

Плейотропні ефекти статинів — друзі чи вороги?



О.А. Коваль

У перекладі з давньогрецької «плейотропність» означає множинні додаткові дії. Спочатку цей термін використовувався в генетичних дослідженнях. У випадку зі статинами плейотропними є клініко-біохімічні ефекти, що пов'язані з основним механізмом їхньої дії – блокадою активності ключового ферменту в синтезі холестерину (ГМГ-КоА-редуктази), але не безпосередньо зі зниженням рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів і прямо цим зниженням не опосередковані.

У результаті наукових досліджень і з накопиченням практичного досвіду стало очевидним, що препарати, які діють тільки на один, хоча й важливий, механізм захворювання, завжди будуть обмеженими в ефективності та широкому використанні. Ця думка підтверджується прикладами довгої долі різних відомих препаратів. Ацетилсаліцилова кислота, перш ніж відкрили її антитромбоцитарну дію, 50 років застосовувалася виключно як протизапальний і жарознижувальний засіб; силденафіл, початково відомий як препарат для впливу на перебіг серцевої недостатності, м'якший і ефективніший за нітрати, нині використовується для лікування еректильної дисфункції та легеневої гіпертензії; гліфлосини, почавши з ендокринології, вже досить активно перекочовують до кардіології та нефрології.

Ще з 1988 року ми у своїй клініці досліджували плейотропні, переважно імунологічні неліпідні механізми прогресування атеросклерозу й довели, що тільки препарати, які поряд із потужною гіполіпідемічною дією мають плейотропні ефекти, матимуть комплексну антиатерогенну дію й будуть успішними. Тоді всі ще тільки починали використовувати статини в клініці, тривало перше дослідження 4S із м'яким симвастатином (1994), яке докорінно змінило клінічну кардіологію в усьому світі, знизивши на 30% загальну й на 42% – кардіоваскулярну смертність. Його результати спочатку пов'язували клінічний успіх тільки зі впливом на холестерин. Однак із появою нових досліджень і потужніших препаратів (розувастатин, аторвастатин) було доведено, що статини мають розмаїття інших, дуже важливих для зупинення прогресування атеросклерозу дій.

Чіткі відповіді на запитання щодо плейотропних ефектів є практично важливими, тому що найчастіше лікарі виправдовують непризначення статинів або раннє переривання терапії саме чи то дійсними, чи то уявними їхніми негативними плейотропними ефектами.

Плейотропні ефекти всіх препаратів, зокрема статинів, можуть бути як позитивними, так і негативними. Активне та постійне обговорення цього питання саме щодо статинів пов'язано зі всесвітнім поширенням відповідної терапії, увагою медіа до цього питання, що навіть відзначається в спеціалізованих консенсусних документах 2015-2017 років.

Тож оцінімо спочатку наявні дані щодо негативних плейотропних ефектів статинів: їх поширеність, науково обґрунтовані підстави для скасування цієї життєдайної

Симптом	Біомаркер	Опис
Є «м'язові» скарги	Нормальна КФК	Часто так звана міалгія. Може бути пов'язаною з терапією статинами. Певний зв'язок відсутній, зважаючи на відсутність достовірного переважання частоти в групах лікування статинами в багатоцентрових клінічних дослідженнях порівняно з плацебо
Є «м'язові» скарги	КФК > 1 ВРН < 4 ВРН; КФК > 4 < 10 ВРН	Малі підвищення КФК із наявністю м'язових симптомів частіше пов'язані з фізичною активністю та вправами, але можуть асоціюватися з терапією статинами. Може існувати ризик тяжких проблем із м'язами
Є «м'язові» скарги	КФК > 10 ВРН	Часто називають міозитом, або міопатією, навіть за відсутності змін у біоптатах або суттєво вираженої клінічної слабкості в м'язах. У дослідженнях частота порівняно з плацебо становить близько 1 випадку на 10 тис. на рік. Біль частіше локалізується проксимально, можуть спостерігатися чутливість і слабкість. Можуть бути пов'язані з супутніми захворюваннями із залученням м'язів
Є «м'язові» скарги	КФК > 40 ВРН	Часто розглядають як рабдоміоліз, асоційований із погіршенням функції нирок і міоглобінурією
Немає скарг	КФК > 1 ВРН < 4 ВРН	Підвищення рівня КФК виявляють випадково, може мати стосунок до терапії статинами. Обов'язково оцінка функції щитоподібної залози та зв'язку з фізичними навантаженнями
Немає скарг	КФК > 4 ВРН	Незначне підвищення рівня КФК спостерігалось в дослідженнях, у яких КФК вимірялася регулярно. Потребує повторного визначення, але навіть у разі персистенції клінічне значення невизначене

Примітка: ВРН – верхній рівень норми.

Чинники ризику виникнення САМС	
Антропометричні	Вік понад 80 років (увага із 75), жіноча стать, низький індекс маси тіла, азіатське походження
Конкурентні стани	Гостра інфекція, гіпотирозидизм, порушення функції нирок (хронічна хвороба нирок III-V стадій) або значне порушення функції печінки
Хірургія	Із високими метаболічними вимогами; можна перервати на час великих операцій
Анамнез	Підвищення КФК > 10 ВРН; попередня міалгія нез'ясованої етіології; запальні/спадкові нейром'язові/м'язові захворювання; попередньо зафіксовані САМС, у тому числі з іншою ліпідознижувальною терапією
Генетика	Поліморфізм СYP, білків-транспортів
Інші чинники ризику	Високий рівень фізичної активності, дієта (великі кількості грейпфрутового/журавлиного соку, зеленого чаю), алкоголь, зловживання препаратами (кокаїн, амфетамін, героїн)
Чинники впливу на фармакокінетику статинів, що пов'язані з виникненням САМС	
Високодозова статинотерапія	
Поліпрагмазія	
Лікарські взаємодії (гемфіброзил, макроліди, азольні протигрибкові, протеазні інгібітори, імуносупресанти, циклоспорин, інгібітори СYP, інгібітори транспортних білків)	

терапії та деякі хитрощі лікарського мистецтва ведення хворих, у яких дійсно спостерігаються негативні ефекти.

→ **Нові випадки цукрового діабету (ЦД).** Лабораторні (без клінічних симптомів) ознаки порушення метаболізму глюкози ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$) протягом дослідження зафіксовано в середньому в 1 випадку на 1000 пацієнто-років. Переважно це були хворі з метаболічним синдромом і порушенням толерантності до глюкози, предіабетом (який, до речі, в більшості досліджень спочатку в учасників не перевірявся). Проте конверсія предіабету в ЦД і без статинотерапії є високою. Водночас використання статинів запобігало 5 серцево-судинним смертям, що однозначно свідчить про абсолютну користь продовження терапії, ще більшу для хворих на ЦД.

→ **М'язові симптоми** дуже різняться за характером і частотою й також рідко прямо пов'язані з терапією статинами.

Їхня сучасна міжнародна класифікація наведена в таблиці 1. Треба констатувати, що в клінічній практиці за появи скарг у хворого, який приймає статини, цього достатньо для пов'язання їх суто з терапією, а рівень креатинфосфокінази (КФК) визначають дуже рідко, майже ніколи. Проте правильним є такий алгоритм: 1) фіксація статин-асоційованих м'язових симптомів (САМС) і їх фізикальна оцінка; 2) оцінка чинників ризику САМС і супутньої терапії, що змінює фармакокінетику статинів (табл. 2); 3) визначення КФК. Останній крок є обов'язковим для подальшої оцінки причини, й саме міалгія, інші САМС, які набагато рідше сполучаються з підвищенням КФК у понад 4 рази, безсумнівно, потребують уваги, тому що винні в 75% випадків переривання статинотерапії за кордоном. На жаль, у нас достатньо лише самої скарги на наявність САМС. Хоча в дослідженнях сучасної терапії інгібіторами PCSK-9

неодноразово достовірно зафіксовано ефект ноцебо – попередні негативні очікування щодо появи САМС, які не мають подальшого об'єктивного підтвердження. Про це теж варто пам'ятати.

Якщо хворий почав скаржитися на біль у м'язах, треба насамперед упевнитися, що це дійсно пов'язано зі статинами, а не з наявною коморбідністю, посиленням фізичного навантаження, інфекційною захворюванням, невиявленою гіпофункцією щитоподібної залози, переднявним дефіцитом вітаміну D (саме так: власне статини не спричиняють дефіциту вітаміну D), обструкцією жовчних ходів, прийомом взаємоактивних інших препаратів, великою кількістю грейпфрутів і журавлини в дієті. Наступним кроком є визначення рівня КФК. Потім варто на тиждень скасувати статини й відновити в попередній дозі. За повернення симптомів доцільно перейти на інший статин, особливо потужніший, але в меншій дозі, використати комбіноване гіполіпідемічне лікування, обов'язково скасувати й не використовувати біодобавки для усунення симптомів.

→ **Інші негативні ефекти, що їх приписували статинотерапії.** Численні метааналізи не підтвердили виникнення або посилення когнітивної дисфункції, ризику геморагічного інсульту та катаракти. Щодо порушення функцій печінки, то ще з 2012 року Управління з контролю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) не рекомендувало рутинно визначати їх перед початком терапії. Скасування терапії потребує лише гострий гепатит В, а непризначення статинів можливе за переднявного первинного біліарного цирозу, що є дуже рідкісним захворюванням. Щодо набагато частішого неалкогольного стеатогепатозу, поширеність якого постійно зростає, то статинотерапія не спричиняє подальшого підвищення рівня трансаміназ, навіть за їх попереднього помірного (менш як у 2 рази) підвищення, та знижує ризик розвитку подальшого цирозу й декомпенсації, навіть смертності, як нині вважають, завдяки пригніченню портальної гіпертензії. Усі ці дані наводять самі гепатологи в огляді 2017 року.

Водночас позитивні плейотропні ефекти статинів значно суттєвіші та вірогідно додатково підвищують виживання хворих. Ідеться, зокрема, про антитромботичну дію, що притаманна потужним статинам і особливо значна в розувастатину. Його антитромботичний ефект у дослідженні з первинної профілактики JUPITER на 43% ($p=0,007$) знизив число

тромбоемболічних ускладнень навіть у хворих із нормальними показниками ліпідів, але підвищеним рівнем високо-чутливого С-реактивного білка (СРБ). Сьогодні за допомогою високотехнологічних цитофлуориметричних методів виявлено, що розувастатин протидіє утворенню тромболойкоцитарних агрегатів, роз'єднуючи тромбоз і запалення. Безпрецедентні результати отримано в масштабному метааналізі, який включив 3 148 259 хворих: окрім пригнічення атеротромбозу та розвитку інфаркту міокарда спостерігалось зниження венозних тромбозів до 25%.

Статини, пригнічуючи активність ГМГ-КоА-редуктази, не тільки зменшують синтез холестерину, а й змінюють імунну відповідь організму. Й одразу більшість хворих і навіть лікарів скаже, що це погано, імунну відповідь потрібно підсилювати. Проте це не зовсім так, її потрібно гармонізувати. Статини мають чудову властивість зменшувати рівень надмірного неспецифічного запалення у відповідь на порушення ліпідного обміну з появою великої кількості окислених ЛПНЩ і сприяють зменшенню рівнів СРБ, інтерлейкінів 1 і 6, стабілізації продукції радикалів кисню моноцитами та нейтрофілами, що запобігає дестабілізації атеросклеротичної бляшки, її ерозії та розриву, а також тромбозу, тобто безпосередньо розвитку гострих несприятливих серцево-судинних подій. При цьому природна імунна відповідь у хворих на атеросклероз, спротив організму інфекціям навіть покращуються. Це було вперше показано професором Kwak іще 2000 року, а потім і в клінічних дослідженнях. Аналізуючи результати захворюваності на гострі респіраторні вірусні інфекції в осіб, що були залучені до терапії аторвастатином (ASCOT-LLA), а потім продовжували приймати його у відкритій фазі протягом 11 років, було вірогідно зафіксовано зменшення захворюваності й ускладнення пневмоніями у хворих, які від початку дослідження приймали аторвастатин. Аналогічно згодом було ретроспективно встановлено кращу виживаність хворих на серцево-судинні захворювання (ССЗ), що приймали статини, в період епідемій MERS, лихоманки Ебола. Також статини покращують нормальні процеси розпізнавання патологічних клітин пухлин клітинами імунної системи, що дуже корисно в онкології та профілактиці виникнення пухлин, особливо з віком. Не можна оминути плейотропні ефекти статинів у хворих на COVID-19. Статинотерапія не є специфічним противірусним лікуванням, але впливає позитивно на всіх стадіях захворювання та сприяє покращенню його наслідків. Статини зменшують кількість холестерину в мембрані клітин, що утруднює проникнення вірусу, пригнічують вірусний ендотеліт, активність однієї з вірусних протеаз (Mpro), що зменшує його реплікацію. Вони також зменшують імовірність подальших автоімунних розладів, які ми нині стали спостерігати як наслідки раніше перенесеної інфекції. Знову-таки важливим є додатковий антитромботичний вплив на рівень тромбоемболічних подій. Наразі немає переконливих даних щодо лікування

самої інфекції статинами. Утім, потрібно обов'язково призначати цю терапію хворому на ССЗ, якщо він її не отримував, і в жодному разі не скасовувати, адже це вірогідно погіршить клінічні наслідки захворювання з урахуванням інших чинників. Якщо хворий уже в періоді реконвалесценції або перехворів, це не менш важливо, тому що компенсаторні механізми виснажилися, а ССЗ збереглися; зберігається й тривалий прозапальний і протромботичний «шлейф».

В Україні одним із найчастіше призначуваних лікарями розувастатинів є Клівас виробництва компанії Acino. Рівень біоеквівалентності Клівасу відповідає такому оригінального розувастатину,

що дозволило віднести цей препарат до класу В1 довідника лікарських засобів RX індекс.

Доступність при високій якості – це те, що Acino завжди ставить на перший

план. Високотехнологічність виробництва та соціальна програма «З турботою про співвітчизника» дають можливість багатьом пацієнтам України отримувати якісну статинотерапію.

Отже, розгляд плейотропних ефектів статинів підтверджує різноманітні позитивні дії препаратів, насамперед потужних, поза суто обміном ліпідів, що вносить неоціненний вклад у загальне виживання хворих без серцево-судинних ускладнень і повторних подій. Докладний аналіз негативних плейотропних ефектів статинів, особливо з огляду на великі та тривалі дослідження, однозначно підтверджує безпечність цієї терапії при тривалому використанні.

Список літератури знаходиться в редакції.
UA-CLIV-PUB-012023-101

Клівас

Час судинам працювати без холестерину

Ефективно знижує рівень ХС та ХСЛПНЩ¹

Висока якість виробництва, підтверджена європейським GMP сертифікатом²

Доступна терапія, завдяки соціальній програмі³

Клівас 20: Розувастатин кальцій, 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Застосовувати перорально за призначенням лікаря.

Клівас 10: Розувастатин кальцій, 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Застосовувати перорально за призначенням лікаря.

Клівас 20: Розувастатин кальцій, 90 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Застосовувати перорально за призначенням лікаря.

Клівас 10: Розувастатин кальцій, 90 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Застосовувати перорально за призначенням лікаря.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Клівас.
Склад. 1 таблетка містить розувастатину кальцію 10,4 мг або 20,8 мг (у перерахуванні на розувастатин 10 мг або 20 мг). Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакологічні властивості. Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарилкоаenzим А у мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин зменшує рівень холестерину-ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), збільшує рівень ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Показання. Лікування гіперхолестеринемії. Профілактика серцево-судинних ускладнень. Протипоказання. Гіперчутливість до розувастатину або будь-якої допоміжної речовини; активне захворювання печінки, в тому числі стійке підвищення сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-яке підвищення трансаміназ у сироватці крові, що втрічі перевищує верхню межу норми (ВМН); тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); міопатія; одночасний прийом циклоспорину, період вагітності та годування груддю; жінок репродуктивного віку, що не застосовують належні засоби контрацепції. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів належать: порушення функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); гіпотиреоз; наявність в індивідуальному або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань; наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами; зловживання алкоголем; ситуації, що можуть призвести до підвищення рівня препарату у плазмі крові; належність пацієнтів до монголоїдної раси; супутнє застосування фібрата. Побічні реакції. Зазвичай слабкі та тимчасові. Головний біль, запаморочення, запор, нудота, біль в животі, біль у м'язах, астенія. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. №UA / 12971/01/01, №UA / 12971/01/02. Виробник: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, Київ, 6-р В. Гавела, 8. ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» (Група компаній Acino, Швейцарія).

Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Розувастатин ефективно знижує рівень ХС ЛПНЩ (загальний ХС не є цільовим показником) і підвищує ХС ЛПВЩ Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR® Trial). Am J Cardiol. 2003;92(2):152-60. 2. <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPCompliance.do>. 3. <https://acino.ua/news/acino-podovzhuye-diyu-vseukrayinskyi-socialnoyi-programi-z-turbotoyu-pro-spivvitchnika>.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Група компаній Acino, Швейцарія

