон, фибраты, циклоспорин, клопидогрель, сульфонамиды. Было также отмечено, что низкие уровни витамина D и коэнзима Q10 (CoQ10) могут увеличить риск непереносимости статинов; однако, доступные данные еще не дают рекомендаций по их добавлению для предотвращения мышечной симптоматики [26-27]. Миопатия – общий термин, охватывающий все формы мышечной болезни, включая токсические расстройства, а также приобретенные и наследуемые нарушения обмена веществ. Этот термин не обязательно означает симптомы или любую степень повышения КК.

Миозит и другие симптомы (например, болезненность при пальпации), связаны с мышечным воспалением и повышением КК, инфильтрацией лейкоцитов в мышечную ткань. Мионекроз всегда ассоциируется с травмой мышц и повышением в сыворотке КК. Наиболее серьезной и очень редкой формой мионекроза является рабдомиолиз (1,6 на 100 000 пациентов), в котором мышечная недостаточность проявляется массовым выбросом КК и миоглобина, с образованием миоглобинурии и острой почечной недостаточности [17]. Однако в настоящее время рабдомиолиз происходит в случаях генетической предрасположенности, а также у пациентов которые употребляют наркотики [28].

Известно, что липидоснижающая терапия может не быть достаточна для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Остаточный риск все еще существует, и что альтернативная терапия снутрицевтики могут помочь улучшить приверженность терапии и снизить риск пациентов с непереносимостью статинов [29].

Натуральные продукты можно использовать в комбинации с нестатинами (а также с небольшими дозами синтетических или натуральных статинов) у пациентов с непереносимостью статинов. Использование липидоснижающей терапии в клинической практике становятся все более сложное, потому что преувеличенные заботы пациентов о побочных эффектах и потенциальной токсичности могут привести к плохой приверженности терапии статинами или до полного прекращения [9, 13], несмотря на преимущества снижения ЛПНП.

Рассмотрим некоторыенутрицевтики, роль которых изучается в мире. Спирулина - это нитевидное, сине-зеленое растение. Гиполипидемические свойства спирулины не были окончательно изучены. Один мета-анализ [30] из семи рандомизированных контролируемых исследований показал значительный эффект с уменьшением концентрации общего холестерина (- 46,76 мг /дл,  $p < 0,001$ ), ЛПНП (-41,32 мг /дл;  $p < 0,001$ ), триглицериды (- 44,23 мг / дл;  $p < 0,001$ ) и повышение уровня ЛПВП (6,06 мг / дл;  $p = 0,001$ ) в плазме. Влияние спирулины на плазменные концентрации общего холестерина и триглицеридов было независимым от вводимой дозы (диапазон дозы: 1-10 г / день). Спирулина содержит высокие уровни антиоксидантов (например, бета-каротин), фикоцианин, микроэлементы (K, Na, Ca, Mg, Fe, Zn), витамины (токоферолы), восемь необходимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) - особенно линоленовую кислоту и фенольные соединения [31]; Однако, активные компоненты, ответственные за гиполипидемические эффекты спирулины не полностью поняты.

Куркумин, натуральный диетический полифенол, отвечающий за желтый цвет индийской куркумы специй (*Curcuma longa*), имеет анальгетическое, антиоксидантное [32] и противовоспалительное действие, он предотвращает и уменьшает мышечную усталость, блокирует воспалительный путь ядерного фактора, ослабляет мышечную атрофию и улучшает регенерацию мышц после травмы [33]. Поскольку куркумин также обладает липидомодифицирующими свойствами, он может служить добавкой к терапии у пациентов с SAMS, что позволяет эффективно сократить ЛПНП. Куркумин безопасен для потребления даже при дозах до 8-12 г в день; однако до сих пор его низкая биодоступность и профиль эффективности *in vivo* ограничил его клиническое применение. Дальнейшие клинические испытания с составами куркумина с улучшенной биодоступностью необходимы, чтобы изучить его влияние на метаболизм липидов и в лечении SAMS.

### **Выводы**

Статины, как правило, безопасны и очень эффективны для снижения атерогенных липопротеинов в сыворотке крови и снижают риск острых заболеваний, включая ИМ, инсультов, смерти и необходимости в реваскуляризации. Наиболее распространенный побочный эффект, который приводит к несоблюдению или прекращению терапии – это миалгия. Прекращение статиновой терапии, связанное с токсичностью, представляют собой серьезную проблему во всем мире и эта проблема растет с каждым годом.

Поэтапный подход, включающий тщательное изучение всех других возможных факторов, которые увеличивают риск непереносимости статинов, могут помочь пациентам продолжать статиновую терапию при возникновении побочных эффектов. Полная непереносимость статинов относительно редка (5%), и для этих пациентов, а также для тех, которые могут переносить только терапию статинами с низкой до умеренной дозой и требуют постепенного снижения, следует использовать другие альтернативные средства илинутрицевтики. Интерес к эффективностинутрицевтиков (спирулина, куркумин) при дислипидемии у пациентов с непереносимостью статинов повышается. Хотя потенциал снижения ЛПНП эти соединения являются многообещающими, они еще не были протестированы в клинических испытаниях, рассчитанных на клинические конечные точки, и они могут быть рассмотрены, особенно

когда другие средства, которые не достигают цели ЛПНП в терапии. Однако нужны дальнейшие исследования у пациентов, переносящих статины, необходимые для подтверждения их эффективности и безопасности.

### *Список литературы / References*

1. *Katsiki N., Mikhailidis D.P., Banach M.* Effects of statin treatment on endothelial function, oxidative stress and inflammation in patients with arterial hypertension and normal cholesterol levels. *J Hypertens.*, 2011; 29 (12):2493–4.
2. *Raju S.B., Varghese K., Madhu K.* Management of statin intolerance. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013; 17:977–82.
3. *Bosomworth N.J.* Approach to identifying and managing atherogenic dyslipidemia: a metabolic consequence of obesity and diabetes. *Can Fam Physician.*, 2013; 59:1169–80.
4. *Banach M., Mikhailidis D.P., Kjeldsen S.E. et al.* Time for new indications for statins? *Med Sci Monit.*, 2009; 15:MS1–5.
5. *Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B. et al.* Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med.*, 2007; 356:2388–98.
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.*, 2010; 376:1670–81.
7. *Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.*, 2014; 63:2889–934.
8. *Banach M., Rizzo M., Toth P.P. et al.* Statin intolerance—an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.*, 2015; 11:1–23.
9. *Banach M., Serban M.C.* Discussion around statin discontinuation in older adults and patients with wasting diseases. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.*, 2016; 7:396–9.
10. *Serban M.C., Colantonio L.D., Manthripragada A.D. et al.* Statin intolerance and risk of coronary heart events and all-cause mortality following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.*, 2017; 69:1386–95.
11. *Banach M., Stulc T., Dent R. et al.* Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: there is need for substantial improvement. *Int J Cardiol.*, 2016; 225:184–96.
12. *Mancini G.B., Baker S., Bergeron J. et al.* Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol.*, 2011; 27:635–62.
13. *Jacobson T.A., Ito M.K., Maki K.C. et al.* National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1—executive summary. *J Clin Lipidol.*, 2014; 8:473–88.
14. *Mancini G.B., Baker S., Bergeron J. et al.* Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol.*, 2016; 32: S35–65.
15. *Stulc T., Ceska R., Gotto A.M. Jr.* Statin intolerance: the clinician's perspective. *Curr Atheroscler Rep.*, 2015; 17:69.
16. *Parker B.A., Capizzi J.A., Grimaldi A.S. et al.* Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*, 2013; 127:96–103.
17. *Thompson P.D., Clarkson P.M., Rosenson R.S.* National Lipid Association Statin Safety Task Force Muscle Safety Expert Panel. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol.*, 2006; 97:69C–76C.
18. *Waters D.D., Ho J.E., DeMicco D.A. et al.* Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.*, 2011; 57:1535–45.
19. *Preiss D., Seshasai S., Welsh P. et al.* Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.*, 2011; 305:2556–64.
20. *Barylski M., Nikolic D., Banach M. et al.* Statins and new-onset diabetes. *Curr Pharm Des.*, 2014; 20:3657–64.
21. *Banach M., Mikhailidis D.P.* Statin therapy and new-onset diabetes: an attempt at recommendations. *Expert Rev Endocrinol Metab.*, 2013; 8:213–6.
22. *Joy T.R., Hegele R.A.* Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med.*, 2009; 150:858–68.
23. *Grundy S.M.* Can statins cause chronic low-grade myopathy? *Ann Intern Med.*, 2002; 137:617–8.
24. *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.
25. *Rosenson R.S., Baker S.K., Jacobson T.A., Kopecky S.L., Parker B.A.* An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.*, 2014; 8:S58–71.

26. *Michalska-Kasiczak M., Sahebkar A., Mikhailidis D.P. et al.* Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia—a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int J Cardiol.*, 2015; 178:111–6.
27. *Banach M., Serban C., Sahebkar A. et al.* Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.*, 2015; 90:24–34.
28. *Vrablik M., Zlatohlavek L., Stulc T. et al.* Statin-associated myopathy: from genetic predisposition to clinical management. *Physiol Res.*, 2014; 63 (Suppl 3):S327–34.
29. *Banach M., Jankowski P., Joźwiak J. et al.* PoLA/CFPiP/PCS guidelines for the management of dyslipidaemias for family physicians 2016. *Arch Med Sci*, 2017; 13:1–45.
30. *Serban M.C., Sahebkar A., Dragan S. et al.* A systematic review and meta-analysis of the impact of Spirulina supplementation on plasma lipid concentrations. *Clin Nutr.*, 2016; 35:842–51.
31. *Joventino I.P., Alves H.G., Neves L.C. et al.* The microalga *Spirulina platensis* presents anti-inflammatory action as well as hypoglycemic and hypolipidemic properties in diabetic rats. *J Complement Integr Med.*, 2012; 9:Article 17.
32. *Panahi Y., Sahebkar A., Parvin S., Saadat A.* A randomized controlled trial of anti-inflammatory effects of curcumin in patients with chronic sulphur mustard-induced skin complications. *Ann Clin Biochem.*, 2012; 49:580–8.
33. *Zhang P., Bai H., Liu G. et al.* MicroRNA-33b, upregulated by EF24, a curcumin analog, suppresses the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) and migratory potential of melanoma cells by targeting HMGA2. *Toxicol Lett.*, 2015; 234:151–61.
34. *Phillips P.S., Haas R.H., Bannykh S. et al.* Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med.*, 2002; 137:581–5.