

Нежелательные эффекты терапии статинами: реальные доказательства

М.Г. Бубнова[✉]

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины»
Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

✉ mbubnova@gnicpm.ru

Аннотация

Цель. Осветить современные представления о переносимости и безопасности терапии статинами.

Материалы и методы. Рассмотрены данные 73 научных источников, опубликованных в российской и зарубежной печати в 1996–2018 гг.

Результаты. Общеизвестно, что статины – препараты 1-й линии терапии для лечения гиперхолестеринемии и комбинированной гиперлипидемии. К настоящему времени накоплено достаточно доказательств, подтверждающих, что снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности предотвращает появление атеросклеротических заболеваний, уменьшает риск сердечно-сосудистой и общей смертности. Основные проблемы современной терапии статинами связаны с назначением их в неадекватных дозах для профилактики атеросклеротических заболеваний, низкой приверженностью и непереносимостью. Проблема непереносимости статинов стала актуальной в последние годы. Предложены критерии ее определения, рядом экспертов предлагается заменить понятие «непереносимость статинов» термином «статин-ассоциированные побочные эффекты». Наиболее часто обсуждаемыми нежелательными эффектами статинов являются мышечные симптомы (миалгии/миопатии), гепатотоксичность (печеночная гиперферментемия), развитие новых случаев сахарного диабета и деменции, когнитивные нарушения. Механизмы развития этих нежелательных эффектов до сих пор неясны. Выделяют определенные факторы и состояния, способные спровоцировать появление тех или иных нежелательных эффектов, а также абсолютные противопоказания к терапии статинами. Возникновение нежелательных эффектов на терапии статинами зависит от дозы статина, возраста пациента, пола, коморбидности и сопутствующей терапии. Многие нежелательные эффекты статинов носят класс-эффект. В то же время каждый из статинов имеет особенности структуры и метаболизма, взаимодействия с другими лекарственными препаратами, разные фармакокинетические характеристики. Питавастатин – статин последнего поколения с отличительными фармакологическими особенностями, нейтральным диабетогенным эффектом и т.д. Развитие нежелательных эффектов на статинах часто преувеличено, а польза от их приема в предупреждении атеросклеротических заболеваний превышает возможные риски. Истинное появление некоторых нежелательных эффектов на терапии статинами требует дополнительных доказательств.

Заключение. В целом статины имеют хороший профиль переносимости и разрешены к назначению большинству пациентов, нуждающихся в гиполипидемической терапии.

Ключевые слова: статины, мышечные симптомы, печеночная дисфункция, сахарный диабет, питавастатин.

Для цитирования: Бубнова М.Г. Нежелательные эффекты терапии статинами: реальные доказательства. CardioСоматика. 2019; 10 (1): 51–61. DOI: 10.26442/22217185.2019.1.190264

Review

Adverse effects of statin therapy: real evidence

Marina G. Bubnova[✉]

National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation.
10, 3, Petroverigskii ln., Moscow, 101990, Russian Federation

✉ mbubnova@gnicpm.ru

Abstract

Aim. To provide a current view on the tolerability and safety of statin therapy.

Materials and methods. The data of 73 scientific sources from Russian and foreign literature published within 1996–2018 are considered.

Results. It is generally accepted that statins are first-line therapeutic agents for hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. Today there is growing evidence that lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels prevents atherosclerotic diseases and reduces a risk of cardiovascular and overall mortality. Main issues of current statin therapy include a use of inadequate dosage for atherosclerotic diseases prevention, low treatment compliance and drug intolerance. In recent years the issue of statin intolerance has become of great importance. Criteria were proposed for determining an inability to tolerate statins, some experts suggest replacing definition of “statin intolerance” with the term “statin-associated side-effects”. Most discussed adverse effects due to statins include muscle-related symptoms (myalgia/myopathy), hepatotoxicity (hepatic hyperenzymemia) new-onset diabetes, dementia and cognitive impairment. Mechanisms of development of these adverse effects are still unclear. Certain factors and conditions capable of triggering some adverse effects as well as absolute contraindications to statin therapy were established. Some factors and conditions capable of triggering some adverse effects as well as absolute contraindications to statin therapy were identified. Occurrence of statin-associated side-effects depends on statin dose, a patient's age, gender, comorbidity and concomitant therapy. Many adverse effects of statins are drug class effect. At the same time each of statins has specific features of its structure, metabolism, drug interactions and pharmacokinetics. Pitavastatin belongs to the last generation of statins and it has distinct pharmacological features and neutral diabetogenic effects, etc. Risk of adverse effects due to statins is often exaggerated while benefit from the use of statins for preventing atherosclerotic diseases outweighs potential risks. Real occurrence of some adverse effects due to statin therapy requires additional evidence.

Conclusion. Overall, statins have a good tolerability profile and are approved for use in the vast majority of patients who required lipid-lowering therapy.

Key words: statins, muscle symptoms, hepatic dysfunction, diabetes mellitus, pitavastatin.

For citation: Bubnova M.G. Adverse effects of statin therapy: real evidence. *Cardiosomatics*. 2019; 10 (1): 51–61. DOI: 10.26442/22217185.2019.1.190264

Статины – широко рекомендуемый класс гиполипидемических препаратов, активность которых первично связана с ингибированием 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим-А (ГМГ-КоА)-редуктазы – ключевого фермента биосинтеза холестерина (ХС) в организме. К настоящему времени накоплено достаточно доказательств, подтверждающих, что снижение уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) предотвращает появление атеросклеротических заболеваний, уменьшает риск сердечно-сосудистой и общей смертности [1].

Статины активно назначаются как в первичной, так и во вторичной профилактике, и рассматриваются как «золотой стандарт» (1-я линия терапии) для управления атерогенной гиперхолестеринемией (ГХС) и комбинированной гиперлипидемией (ГЛП) у пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском (ССР). В крупном метаанализе СТТ (Cholesterol Treatment Trialists) с включением 170 тыс. пациентов из 26 рандомизированных клинических исследований (РКИ) показано, что каждое снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л на терапии статинами ведет к уменьшению всех случаев смертности на 10%, смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) – на 20%, риска основных коронарных событий – на 24% и инсульта – на 16% [2].

Вклад в клинический эффект статинов вносят и их многочисленные плейотропные (дополнительные) свойства, приводящие к улучшению функциональной активности эндотелия, стабилизации атеромы, противовоспалительным, иммуномодулирующим и антитромботическим действиям, позитивному влиянию на костный метаболизм и т.д. Эти эффекты связаны с ингибированием синтеза промежуточных продуктов обмена мевалоновой кислоты – изопреновых производных, играющих важную роль в посттрансляционной модификации протеинов, вовлекаемых во внутриклеточные механизмы передачи сигналов и необходимых для роста и дифференциации клеток, экспрессии генов, гликозилирования белков и т.д. [3].

Современная тактика применения статинов в клинической практике предполагает их назначение в высокой или максимально переносимой дозе (с учетом величины ССР) [4]. Метаанализ РКИ со статинами (СТТ, 2010 г.) продемонстрировал, что дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 0,51 ммоль/л к концу первого года на высокой дозе статина (при

сравнении со средней дозой – дозой умеренной интенсивности) дает добавочное снижение риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 15% ($p < 0,0001$), смерти от ИБС или нефатального инфаркта миокарда (ИМ) – на 13% ($p < 0,0001$), ишемического инсульта – на 16% ($p = 0,005$) и потребности в коронарной реваскуляризации – на 19% ($p < 0,0001$) [2].

В настоящее время в клинической практике используются разные статины: ловастатин, симва-статин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розу-вастатин и питава-статин, которые различаются по своей структуре и фармакокинетическим характеристикам (табл. 1). На фоне приема статинов, метаболизирующихся в печени через систему цитохрома Р450 (за исключением правастатина, розува-статина и питава-статина), может увеличиваться риск межлекарственных взаимодействий.

В отличие от большинства статинов в метаболизме питава-статина (зарегистрированного в России в 2015 г. как препарат Ливазо, компания «Рекордати») минимальное участие принимает СYP2C9 и совсем не участвует СYP3A4, поскольку питава-статин в основном подвергается лактонированию при помощи фермента уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы [6]. Это обеспечивает низкую частоту взаимодействия питава-статина с другими лекарственными препаратами и делает его препаратом выбора для широкой группы пациентов с ГХС и комбинированной ГЛП, особенно нуждающихся в сопутствующей терапии.

Несмотря на блестящие клинические и профилактические эффекты статинов, приверженность к ним остается низкой, даже у пациентов очень высокого ССР (после острого ИМ, оперативных вмешательств на сосудах сердца и других артериях, ишемического инсульта), и это серьезная современная проблема. По данным разных наблюдений от 40 до 75% пациентов прекращают прием статинов в течение 1–2 лет после инициации терапии [7].

Пациенты называют разные причины преждевременного прекращения приема статинов. Данные нашей российской многоцентровой программы ЭФФОРТ продемонстрировали, что через 1 год отказываются от приема статинов 69,9% пациентов, а после 5 лет – 93,1% [8]. Доминирующими причинами такого отказа пациенты называют: опасение развития нежелательных эффектов (НЭ), о которых они

Таблица 1. Сравнительная фармакологическая характеристика статинов
Table 1. Comparative pharmacological characteristics of statins

Показатели	Статины					
	лова-	симва-	аторва-	питава-	флува-	розува-
Период полувыведения, ч	2–5	2–5	7–20	10–13	1–3	1–3
Липофильность	Да	Да	Да	Да	Да	Нет
Биодоступность, %	5	<5	12	60	30	20
Связывание с белком, %	>98	>95	>98	96	>98	90
Метаболизация с участием СYP450	3A4 (?2C8)	3A4 (2C8,2D6)	3A4 (2C8)	2C9	2C9	2C9 (2C19)
Клеточный транспортер	OATP1B1	MRP2	OATP1B1	OATP1B1 (MRP2)	OATP1B1	OATP1B1 (MRP2)

Примечание. OATP – органические анионы, транспортирующие полипептид 1B1, MRP2 – протеин-2, ассоциированный с полирезистентностью (C.Sirtori [5], adapt.).

Note. OATP – organic anion transporting polypeptide 1B1, MRP2 – multidrug resistance-associated protein 2 (C.Sirtori [5], adapt.).

прочитали в инструкции к препарату (46%), отсутствие веры в то, что лекарство продлевает жизнь (29,4%), прием большого количества сопутствующих таблеток (27,6%), забывчивость (26,5%), плохой контроль уровня ХС крови на фоне приема лекарства (18,8%), отмену препарата нелечащим врачом (13,5%). В то же время реальное развитие НЭ на терапии статинами наблюдалось только у 11,7% пациентов, причем их проявления были легкой и умеренной степени выраженности.

Надо отметить, что статины хорошо переносятся большинством пациентов. Среди НЭ статинов обычно выделяют: статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС), новые случаи развития сахарного диабета (СД), нейрокогнитивные нарушения, гепатотоксичность и другие явления (желудочно-кишечные, почечные) [9]. Истинное появление некоторых НЭ на терапии статинами требует дополнительных доказательств. Механизмы развития НЭ обусловлены прямыми клеточными и внеклеточными эффектами статинов, ингибированием активности изопреновых производных, генетическими факторами, взаимодействием лекарств, другими метаболическими и иммунными эффектами. В целом появление НЭ на терапии статинами имеет класс-эффект, зависит от дозы, возраста пациента, пола, коморбидности и сопутствующей терапии.

Реальная проблема ежедневной клинической практики – это назначение неадекватной терапии статинами (часто выбор субоптимальных доз), низкая приверженность терапии и непереносимость статинов.

В литературе активно обсуждается проблема непереносимости статинов. Данное состояние трудно идентифицировать и диагностировать [9, 10]. Непереносимость статинов встречается у 1,5–5% пациентов в РКИ (но следует отметить, что из таких исследований еще до рандомизации или в «период run-in» исключались пациенты с историей непереносимости статинов). Число пациентов с непереносимостью статинов увеличивается до 10–15% в исследованиях наблюдательного типа и до 30% – в реальной клинической практике [11, 12].

В настоящее время выделяют так называемый эффект плацебо (ноцебо), который противоположен эффекту плацебо и означает ухудшение состояние пациента вследствие назначения ему вещества, не обладающего реальным фармакологическим действием, но вызывающего отрицательную реакцию (например, появление симптомов) [13]. Ноцебо-эффект объясняет расхождение данных о частоте НЭ между двойными слепыми РКИ и открытыми исследованиями. Так, ожидаемый эффект развития НЭ со стороны мышечной системы выше, если пациенты и их врачи знают о проведении лечения статинами, но ниже, когда назначение такой терапии скрывается. Ноцебо-эффект наглядно демонстрирует ретроспективный анализ исследования ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial): в двойной слепой фазе исследования (длительностью 3,3 года) не выявлено различий в частоте развития мышечных симптомов между группой плацебо и группой аторвастатина 10 мг, в то же время переход пациентов в открытую фазу исследования (длительностью 2,3 года) сопровождался достоверным ростом (на 41%) случаев появления мышечных симптомов на терапии статином [14].

Ноцебо-эффект увеличивает непереносимость статинов среди пациентов в наблюдательных исследованиях. Информация, которую пациент получает о НЭ

статинов не только из инструкции к препарату, но и из средств массовой информации или Интернета, усиливает эффект ноцебо и увеличивает непереносимость статинов [15]. При этом распространенность непереносимости статинов и появления НЭ, которые пациенты выявляли у себя после поиска в Google (по данным исследования S.Khan и соавт. в 13 странах 5 континентов), напрямую были связаны с количеством в стране web-сайтов о НЭ статинов [16].

Недавно было предложено выделять эффект drucebo, соотносимый с пользой (позитивный эффект) или опасностью (негативный эффект) приема лекарства. Исследование, в котором изучался данный феномен, подтвердило его существование и показало, что развитие САМС увеличивается до 38–78% при открытой терапии против скрывания ее для участников [17]. Ноцебо/drucebo-эффекты позволят получить более достоверные данные о непереносимости статинов при сравнении разных исследований (РКИ, наблюдательных исследований и исследований в клинической практике).

Непереносимость статинов содействует отказу пациентов от их приема, увеличивает риск развития ССО и стоимость лечения. О непереносимости статинов следует рассуждать, если пациент не переносит один статин в любой ежедневной дозе и другой статин в наименьшей суточной дозе, что сочетается с объективными симптомами или патологическими изменениями лабораторных анализов крови [12, 18].

В новых рекомендациях американских сообществ понятие «непереносимость статинов» предлагается заменить на термин «статин-ассоциированные побочные эффекты», поскольку подавляющее большинство пациентов способны переносить статины после снижения дозы, или перехода на другой статин, или на альтернативную терапию другими гиполлипидемическими препаратами [19]. Показано, что 92,2% пациентов, ранее прекратившие прием статинов из-за непереносимости, способны их принимать после перевода на другой статин или на нестатиновый препарат.

Статины и мышцы

У 65% пациентов, принимавших статины, основная причина низкой приверженности и отказа от терапии – это развитие НЭ, преимущественно мышечных симптомов [20]. G.Chodick и соавт. в рамках ретроспективного когортного исследования сообщают, что в течение 2 лет отказываются от приема статина из-за развития САМС 75% пациентов [21]. По данным РКИ развитие миопатий, ассоциированных с приемом статинов и сопровождающихся заметным повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 10 раз, есть редкий, но серьезный НЭ статинов (его встречаемость – 1,6 случая на 100 000 пациенто-лет) [22]. Появление мышечных симптомов при нормальной или несколько повышенной активности КФК на терапии статинами встречается у 3–5% пациентов в РКИ и у 7–29% пациентов по данным регистров [23].

Эксперты National Lipid Association (NLA) в понятие САМС включают [23]:

- 1) «миалгию» (дискомфорт в мышцах и/или мышечную боль при нормальной КФК), «миопатию» (мышечная слабость с возможными гистопатологическими изменениями в мышцах: атрофией, воспалением, изменениями в митохондриях);
- 2) «миозит» (воспаление в мышцах с инфильтрацией их лейкоцитами и макрофагами, установленное на основании прижизненного морфологического

- исследования или по данным магнитно-резонансной томографии);
- 3) «мионекроз» (повреждение мышц с признаками неспецифического воспаления в мышцах и инфильтрацией их макрофагами) при повышении КФК > 3 раз от верхней границы нормы (ВГН) разной степени выраженности: легкая степень – $3 < \text{КФК} \leq 10$ раз от ВГН, умеренная степень – $10 < \text{КФК} \leq 50$ раз от ВГН и сильная степень – $\text{КФК} > 50$ раз от ВГН;
 - 4) «рабдомиолиз» – мионекроз, миоглобинурия, повышение уровней КФК > 3 раз от ВГН и креатинина 0,5 мг/дл и более с развитием острой почечной недостаточности.

Эксперты Европейского общества по атеросклерозу (EAS) при определении рабдомиолиза указывают на повышение КФК > 40 раз от ВГН, а американские эксперты – на увеличение КФК > 10 раз от ВГН [24, 25].

САМС характеризуются обычно симметричными (билатеральными) расстройствами, возникающими чаще в больших проксимальных группах мышц (мышцах бедра, ягодиц, икроножных мышцах, мышцах спины), симптомы проявляются в покое или после физической нагрузки, развиваются быстро (обычно в течение 4–6 нед) после начала терапии или увеличения дозы статина [24]. Важно подчеркнуть, что после отмены статина мышечные симптомы исчезают, если они сохраняются в течение 2 мес и более после прекращения приема лекарства, то следует исключить другие причины.

R. Rosenson и соавт. предложили ввести клинический индекс САМС – САМС-КИ (SAMS-CI – Statin Associated Muscle Symptom Clinical Index) для лучшего определения связи появившихся у пациента мышечных симптомов с приемом статина и исключения плацебо-эффекта [26]. Если количество баллов по САМС-КИ составляет от 2 до 6, то связь развившейся миалгии с принимаемым статином маловероятна.

Механизмы токсического поражения мышц на терапии статинами до конца неясны. Известно, что скелетные мышцы в 40 раз более чувствительны к ингибированию ГМГ-КоА-редуктазы, чем гепатоциты [27]. Статины могут уменьшать содержание ХС в клеточной мембране миоцитов, что нарушает их стабильность и проницаемость; модифицировать протеины, вовлекаемые в передачу сигналов внутри клетки, и редуцировать синтез белка через повреждения Akt-пути, фосфорилирования S6-киназы, рибосомального протеина S6 и 4E-связанного протеин-1; вызывать дисфункцию митохондрий, снижение активности дыхательной цепи митохондрий и синтеза аденозинтрифосфата; усиливать оксидативный стресс и синтез жирных кислот и т.д. [28]. Все это ведет к перегрузке миоцита ионами кальция, инициирует атрофию мышечных волокон и их массивный некроз.

К факторам, повышающим риск развития САМС, относят: возраст (особенно 75 лет и старше), женский пол, наличие почечной или печеночной дисфункции, гипотиреоз, злоупотребление алкоголем, низкую массу тела, обширную операцию, СД, сопутствующее применение лекарств, увеличивающих концентрацию статина в крови вследствие блокирования его метаболизма (это кларитромицин, эритромицин, противогрибковые препараты, дилтиазем, верапамил, амиодарон, фибраты, циклоспорин, варфарин, клопидогрел). Имеются наблюдения, что низкий уровень витамина D и коэнзима Q₁₀ может увеличивать непереносимость статинов, однако доказа-

тельств полезности их приема для предупреждения развития САМС нет.

Проведенные исследования подтверждают развитие САМС в зависимости от полиморфизма генов цитохрома P450, включая CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6, и гена – рецептора к витамину D [29]. Высказывается мнение, что полиморфизм генов, по-видимому, не является основной детерминантой в развитии миопатии на терапии статинами, за исключением SLCO1B1 (клинически подтверждена связь SLCO1B1 521C с миопатией, индуцированной симвастатином) [24].

В настоящее время идет поиск маркеров, свидетельствующих о метаболических нарушениях в мышцах на терапии статинами. В экспериментах подтвердили свою состоятельность в качестве потенциальных биомаркеров лекарственного повреждения скелетной мышцы: повышение уровней тропонина I, миозина легких цепей-3, протеина-3, связанного с жирными кислотами (FABP3), повышение величины соотношения лактат/пируват, отражающего дисфункцию дыхательной цепи митохондрий [30]. Высокую чувствительность и специфичность в определении повреждения мышц имеют два микроRNAs (miRNAs) 133a/b и 499-5p [31].

Сообщается, что до 60% САМС развивается на статинах, метаболизирующихся в печени через систему цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), а это преимущественно аторвастатин, ловастатин и симвастатин. Другие статины – питавастатин, флувастатин и розувастатин – метаболизируются при участии CYP2C9, что может быть сопряжено с меньшим риском межлекарственных взаимодействий. Указывается, что на приеме высоколипофильных статинов (ловастатин, симвастатин, аторвастатин) вероятность появления симптомов непереносимости статинов (и САМС) выше. Это связано с их способностью проникать методом пассивной диффузии в экстрапеченочную ткань, в том числе и в мышцы [12]. В противоположность этому, гидрофильные статины (розувастатин и правастатин) и статины с низкой степенью липофильности (питавастатин и флувастатин) менее активно пенетрируют в скелетные мышцы, а значит, могут иметь более низкий риск появления САМС.

Статины и печень

Прием статинов может вызывать повышение печеночных ферментов – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) у 3% пациентов в течение первого года терапии. Повышение печеночных трансаминаз (чаще в первые 3–6 мес от начала терапии) является общепризнанным осложнением терапии статинами и рассматривается как класс-эффект. Следует отметить, что оно не соотносится со степенью снижения уровня ХС ЛПНП на фоне терапии статинами.

Принципиальное значение имеет повышение АЛТ > 3 раз от ВГН, сохраняющееся при двух последовательных измерениях, которые обычно проводятся с коротким интервалом времени между ними (от нескольких дней до нескольких недель). Доказана прямая зависимость частоты повышения печеночных трансаминаз от дозы статина: 1% – при низких дозах, 2–3% – при средних и высоких [32]. Умеренное повышение трансаминаз (менее 3 раз от ВГН) при отсутствии повышения уровня билирубина или развития печеночной дисфункции не имеет клинического значения. На лекарственное повреждение печени на терапии статинами указывает повышение уровня трансаминаз 3 раз и более от ВГН и общего билиру-

Таблица 2. Частота НЭ в исследовании REAL-CAD
Table 2. Rate of AE in the study REAL-CAD

НЭ	Питаваcтатин 1 мг (n=6,428)		Питаваcтатин 4 мг (n=6,390)		p
	абс.	%	абс.	%	
Рабдомиолиз	1	0,0	2	0,0	0,62
Мышечные жалобы	45	0,7	121	1,9	<0,001
Новый случай СД	279	4,3	285	4,5	0,76
Рост печеночных ферментов 3 раза и более	174	2,7	187	2,9	0,46
Рост КФК в 5 раз и более	40	0,6	42	0,7	0,83
Психиатрические нарушения	2	0,0	3	0,0	0,69
Прекращение лечения	503	8,1	610	9,8	<0,001

Таблица 3. Частота НЭ в исследовании JAPAN-ACS
Table 3. Rate of AE in the study JAPAN-ACS

НЭ, n (%)	Питаваcтатин, 4 мг (n=147)		Аторваcтатин, 20 мг (n=149)		p
	абс.	%	абс.	%	
Миалгия	0		1	0,7	0,99
Частота повышения КФК (более 3 раз от ВГН)	8	5,4	8	5,4	0,98
Частота повышения АЛТ/АСТ (более 3 раз от ВГН)	11	7,5	11	7,4	0,97
Депрессия	0		1	0,7	0,5
Прекращение приема препарата по причине развития НЭ	1	0,7	2	1,3	0,99
Прекращение приема препарата по причине изменения лабораторных показателей	3	2,0	5	3,4	0,7

бина больше 2 раз от ВГН при отсутствии других причин болезни (холестазы, гепатита, желчнокаменной болезни) или использования сопутствующих препаратов, вызывающих подобное поражение органа [33]. Если повышение трансаминаз связано с приемом статинов, то после их отмены наблюдается нормализация их активности (в течение 2–4 нед).

Прогрессирование повреждения печени с развитием печеночной недостаточности встречается очень редко – 2 случая и менее на 1 000 000 человеко-лет и гипербилирубинемия – 1 случай на 100 000 человеко-лет. Сообщается о 75 случаях серьезных повреждений печени, включая трансплантацию печени (n=11) или смерть (n=37), из которых 30 были с высокой степенью вероятности обусловлены именно терапией статинами [34].

Механизм повышения уровня трансаминаз неясен. Считается, что это происходит в результате изменения липидных компонентов мембраны гепатоцитов, что увеличивает их проницаемость с последующей «утечкой» печеночных ферментов и проникновением в кровь. Подобный эффект характерен для всех препаратов, снижающих ХС в крови. Рутинный мониторинг ферментов печени на терапии статинами не подтвержден имеющимися данными и не рекомендуется у асимптомных пациентов [35].

У пациентов с умеренным повышением АЛТ из-за стеатоза или неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) назначение статинов не ухудшает течение болезни [36]. Статины можно назначать при умеренном повышении уровня трансаминаз (до 3 раз от ВГН), хроническом заболевании печени, неалкогольном стеатогепатите, компенсированном циррозе. По данным метаанализа (n>120 000) применение статинов у пациентов с хроническим заболеванием печени связано с низким риском развития декомпенсации печени и смертности и, возможно, снижает портальную гипертензию [37]. Прием статинов снижает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы и в 2 раза увеличивает выживаемость при ее наличии, а также ингибирует репликацию вирусного гепатита С и улучшает ответ на терапию при его лечении [36].

Абсолютным противопоказанием к назначению статинов является декомпенсированный цирроз печени.

Статины и сахарный диабет

Метаанализ 13 РКИ с включением 91 140 пациентов без СД показал, что прием статинов увеличивает риск СД на 9% на 1 тыс. пациентов и предотвращает 5 случаев развития сердечно-сосудистых событий (ССС) [38]. Другой метаанализ 5 РКИ у более чем 40 тыс. пациентов со стабильной ИБС или недавно перенесенным острым коронарным синдромом (ОКС) продемонстрировал больший (на 12%) риск развития СД на высокоинтенсивной терапии статинами при одновременном снижении риска развития СССР на 16% или предотвращении 3,5 СССР на каждый дополнительный случай развития СД [39]. Абсолютный риск развития СД в крупных исследованиях составлял приблизительно 0,2% ежегодно. В целом, чтобы развился 1 случай СД, требуется лечить около 1 тыс. пациентов низкой дозой статина или 500 пациентов – высокой дозой.

Риск развития СД зависит от присутствия преддиабета (инсулинорезистентности – ИР, нарушений толерантности к глюкозе – НТГ), числа компонентов метаболического синдрома (МС), длительности и интенсивности терапии статинами. По мере увеличения компонентов МС (избыточная масса тела/ожирение, повышение артериального давления, высокие уровни триглицеридов – ТГ, низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности – ЛПВП и гипергликемия) у пациентов, принимающих статины, увеличивается вероятность возникновения новых случаев СД [40]. В когорте 8749 мужчин с МС и без СД (2142 принимали статины) в возрасте 45–73 лет интенсивная терапия статинами повышала риск развития СД на 46% (11,2% vs. 5,8% пациентов, не получавших статины, $p<0,001$) в течение 5,9 года, т.е. 10 случаев диабета на 1 тыс. пациентов ежегодно [41].

Важно отметить, что в исследованиях со статинами и другими гиполипидемическими препаратами не предусматривалась необходимость выполнения теста для определения НТГ при рандомизации пациентов и

Таблица 4. Соотношение клинической пользы к риску развития НЭ у 10 тыс. пациентов на 5-летней терапии статинами, достигающих уровня ХС ЛПНП 2 ммоль/л (метаанализ СТТ [2] и обзор R.Collins и соавт. [73], адапт.)
Table 4. Ratio of clinical benefit to AE risk in 10 thousand patients getting 5-year statin therapy who achieved LDL cholesterol levels of 2 mmol/l (СТТ meta-analysis [2] and R.Collins et al. review [73], adapt.)

Параметры	Пациенты с полезными и нежелательными явлениями, n
Клиническая польза терапии в предотвращении первичного основного ССС (ИМ, инсульт, коронарная реваскуляризация)	
Вторичная профилактика	1000
Первичная профилактика	500
Риски терапии	
Новые случаи СД	100
Мышечные симптомы без достоверного повышения КФК	<100
Миопатия (мышечная боль или слабость с повышением КФК>10 раз от ВГН)	5
Рабдомиолиз	1
Аутоиммунная миопатия	<1
Геморрагический инсульт у пациентов с цереброваскулярной болезнью	10
Тяжелое поражение печени	<1

после их завершения. У пациентов с высоким риском развития СД при лечении статинами следует мониторировать гликемию. У пациентов с СД прием статинов сопровождается незначительным повышением уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\approx 0,1\%$ [25]. Доказано, что у пациентов высокого и очень высокого ССР клиническая польза от приема статина в 3–5 раз превышает риск развития СД. У пациентов с диагностированным СД на терапии статинами выявлялась низкая скорость развития макро- и микрососудистых осложнений, связанных с диабетом (данные наблюдательных исследований) [42].

В настоящее время обсуждается вопрос: является ли диабетогенное действие статинов класс-эффектом либо оно определено воздействием конкретного статина? Сам механизм развития СД, индуцированного статинами, до конца неясен. Подтверждено, что повышенный риск диабета на статинах частично обусловлен блокадой ГМГ-КоА-редуктазы, ростом ИР периферических тканей, снижением секреции инсулина, дисфункцией β -клеток и митохондрий поджелудочной железы, пониженной клеточной экспрессией транспортера глюкозы 4-го типа (GLUT4) и кавеолина-1 и т.д. [43]. Исследования с менделевской рандомизацией с включением 200 тыс. человек установили связь аллели rs17238484 гена HMGCR с достоверным повышением концентрации инсулина крови (1,62%, 95% доверительный интервал – ДИ: 0,53–2,72) и глюкозы (0,23%, 95% ДИ 0,02–0,44) [44].

Ряд исследований показывает, что диабетогенный эффект присущ не всем статинам. Так, у питавастатина обнаружено нейтральное влияние на гликемические параметры у пациентов с СД и без него [45].

Статины и когнитивные нарушения

Влияние статинов на когнитивную функцию пациентов – это актуальный вопрос, поскольку, с одной стороны, имеется высокая распространенность ГЛП, а с другой стороны, происходит старение населения. Эпидемиологические исследования документируют связь высокого уровня ХС с риском развития болезни Альцгеймера и в то же время подтверждают улучшение сосудистой функции на статинотерапии при разных патологиях, вызывающих деменцию [46]. Данные ряда обзоров литературы и заключение FDA (Food and Drug Administration) указывают на отсутствие доказательств повышения риска развития деменции и когнитивных нарушений при приеме статинов [47, 48]. К такому же выводу пришли и исследователи РКИ HPS (The Heart Protection Study) и PRO-

SPER (Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease), крупного метаанализа с включением более 46 тыс. пациентов из 25 РКИ (в 23 исследованиях применялись тесты на оценку когнитивной функции) [49–51].

Метаанализ с включением более 57 тыс. пациентов (наблюдение в исследованиях до 4 лет) показал связь приема статинов со снижением (на 38%, $p=0,001$) риска развития деменции [52]. Важно подчеркнуть, что именно статины при сравнении с терапией другими гипохолестеринемическими препаратами достоверно больше (на 18%) снижают риск любой деменции [53]. Механизмы позитивного влияния статинов связывают с воздействием на микрососудистое русло, включая повышение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, снижение уровня эндотелина-1, что способствует дилатации церебральных капилляров и усиливает мозговую кровоток.

Обсуждаемый сегодня вопрос: насколько достижение очень низкого уровня ХС ЛПНП при присоединении к статинам эзетимиба и/или ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9) может ухудшить когнитивную функцию пациента? Анализ результатов РКИ IMPROVE-IT [Examining Outcomes in Subjects With Acute Coronary Syndrome: Vytorin (Ezetimibe/Simvastatin) vs. Simvastatin] у пациентов с уровнем ХС ЛПНП <0,78 ммоль/л в течение 6 лет, FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) у пациентов с ХС ЛПНП <0,5 ммоль/л в течение 1,8 года и EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence on cognitive Health in high cardiovascular risk Subjects), включавшего 1204 пациента из исследования FOURIER, с уровнем ХС ЛПНП 0,28–0,44 ммоль/л, не показали увеличения нейрокогнитивных нарушений [54–56].

Исследования с менделевской рандомизацией подтвердили, что полиморфизм генов PCSK9 и HMGCR, связанный с низким уровнем ХС ЛПНП на фоне приема ингибиторов PCSK9 и статинов, не повышает риск развития болезни Альцгеймера, сосудистой и другой деменции или болезни Паркинсона.

Питавастатин: особенности статина последнего поколения

Питавастатин относится к статинам, имеющим оптимальное соотношение клинического эффекта в снижении уровня атерогенных липидов и липопротеидов крови с хорошим профилем переносимости и высоким потенциалом безопасности.

В исследовании LIVES-study (Livazo Effectiveness and Safety Study) в течение 1 года наблюдали за 20 279 больными с ГЛП, а после этого срока установили наблюдение за 6605 больными из этой когорты до 5 лет [57, 58]. На терапии питавастатином наблюдалось комплексное улучшение липидного спектра крови через 12 и 104 нед: снижение уровня ХС ЛПНП на 29 и 31,3% соответственно, ТГ – на 6,1 и 6,1% (при ТГ > 1,7 ммоль/л – на 22,7 и 24,2%) и повышение концентрации ХС ЛПВП на 3,8 и 5,9%, но особенно у лиц с исходно низким (менее 1,0 ммоль/л) уровнем (на 19,3 и 24,6%). НЭ или случаи непереносимости препарата в сравнении с другими статинами оказались самыми низкими как при учете более коротких сроков наблюдения (до 1 года), так и при продолжительных (до 5 лет). Через 2 года из 19 925 пациентов миалгия развилась у 1,08%, миопатия – 0,03%, повышение КФК – 2,74%, АЛТ – 1,79% и АСТ – 1,50% [59].

В крупном проспективном многоцентровом РКИ REAL-CAD (Randomized Evaluation of Aggressive or moderate Lipid lowering therapy with pitavastatin in Coronary Artery Disease) изучалась эффективность разных доз питавастина 1 мг и 4 мг в снижении риска ССО при стабильном течении ИБС (n=13 054) в течение 3,9 года [60]. Питавастин в дозе 4 мг имел явные клинические преимущества в дополнительном снижении относительного риска (ОР) развития комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального ишемического инсульта или нестабильной стенокардии, требующей срочной госпитализации) на 19% (ОР 0,81, 95% ДИ 0,69–0,95; $p=0,01$); основной вторичной конечной точки (первичная конечная точка + коронарная реваскуляризация) – на 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,73–0,93; $p=0,002$); ИМ – на 43% (ОР 0,57, 95% ДИ 0,38–0,83, $p=0,004$), всех коронарных реваскуляризаций – на 14% (ОР 0,84, 95% ДИ 0,76–0,96; $p=0,008$) и смерти от всех причин – на 19% (ОР 0,81, 95% ДИ 0,68–0,98; $p=0,03$).

Прерывание лечения произошло только у 9,8% пациентов на интенсивной терапии и у 8,1% пациентов на малоинтенсивной терапии ($p<0,001$); табл. 2. Важным явилось практически отсутствие случаев развития рабдомиолиза, редко встречались мышечные жалобы, что не выходит за рамки подобных жалоб при использовании любых других статинов в максимальной дозе. При возрастании дозы питавастина не был выявлен рост активности ферментов КФК, АЛТ и АСТ, а также риска развития СД и психологических нарушений.

Интересными оказались результаты РКИ PEARL (Pitavastatin Heart Failure Study), оценивающие эффекты питавастина в дозе 2 мг у японцев (n=288) с хронической сердечной недостаточностью и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 45% и менее против группы контроля (n=286) [61]. У пациентов с ФВ ЛЖ в пределах ≥ 30 – <45 % на терапии питавастином наблюдалось достоверное снижение ОР развития первичной конечной точки – кардиальной смерти и госпитализации из-за ухудшения ХСН на 42,5% (95% ДИ 0,308–0,896; $p=0,018$), госпитализации из-за ХСН – на 40,8% (95% ДИ 0,282–0,915; $p=0,024$) и смерти от всех причин – на 38,5% (95% ДИ 0,238–0,989; $p=0,046$). У такой тяжелой категории пациентов на питавастатине частота появления миалгий была низкой – 1,39% (0,35% в группе контроля), повышение КФК встречалось у 1,04% пациентов (0% в группе контроля), нарушения в желудочно-кишечном тракте – у 0,69% (1,04%

в группе контроля) и функции печени – у 0,69% (0,7% в группе контроля), что свидетельствовало об отличной переносимости препарата.

В проспективном РКИ JAPAN-ACS (Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome) с участием 307 пациентов с ОКС, подвергнутых успешной реваскуляризации, оценивали влияние (через 8–12 мес) терапии 4 мг питавастина и 20 мг аторвастина на атероматоз [62]. Выявлен сопоставимый эффект двух препаратов в отношении степени регресса атеромы, оцениваемый посредством внутрисосудистого ультразвукового исследования: средний процент изменения ее объема составлял $16,9 \pm 13,9\%$ на питавастатине и $18,1 \pm 14,2\%$ на аторвастатине ($p=0,05$). Прекратили прием препарата по разным причинам 2,7% пациентов на питавастатине и несколько больше – на аторвастатине – 4,7% (табл. 3). Приверженность пациентов терапии была также несколько выше на терапии питавастином – 80,3% против 73,8% на аторвастатине.

Эффективность и безопасность назначения питавастина 2 мг для лечения дислипидемии у 22 пациентов с НАЖБП изучались в открытом исследовании. Для оценки эффективности 12-месячной терапии применялись клинические, лабораторные и гистологические (данные биопсии) параметры [63]. Статин привел к снижению уровня АЛТ на 33,2% ($p<0,01$) и γ -глутамилтранспептидазы – на 36,9% ($p<0,05$). У пациентов с ГЛП 2-го типа выявлено уменьшение степени выраженности стеатоза и активности заболевания по шкале NAS (используется для полуколичественной оценки тяжести течения и стадии) без прогрессирования фиброза, воспаления и дистрофии.

Метаанализ исследований, сравнивающих эффективность питавастина с плацебо или другими статинами, показал отсутствие влияния данного статина на риск развития новых случаев СД или нарушения метаболизма глюкозы [64]. В исследовании LIVES прием питавастина не способствует развитию гипергликемии и СД, напротив, он умеренно снижает уровень HbA_{1c} на 0,28% ($p<0,001$) у больных СД, получавших гипогликемические препараты (n=922) [65].

Результаты 6-летнего проспективного крупного (n=1120) РКИ J-PREDICT (Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance) свидетельствуют, что прием питавастина (1–2 мг в день) пациентами с НТГ сопряжен с достоверным снижением ОР развития СД (ОР 0,82, 95% ДИ 0,68–0,99; $p=0,041$) против изменения образа жизни [66]. Доказательства низкого диабетогенного эффекта высокой дозы питавастина (4 мг в день) у больных с МС и дислипидемией были подтверждены в исследованиях CAPITAIN (Chronic and Acute effects of PITAvastatin on monocyte phenotype, endothelial dysfunction and HDL atheroprotective function in patients with metabolic syndrome) и PREVAIL-US (Pitavastatin compared with pravastatin in Lowering LDL-C in the USA) [67].

В исследовании S.Huang и соавт. показано, что 6-месячное лечение больных СД 2-го типа питавастином снижает уровень HbA_{1c} , в том числе у пациентов, у которых предшествующий прием аторвастина провоцировал ухудшение гликемического профиля [68]. Y.Wang и соавт. изучали влияние интенсивной терапии питавастином (в дозе 4 мг) на углеводный обмен больных с ОКС без подъема сегмента ST в сравнении с терапией аторвастином (в дозе 20 мг в день) [69].

Через 6 мес при сопоставимом снижении уровней общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ, апобелка (Апо) В достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей углеводного обмена (уровня глюкозы, показателя ИР – НОМА-IR и HbA_{1c}) произошло только на фоне питавастатина, но не в группе аторвастатина.

Данные выполненных к настоящему времени исследований указывают на низкий диабетогенный эффект питавастатина. Механизмы этого феномена активно обсуждаются. Известно, что питавастатин существенно повышает уровень ЛПВП, играющих важную роль в выведении ХС из клеток поджелудочной железы, что может улучшать секрецию инсулина [70]. Питавастатин – один из немногих статинов, увеличивающих продукцию АпоА1 – основного протеина ЛПВП. Имеются сообщения о том, что низкий уровень АпоА1 (наряду с повышенным индексом массы тела и гликемией натощак) является независимым предиктором развития новых случаев СД 2-го типа (по данным 4-летнего исследования) [71]. Снижение АпоА1 на одно стандартное отклонение (SD, на 0,25 ммоль/л) увеличивает риск развития СД 2-го типа на 97% ($p < 0,002$) среди городских жителей Китая. Известно, что АпоА1 влияет на метаболизм глюкозы через многие механизмы, включая повышение секреции инсулина, увеличение инсулиннезависимого поглощения глюкозы в мышцах и жировой ткани, улучшение чувствительности к инсулину периферических тканей, предотвращение дисфункции адипоцитов и восстановление экспрессии адипонектина. Показано, что питавастатин способен повышать концентрацию адипонектина. Недавний метаанализ, включающий 13 проспективных исследований с 14 589 пациентами и 2623 случаями СД 2-го типа продемонстрировал, что высокая концентрация адипонектина связана с низким риском развития диабета [72].

Заключение

Доказано, что польза статинов в предупреждении ССС превышает их риски (табл. 4). Абсолютная польза от приема статина у конкретного пациента зависит от величины его ССР и степени снижения уровня ХС ЛПНП в процессе терапии. Развитие НЭ на фоне приема статинов часто преувеличено. В целом статины имеют хороший профиль переносимости. В то же время доказан умеренный диабетогенный эффект статинов (исключение питавастатина), в первую очередь, у пациентов с МС и преддиабетом. Однако в отсутствии head-to-head исследований сложно определить влияние разных статинов на гомеостаз глюкозы.

Известно, что статины не влияют на когнитивные нарушения и не увеличивают риск развития катаракты. Клинически значимые повреждения печени на терапии статинами встречаются нечасто, имеют класс-эффект и зависимость от принимаемой дозы статина. Важно понимать, что клиническая польза от приема статинов в первичной и вторичной профилактике ССО существенно превышает риск развития возможных НЭ, которые чаще бывают легкой или умеренной степени выраженности.

Повышенное внимание средств массовой информации к бездоказательно завышенному риску НЭ статинов приводит к преждевременному отказу пациентов от терапии, что повышает их ССР [42]. Роль врача в повышении приверженности пациента терапии статинами является ключевой. Необходимо до старта терапии статинами обсудить с пациентом ее клиническую пользу, оценить полезность терапии для дан-

ного пациента, «взвесив» потенциал снижения ССР против возможного развития НЭ, сделав акцент на том, что НЭ у конкретного пациента можно успешно преодолеть.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
2. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
3. Bubaescu I, Izzedine H. Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. *Clin Biochem* 2007; 40: 575–84. DOI: 10.1016/j.clinbiochem
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272.
5. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res* 2014; 88: 3–11.
6. Catapano AL. Pitavastatin: a different pharmacological profile. *Clin Lipidol* 2012; 7 (3): 3–9.
7. 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.
8. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Деев А.Д. Терапия статинами в реальной клинической практике у пожилых пациентов с гиперлипидемией и коронарной болезнью сердца. Российская программа ЭФФОРТ. Атеросклероз и дислипидемии. 2018; 1: 5–16.
[Bubnova M.G., Aronov D.M., Deev A.D. Terapiia statinami v real'noi klinicheskoi praktike u pozhiblykh patsientov s giperlipidemiei i koronarnoi bolezni'u serdtsa. Rossiiskaia programma EFFORT. Ateroskleroz i dislipidemii. 2018; 1: 5–16 (in Russian).]
9. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity Mechanistic Insights and Clinical Implications. *Circ Res* 2019; 124: 328–50. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118312782
10. Toth PP, Patti AM, Giglio RV et al. Management of Statin Intolerance in 2018: Still More Questions Than Answers. *Am J Cardiovasc Drugs* <https://doi.org/10.1007/s40256-017-0259-7>
11. Tobert JA, Newman CB. Statin tolerability: in defence of placebo-controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 891–6. DOI: 10.1177/2047487315602861
12. Banach M, Rizzo M, Toth PP 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. DOI: 10.5114/aoms.2015.49807
13. Tobert JA, Newman CB. The nocebo effect in the context of statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 739–47.
14. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A et al. ASCOT Investigators. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017; 389: 2473–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31075-9

15. Nissen SE. Statin denial: an internet-driven cult with deadly consequences. *Ann Intern Med* 2017; 167: 281–2.
16. Khan S, Holbrook A, Shab BR. Does Googling lead to statin intolerance? *Int J of Cardiol* 2018; 25: 25–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.085
17. Penson PE, Mancini GBJ, Toth PP et al. Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group & International Lipid Expert Panel (ILEP). Introducing the 'Drucebo' effect in statin therapy: a systematic review of studies comparing reported rates of statin-associated muscle symptoms, under blinded and open-label conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9: 1023–33. DOI: 10.1002/jcsm.12344
18. Guyton JR, Bays HE, Grundy SM, Jacobson TA. The national lipid association statin intolerance panel. An assessment by the statin intolerance panel: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8 (Suppl. 3): S72–81.
19. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/ NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2018. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
20. Coben 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.
21. Chodick G, Shalev V, Gerber Y et al. Longterm 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.
22. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97: 52C–60C.
23. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA et al. The National Lipid Association's Muscle Safety Expert P. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8: S58–S71.
24. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, A etiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36: 1012–22.
25. Neuman CB, Preiss D, Tobert JA et al. Statin Safety and Associated Adverse Events A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018; 38: e00–e00. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000073
26. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M et al. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): revision for clinical use, content validation, and interrater reliability. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017; 31: 179–86.
27. Muntean DM, Thompson PD, Catapano AL et al. Statin-associated myopathy and the quest for biomarkers: can we effectively predict statin-associated muscle symptoms? *Drug Discov Today* 2017; 22: 85–96. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.09.001
28. Elam MB, Majumdar G, Mozhui K et al. Patients experiencing statin induced myalgia exhibit a unique program of skeletal muscle gene expression following statin re-challenge. *PLoS One* 2017; 12: e0181308. DOI: 10.1371/journal.pone.0181308
29. Brunham LR, Baker S, Mammen A et al. Role of genetics in the prediction of statin-associated muscle symptoms and optimization of statin use and adherence. *Cardiovasc Res* 2018; 114: 1073–81. DOI: 10.1093/cvr/cvy119
30. De Pinieux G, Chariot P, Ammi-Sand M et al. Lipid-lowering drugs and mitochondrial function: effects of HMG-CoA reductase inhibitors on serum ubiquinone and blood lactate/pyruvate ratio. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 333–7.
31. Calvano J, Achanzar W, Murphy B et al. Evaluation of microRNAs-208 and 133a/b as differential biomarkers of acute cardiac and skeletal muscle toxicity in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 312: 53–60.
32. Davidson MH, Robinson JG. Safety of aggressive lipid management. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1753–62.
33. Bays H, Coben DE, Chalasani N, Harrison SA. The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Lipid Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8: S47–S57.
34. Mach F, Ray KK, Wiklund O et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018; 39: 2526–39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy182
35. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
36. Pastori D, Polimeni L, Baratta F et al. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 4–11.
37. Kim RG, Loomba R, Prokop IJ, Singh S. Statin use and risk of cirrhosis and related complications in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1521–30.
38. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–42.
39. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a metaanalysis. *JAMA* 2011; 305: 2556–64.
40. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA 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.
41. Cederberg H, Stanca'kova A, Yaluri N et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia* 2015; 58: 1109–17.
42. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 894–900.
43. Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins—mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 90–110.
44. Sverdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 351–61.
45. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA_{1c} and incident diabetes: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis* 2015; 241: 409–18. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.001
46. Simons M, Keller P, Dichgans J, Schulz JB. Cholesterol and Alzheimer's disease: is there a link? *Neurology* 2001; 57: 1089–93.
47. US. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. 2012 <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm> (14 September 2017).
48. Richardson K, Schoen M, French B et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 159: 688–97.
49. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
50. Trompet S, van Vliet P, de Craen AJ et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. *J Neurol* 2010; 257: 85–90.
51. Ott BR, Daiello LA, Dababreh IJ et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2015; 30: 348–58.

52. Song Y, Nie H, Xu Y et al. Association of statin use with risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Ger Gerontol Int* 2013; 13: 817–24.
53. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57: 1439–43.
54. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA et al. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol a prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 547–55.
55. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG et al. FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017; 390: 1962–71.
56. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K et al. EBBINGHAUS Investigators. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017; 377: 633–43.
57. Kastelein JJ, Braamskamp M. Pitavastatin: an overview of the LIVES study. *Clin Lipidol* 2012; 7 (3 Suppl. 1): 25–31.
58. Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. *Atheroscler Suppl*. 2011; 12: 285–8.
59. Kuribara Y, Douzono T, Kawakita K, Nagasaka Y. A large-scale, long-term, prospective postmarketing surveillance of pitavastatin (LIVALO Tablet) – LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *Jpn Pharmacol Ther* 2008; 36: 709–31.
60. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H et al. High dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD): a randomized superiority trial. *Circulation* 2018; 137: 1997–2009. DOI: 10.1161/circulationaha.117.032615
61. Takano H, Mizuma H, Kuwabara Y et al. On behalf of the PEARL Study Investigators Effects of Pitavastatin in Japanese Patients With Chronic Heart Failure. The Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J* 2013; 77: 917–25.
62. Hiro T, Kimura T, Morimoto T et al. for the JAPAN-ACS Investigators. Effect of Intensive Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndrome A Multicenter Randomized Trial Evaluated by Volumetric Intravascular Ultrasound Using Pitavastatin Versus Atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome] Study). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 293–302.
63. Hyogo H, Ikegami T, Tokushige K et al. Efficacy of pitavastatin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: an open-label, pilot study. *Hepatol Res* 2011; 41: 1057–65.
64. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA_{1c} and incident diabetes: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis* 2015; 241: 409–18. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.001
65. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urasbima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Exp Opin Pharmacother* 2010; 11: 817–28.
66. J-PREDICT Study Group: Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (J-PREDICT) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00301392>.
67. Chapman MJ, Orsoni A, Robillard P et al. Effect of high-dose pitavastatin on glucose homeostasis in patients at elevated risk of new-onset diabetes: insights from the CAPITAIN and PREVAIL-US studies. *Curr Med Res Opin* 2014; 1–10.
68. Huang C, Huang Y, Hsu B. Pitavastatin improves glycated hemoglobin in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Invest* 2016; 7: 769–76.
69. Wang Y, Fu X, Gu X, et al. Effects of intensive pitavastatin therapy on glucose control in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiovasc Dis* 2017; 7(4): 89–96.
70. Drew BG, Rye KA, Duffy SJ et al. The emerging role of HDL in glucose metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 237–45.
71. Wu X, Yu Z, Su W et al. Low levels of ApoA1 improve risk prediction of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Lipidol* 2017. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
72. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 302: 179–88.
73. Collins R, Reith C, Emberson J et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy [published correction appears in *Lancet*. 2017; 389: 602]. *Lancet* 2016; 388: 2532–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5

Информация об авторе / Information about the author

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лаб. профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ НМИЦ ПМ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2250-5942>

Marina G. Bubnova – D. Sci. (Med.), Head of the Department of Rehabilitation and Secondary Prevention of Combined Pathology with a Laboratory Prevention of Atherosclerosis and Thrombosis of National Medical Research Center for Preventive Medicine. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2250-5942>

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.03.2019