

Редакционная статья

© Е.З. Голухова, 2021

УДК 616.1

Е.З. Голухова

Еще раз о профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, статинах, их побочных эффектах и пользе

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор;
orcid.org/0000-0002-6252-0322, e-mail: egolukhova@yahoo.com

Резюме

До настоящего времени использование статинов для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний вызывает больше вопросов, нежели их использование с целью вторичной профилактики. Автор анализирует данные последних рандомизированных исследований и метаанализа, а также результаты наблюдения больных, относящихся к разным группам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в реальной клинической практике. Большинство исследований приводят побочные эффекты статинов (миалгии, миопатии, дисфункция печени и почек, развитие катаракты) в сопоставлении с показателями эффективности – снижением числа больших сердечно-сосудистых событий. Снижение последних является важнейшим преимуществом первичной профилактики при использовании статинов в группах риска.

Ключевые слова: профилактика, сердечно-сосудистые заболевания, статины, сердечно-сосудистые риски

Для цитирования: Голухова Е.З. Еще раз о профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, статинах, их побочных эффектах и пользе. *Креативная кардиология*. 2021; 15 (3): 303–6. DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-303-306

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.09.2021
Принята к печати 06.09.2021

E.Z. Golukhova

Once again about cardiovascular risk prevention, statins, its adverse effects and benefits

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

Elena Z. Golukhova, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of RAS, Director; orcid.org/0000-0002-6252-0322,
e-mail: egolukhova@yahoo.com

Abstract

The associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease and type and dosage of statins are still less evident comparing with secondary prevention. The author analyzed the results of recent systematic reviews and meta-analysis and real clinical practice data. Primary outcomes were common adverse events: self-reported muscle symptoms, clinically confirmed muscle disorders, liver dysfunction, renal insufficiency, diabetes, and eye conditions. Secondary outcomes included myocardial infarction, stroke, and death from cardiovascular disease as measures of efficacy. For primary prevention of cardiovascular disease, the risk of adverse events attributable to statins was low and did not outweigh their efficacy in preventing cardiovascular disease, suggesting that the benefit-to-harm balance of statins is generally favorable.

Keywords: prevention, cardiovascular disease, statins, cardiovascular risk factors

For citation: Golukhova E.Z. Once again about cardiovascular risk prevention, statins, its adverse effects and benefits. *Creative Cardiology*. 2021; 15 (3): 303–6 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-303-306

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Received September 03, 2021
Accepted September 06, 2021

Вряд ли в современной кардиологии найдутся препараты со столь значимой доказательной эффективностью в лечении и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, как статины; тем не менее, когда речь идет о первичной профилактике, в частности, — при использовании у асимптомных больных с гиперхолестеринемией без сердечно-сосудистой патологии, пациентов с повышенными рисками развития сердечно-сосудистых заболеваний абсолютные преимущества статинов менее очевидны, а профиль соотношения польза/вред менее благоприятен. С целью изучения этих особенностей нашими коллегами был выполнен представленный метаанализ рандомизированных контролируемых исследований. Практически одновременно был опубликован обзор об использовании статинов у обширной группы больных с разными 10-летними рисками развития сердечно-сосудистых заболеваний, основанный на анализе электронных карт.

Речь идет о статье, опубликованной в июне этого года в *BMJ* и посвященной частоте развития различных неблагоприятных эффектов при назначении статинов — от миалгий до печеночной дисфункции, миопатии, хронической болезни почек (ХБП), развития диабета, патологии глаза и многих других, составивших первичную конечную точку [1]. С целью дифференциации существенных и менее значимых проблем авторы выделили «миалгии как клинический симптом» и клинически подтвержденные миопатии (показатели безопасности). Вторичной конечной точкой стали развитие инфаркта миокарда, инсульта и летального исхода вследствие сердечно-сосудистого заболевания (показатели эффективности). В метаанализ были включены только крупные рандомизированные контролируемые исследования (не менее 100 участников) у взрослых без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний, в которых сравнивали группу принимающих статины и не использующих данный препарат либо сопоставляющие

различные типы или дозы статинов, представленные в известных международных базах цитирования.

Всего из 7555 опубликованных исследований в анализ включены 62 с 120 456 участниками, наблюдаемыми в среднем в течение 3,9 последующих лет (средний возраст 61 год, 40% женщин). В результате проведенного метаанализа были определены различия в исходах между принимающими и не принимающими статины, абсолютные различия в риске развития событий на 10 000 пациентов, пролеченных в год. Сетевой метаанализ был также проведен для сравнения побочных эффектов разных типов статинов. Большинство исследований включали больных с гиперлипидемией (липопротеины низкой плотности (ЛПНП) более 3 ммоль/л); в исследование вошли больные с коморбидной патологией — в том числе сахарным диабетом, артериальной гипертензией. Среди используемых статинов были (в порядке уменьшения числа исследований): аторвастатин, правастатин, розувастатин, питавастатин, симвастатин, ловастатин, флувастатин. Наиболее частыми побочными эффектами были клинически подтвержденные миопатии (42 исследования), за ними следовали субъективные жалобы на миалгии (40 исследований), дисфункция печени (38 исследований), реже встречались почечная недостаточность, сахарный диабет и нарушения зрения (соответственно 16, 10 и 6 исследований). Уровень доказательности для попарного сравнения групп, принимающих и не принимающих статины для основных вышеупомянутых исходов — показателей безопасности и эффективности (миалгии, печеночная дисфункция и развитие больших кардиоваскулярных осложнений) был оценен как высокий, а для различий между разными статинами — как низкий.

Применение статинов приводило к некоторому увеличению частоты жалоб на мышечные боли (отношение шансов (ОШ) 1,06). Между тем не было выявлено ассоци-

аций между применением статинов и клинически подтвержденными миопатиями (подобные случаи в основном были представлены в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании HOPE-3). Статины увеличивали риски дисфункции печени (ОШ 1,33), что определялось подъемом печеночных энзимов, а также почечной недостаточностью (ОШ 1,14), включая наличие протеинурии и неспецифических поражений почек (наиболее значимое влияние на эти цифры оказало исследование JUPITER). В отношении патологии глаза, описываемой в пяти исследованиях с ОШ 1,23, наиболее часто упоминалась катаракта и неспецифические заболевания (HOPE-3). В отношении вторичной точки – эффективности профилактики больших сердечно-сосудистых осложнений – статины снижали риски развития инфаркта миокарда (22 исследования, ОШ 0,72), инсульта (17 исследований, ОШ 0,80) и летального

исхода от сердечно-сосудистых причин (22 исследования, ОШ 0,83) (см. таблицу).

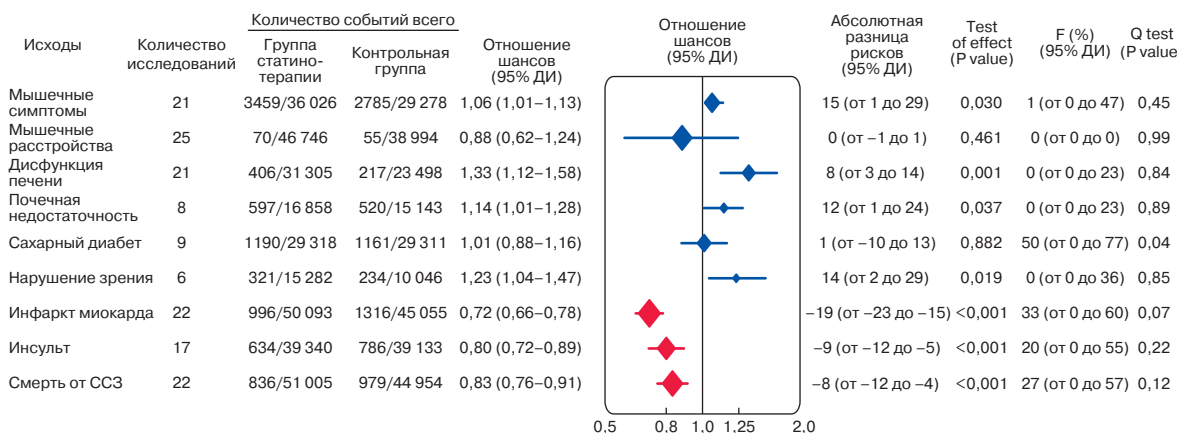
Авторы установили, что статины вызывают около 15 дополнительных случаев развития миалгий, 3 – печеночной дисфункции, 12 – почечной недостаточности на 10 000 пролеченных пациентов в год. Одновременно статины дополнительно предотвращают около 19 инфарктов миокарда, 9 инсультов и 8 смертей от сердечно-сосудистых причин на 10 000 пролеченных больных.

В отношении типов статинов: розувастатин ассоциировался с увеличенной частотой миалгий, почечной дисфункцией, развитием сахарного диабета и катаракты; аторвастатин и ловастатин увеличивали риски дисфункции печени. Был показан также дозозависимый эффект при назначении аторвастатина в отношении развития дисфункции печени; для других статинов данный эффект не отмечен.

Таблица 1

Эффекты безопасности и эффективности при назначении статинов – результаты парного метаанализа. Вертикальная линия отражает отношение шансов при отсутствии каких-либо ассоциаций (ОШ 1). Синие символы отражают показатели безопасности («побочные эффекты»), красные – показатели эффективности («большие сердечно-сосудистые события»). (Размеры символов пропорциональны общему числу участников, включенных в анализ для определения каждого показателя исхода наблюдения)

Table 1. Safety and efficacy of statins: data from pairwise meta-analysis. Vertical line represents the odds ratio value that indicates no association (OR1). Blue symbols denote effects on safety outcomes (“adverse events”) and red symbols denote effects on efficacy outcomes (“major cardiovascular events”). The size of symbols is proportional to total number of participants, included into the analysis of each outcome



В результате системного анализа рандомизированных контролируемых исследований по использованию статинов у лиц без предшествующей сердечно-сосудистой патологии авторы пришли к важному заключению о небольшом увеличении риска развития миалгий (без значимого роста миопатий), а также определенном увеличении риска дисфункции печени и почек, катаракты. Однако абсолютное увеличение подобных рисков было небольшим и сопоставимым с возможным снижением числа больших сердечно-сосудистых осложнений, достигнутых при назначении статинов.

Практически одновременно в журнале *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* опубликованы данные о приверженности и эффектах при приеме статинов, назначаемых с целью первичной профилактики. В основу положено изучение электронных карт обширной группы больных – 282 298 пациентов (средний возраст около 50 лет) без ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероза периферических артерий, ишемических инсультов в анамнезе с разными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Перед авторами стоял важный вопрос – о приверженности к приему статинов и последствиях нарушений режима в реальной клинической практике у больных с различными, в том числе высокими рисками развития сердечно-сосудистых заболеваний. Как известно, согласно рекомендациям АСС/АНА при определении показаний к использованию статинов с целью первичной профилактики целесообразно использовать расчетные показатели 10-летнего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Категории больных в соответствии с этими показателями распределяются следующим образом: группа пограничного (5–7,4%), среднего (7,5–19,9%) или высокого (более 20%) рисков. Соответственно в эти группы попали

10,3, 22,4 и 9,5% больных. При этом среди пациентов промежуточного и высокого риска 43 и 31% пациентов соответственно не получали никаких статинов. Режимы назначения статинов, соответствующие рекомендациям, применялись лишь у 65,6% больных группы высокого риска. В течение последующего наблюдения (медиана 6 лет) наблюдалось значимое повышение рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротической природы – в группе промежуточного риска отношение шансов в сопоставлении с отсутствием адекватного лечения составило ОШ 1,15, а в группе высокого риска – ОШ 1,27; соответственно, выше оказались и показатели смертности. Таким образом, в реальной клинической практике около 1/3 больных, нуждающихся в назначении статинов, не получали указанных препаратов, вследствие чего явился доказанный рост числа сердечно-сосудистых заболеваний и показателей смертности.

Эти и многие другие исследования с похожими выводами стали причиной появления новых рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, принятых Европейским обществом кардиологов несколько дней назад. Они заслуживают самого серьезного внимания и клинического внедрения.

Литература/References

1. Cai T., Abel L., Langford O., Monaghan G., Aronson J.K., Stevens R.J. et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ*. 2021; 374: n1537. DOI: 10.1136/bmj.n1537
2. Saeed A., Zhu J., Thoma F., Marroquin O., Aiyer A., Agarwala A. et al. Cardiovascular disease risk-based statin utilization and associated outcomes in a primary prevention cohort: insights from a large health care network. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2021. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007485