

Анализ проблем безопасности применения статинов у пациентов с сахарным диабетом и гипотиреозом

*В. В. Архипов¹, Г. И. Городецкая^{1,2}, О. А. Демидова¹, Т. В. Александрова¹,
А. А. Александров¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Резюме. Широкое использование статинов в клинической практике предполагает необходимость системного подхода к оценке риска и безопасности их применения. Цель работы: анализ информации о нежелательных реакциях и особенностях их возникновения при применении статинов у пациентов с гиперхолестеринемией в сочетании с сахарным диабетом и гипотиреозом. Проведено сравнение препаратов из группы статинов (симvastatin, atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin) по частоте возникновения наиболее значимых нежелательных реакций — статин-индуцированной миопатии, поражения печени, вторичной гипергликемии. Рассмотрены особенности возникновения нежелательных реакций при применении статинов у пациентов с гипотиреозом и сахарным диабетом. Показано, что у пациентов с компенсированным гипотиреозом при наличии аллельных вариантов *CC* и *TC* гена *SLCO1B1*5 (c.521T>C)* применение статинов сопровождается повышением риска развития статин-индуцированных миопатий. Подбор доз статинов, особенно у пациентов с гипотиреозом и сахарным диабетом, целесообразно проводить по результатам фармакогенетического тестирования по аллельному варианту гена *SLCO1B1*5 (c.521T>C)*. Для коррекции лечения у данной категории пациентов необходимо учитывать в первую очередь результаты динамического клинико-лабораторного контроля уровня печеночных трансаминаз, а также уровней глюкозы, гликированного гемоглобина, тиреотропного гормона. Рассмотрены полиморфизмы генов, носительство которых связано с резистентностью к терапии статинами у пациентов с сахарным диабетом. Таким образом, применение статинов для первичной профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гиперхолестеринемией в сочетании с сахарным диабетом и/или гипотиреозом требует комплексной оценки соотношения риск/польза.

Ключевые слова: статины; нежелательные реакции; безопасность применения; статин-индуцированная миопатия; гипергликемия; сахарный диабет; гипотиреоз

Для цитирования: Архипов ВВ, Городецкая ГИ, Демидова ОА, Александрова ТВ, Александров АА. Анализ проблем безопасности применения статинов у пациентов с сахарным диабетом и гипотиреозом. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(4):163–175. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-163-175>

***Контактное лицо:** Архипов Владимир Владимирович; arkhipov@expmed.ru

Analysis of Safety Issues of Using Statins in Patients with Diabetes and Hypothyroidism

*V. V. Arkhipov¹, G. I. Gorodetskaya^{1,2}, O. A. Demidova¹, T. V. Alexandrova¹,
A. A. Alexandrov¹

¹Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. The widespread use of statins in clinical practice necessitates a systematic approach to the risk and safety assessment. The aim of the study was to analyze information about adverse reactions to statins and their specific causes in patients with hypercholesterolemia accompanied by diabetes and hypothyroidism. The paper compares statin products (simvastatin, atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, and fluvastatin) in terms of the frequency of the most significant

adverse reactions—statin-induced myopathy, liver damage, secondary hyperglycemia. It discusses specific causes of adverse reactions to statins in patients with hypothyroidism and diabetes. It was demonstrated that the use of statins in patients with compensated hypothyroidism, who have *CC* and *TC* allelic variants of the *SLCO1B1*5* gene (*c.521T>C*), is associated with a higher risk of developing statin-induced myopathies. The adjustment of statin doses, especially in patients with hypothyroidism and diabetes, should be made based on the results of pharmacogenetic testing for *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*) allelic variants. The results of dynamic clinical and laboratory control of the hepatic transaminase level, as well as the levels of glucose, glycated hemoglobin, and thyroid-stimulating hormone should be the key factors to be taken into account when adjusting treatment plans in this group of patients. The paper analyses polymorphisms of genes which are associated with resistance to statin therapy in patients with diabetes. Thus, the use of statins for primary prevention and treatment of cardiovascular diseases in patients with hypercholesterolemia accompanied by diabetes and/or hypothyroidism, requires a comprehensive assessment of the risk/benefit ratio.

Keywords: statins; adverse reactions; safe use; statin-induced myopathy; hyperglycemia; diabetes; hypothyroidism

For citation: Arkhipov VV, Gorodetskaya GI, Demidova OA, Alexandrova TV, Alexandrov AA. Analysis of safety issues of using statins in patients with diabetes and hypothyroidism. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(4):163–175. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-163-175>

***Corresponding author:** Vladimir V. Arkhipov; arkhipov@expmed.ru

Статины — современные холестеринснижающие препараты, являются по механизму действия ингибиторами фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), который регулирует биосинтез холестерина в печени. В клинической практике статины применяются для снижения уровней общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови [1].

В настоящее время наиболее веским аргументом при назначении статинов является наличие гиперхолестеринемии (дислипидемии) у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. В многочисленных исследованиях (4S, CARE, LIPID, HPS, SHARP) показано, что применение статинов снижает риск развития инфаркта миокарда и инсульта. Назначение препаратов данной группы для коррекции гиперхолестеринемии при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, цереброваскулярной патологии, макро- и микроангиопатиях, развивающихся на фоне сахарного диабета (СД), регламентируется национальными и международными стандартами¹ [2].

В связи с широким использованием статинов в клинической практике необходим системный подход к проблемам оценки риска и безопасности их применения. Особый интерес представляет анализ нежелательных реакций (НР) при применении статинов у пациентов с СД и гипотиреозом (ГТ), так как эти заболевания часто встречаются у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и гиперхолестеринемией.

Цель работы: анализ информации о нежелательных реакциях и особенностях их возникнове-

ния при применении статинов у пациентов с сахарным диабетом и гипотиреозом.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи.

1. Систематизировать базисные принципы назначения статинов пациентам с дислипидемией, имеющим СД и ГТ.

2. Провести сравнительный анализ особенностей возникновения НР при применении наиболее часто назначаемых в клинической практике препаратов из группы статинов.

3. Проанализировать влияние полиморфизма генов на безопасность применения статинов у пациентов с СД и ГТ.

4. Обобщить информацию о частоте повышения уровня печеночных трансаминаз, развития статин-индуцированной миопатии (СИМ) и СД при применении различных статинов для повышения безопасности терапии при выборе препарата у пациентов с СД и ГТ.

Поиск информации о НР при применении статинов осуществлялся в научных статьях, размещенных в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, MEDLINE®. Также был проведен анализ инструкций по медицинскому применению препаратов статинов (аторвастатин, розувастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, ловастатин), зарегистрированных в Российской Федерации².

ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ СТАТИНОВ ПАЦИЕНТАМ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Согласно российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения

¹ Комитет экспертов РКО, НОА, РосОКР. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. М.; 2017.

Национальные рекомендации «Кардиоваскулярная профилактика 2017». РКО, НОПЖ, РОПНЗ. М.; 2017.

Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Clinical guideline. NICE; 2014.

² Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

атеросклероза (2017 г.)³, назначение препарата из группы статинов показано следующим категориям пациентов с СД.

1. Всем пациентам с СД 1 типа при наличии микроальбуминурии и/или болезни почек для снижения уровня холестерина ЛПНП как минимум на 50 %.

2. Пациентам с СД 2 типа при наличии сердечно-сосудистых заболеваний или хронической болезни почек, а также пациентам в возрасте старше 40 лет без сердечно-сосудистых заболеваний, но с наличием других факторов риска или признаков поражения органов-мишеней для достижения рекомендуемого уровня холестерина ЛПНП <1,5 ммоль/л.

3. Пациентам с СД 2 типа без других факторов риска для достижения уровня холестерина ЛПНП <2,5 ммоль/л.

Поскольку дислипидемия часто развивается на фоне метаболического синдрома, в 2018 г. на конференции Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) была предложена новая персонализированная система оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), определяющая необходимость терапии статинами, алгоритм которой позволяет учитывать так называемые «усилители» риска. Наличие у пациента СД и ГТ учитывается в данной системе комплексной оценки в качестве «усилителей» риска и влияет на выбор интенсивности терапии статинами. Эти факторы отсутствуют в калькуляторе оценки риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний⁴.

С учетом представленных рекомендаций всем пациентам с СД без 10-летнего риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте от 40 до 75 лет и с уровнем ЛПНП 70 мг/дл или выше рекомендуется терапия статинами умеренной интенсивности, а при наличии нескольких факторов риска терапия статинами должна быть более интенсивной.

В случае низкого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД профилактическое назначение статинов не является обязательным и обсуждается с пациентом, при этом его внимание акцентируют на том, что модификация образа жизни может способствовать нормализации липидного спектра.

Терапия статинами имеет важное значение для предотвращения развития инфарктов и инсультов у пациентов с промежуточным и высоким риском развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и СД.

В спорных случаях для подтверждения необходимости назначения статинов пациентам рекомендуется проведение скрининга кальциноза коронарных артерий. В случае если кальциевый индекс коронарных артерий равен нулю, возможен отказ от приема статинов или минимизация доз [3].

ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ СТАТИНОВ ПАЦИЕНТАМ С ГИПОТИРЕОЗОМ

Перед назначением статинов при впервые выявленной дислипидемии пациентам рекомендуется определить уровень тиреотропного гормона (ТТГ), чтобы исключить ГТ. В настоящее время ГТ рассматривается как одно из заболеваний, являющихся так называемым «усилителем» рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому пациентам с ГТ показана терапия статинами. Кроме того, сам ГТ ассоциирован с развитием атеросклероза [3–6].

Следует обратить внимание на тот факт, что у пациентов азиатского происхождения с ГТ терапевтический эффект при терапии статинами достигается быстрее, а коррекция дислипидемии может осуществляться меньшими дозами, чем у европейцев. Вероятно, это связано с тем, что у пациентов из азиатских стран содержание холестерина ЛПНП, как правило, ниже, чем у жителей западного региона [4].

При компенсированном ГТ статины назначаются в малых и средних дозах, как и пациентам без ГТ. При субклиническом ГТ без заместительной терапии, учитывая повышенный риск развития НР, пациентам рекомендуется назначать статины в меньших дозах с тщательным клинико-лабораторным контролем уровней дислипидемии, креатинфосфокиназы (КФК), печеночных ферментов и ТТГ в крови. У пациентов с манифестным ГТ перед назначением статинов необходимо провести заместительную терапию тиреоидными гормонами и максимально стабилизировать уровень ТТГ [7].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СТАТИНОВ

Повышенный риск развития осложнений при фармакотерапии статинами у пациентов с СД и ГТ диктует необходимость особого внимания к подбору препаратов для ее проведения с учетом возможных НР. При этом основополагающим документом для врача при выборе препарата, как правило, является инструкция по медицинскому применению.

³ Комитет экспертов РКО, НОА, РосОКР. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. М.; 2017.

⁴ ACC/AHA ASCVD Risk Calculator. <http://www.cvriskcalculator.com/>

Таблица 1. Нежелательные реакции при применении статинов на основании данных, представленных в инструкциях по медицинскому применению**Table 1.** Adverse reactions to statins as described in instructions for medical use

Системно-органный класс нарушения	Нежелательные реакции согласно инструкциям по медицинскому применению	
	По результатам клинических исследований	По данным спонтанных сообщений
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек	Синдром Стивенса–Джонсона
Нарушения со стороны эндокринной системы	Сахарный диабет 2 типа	Сахарный диабет 2 типа
Нарушения со стороны центральной нервной системы	Головная боль, головокружение, астенический синдром	Полинейропатия, депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения, крайне редко — снижение и потеря памяти
Нарушения со стороны дыхательной системы	Интерстициальные заболевания легких при длительном применении препаратов	Кашель, одышка
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Запор, тошнота, боли в животе, панкреатит	Желтуха, гепатит, диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд, сыпь, крапивница	Синдром Стивенса–Джонсона
Нарушения со стороны органов кроветворения	Тромбоцитопения	Тромбоцитопения
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата	Миалгия, миопатия (включая миозит), рабдомиолиз	Артралгия, иммуноопосредованная некротизирующая миопатия
Нарушения со стороны печени	Повышение активности печеночных трансаминаз	Повышение активности печеночных трансаминаз
Лабораторные показатели	Повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы	Гипергликемия, повышение концентрации гликированного гемоглобина
Нарушения со стороны мочевыводящей системы	Протеинурия	Гематурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы	Гинекомастия	Гинекомастия
Прочие нарушения	Периферические отеки, импотенция	Периферические отеки, импотенция

Нами был проведен анализ официально утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации инструкций по медицинскому применению статинов (аторвастатина, розувастатина, симвастатина, правастатина, флувастатина, ловастатина⁵), в которых содержатся обобщенные результаты клинических регистрационных и постмаркетинговых исследований.

НР, ассоциированные с применением статинов и представленные в инструкциях по медицинскому применению препаратов, были обобщены и систематизированы в таблице 1.

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ И ОСОБЕННОСТЕЙ ИХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СТАТИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПОТИРЕОЗОМ

У 10–25 % пациентов, длительно принимающих статины, выявляются НР той или иной степени выраженности, ассоциированные с СИМ [8]. При ГТ риск развития СИМ на фоне применения статинов существенно выше, чем в среднем в популяции, что во многом обусловлено патогенезом заболевания. Так, замедление метаболизма у пациентов с ГТ со снижением интенсивности обмена

⁵ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

веществ в тканях, нарушениями в работе митохондрий и ионных каналов, связанное с недостатком ТТГ, способствует повышению уровня общего холестерина и развитию дислипидемии. В свою очередь, нарушение митохондриального транспорта ведет к повышению концентрации статинов и увеличивает вероятность развития СИМ. Статины способны также ингибировать селенопротеины, участвующие в переходе тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3), что вызывает опасное снижение Т3 в тканях и требует коррекции при помощи заместительной терапии.

Различают следующие варианты СИМ:

- миалгия (мышечная боль) без повышения уровня КФК в сыворотке крови;
- миопатия (мышечная слабость);
- миозит (мышечное воспаление) без повышения уровня КФК в сыворотке крови;
- мионекроз (мышечное повреждение, ассоциированное со значительным повышением уровня КФК в сыворотке крови);
- рабдомиолиз с миоглобинурией, непосредственным результатом чего может стать острая почечная недостаточность;
- аутоиммунная прогрессирующая миопатия, при которой даже после отмены препарата продолжается нарастание симптоматики [9].

В клинической практике СИМ часто сопровождается жалобами пациентов на чувствительность мышц при пальпации и их слабость, на боли в разных группах мышц. Как правило, данные симптомы сопровождаются нормальным или несколько повышенным уровнем КФК в сыворотке крови [10].

Миопатия, протекающая с рабдомиолизом и повышением активности КФК в 20 и более раз по сравнению с нормальными значениями, встречается редко: ежегодно становится известно об одном подобном случае на 10 000–100 000 человек, принимающих статины в средних дозах (эквивалентных 40 мг/сут симvastатина). Предполагают, что патогенез СИМ может быть связан с дефицитом убихинона (CoQ10) в мышечной ткани, а по некоторым данным — со снижением уровня активного метаболита витамина D [7, 8, 11]. Однако в других исследованиях у пациентов при назначении статинов не наблюдали снижение уровня CoQ10, а его применение не улучшало переносимость препаратов этой группы и не влияло на выраженность миалгии [11].

Имеются данные, что развитие СИМ во многом определяется особенностями работы переносчиков органических анионов, кодируемых геном *SLCO1B1*. Так, в исследовании SEARCH был выявлен полиморфизм гена *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*), кодирующего органический анион — транспортный полипептид OATP1B1, локализованный на апикальной мембране гепатоцита и осуществляющий

захват статинов печенью. У пациентов с генотипами *CT* и *CC* транспорт статинов в гепатоциты был снижен, концентрация препарата увеличивалась в системном кровотоке, что приводило к повреждению поперечно-полосатой мускулатуры. У носителей аллельных вариантов *SLCO1B1* СИМ, включая рабдомиолиз, наблюдалась чаще. Также в исследовании было установлено, что у гетерозиготных пациентов с генотипом *CT* миопатия развивалась в 4,5 раза чаще (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,6–7,7), а у гомозиготных пациентов с генотипом *CC* — в 16,9 раза чаще (95 % ДИ 4,7–61,1), чем при генотипе *TT* [12].

Распределение генотипов по *SLCO1B1*5* в российской популяции следующее: *TT* — 61 %, *TC* — 32,5 %, *CC* — 6,5 % [13, 14]. Аналогичная частота встречаемости генотипов была получена ярославскими учеными у 389 пациентов, генотипированных по *SLCO1B1*5*: генотип *TT* был выявлен у 67,5 %, *TC* — у 28,9 % и *CC* — у 3,6 % [15]. Петров В.И. с соавт. обнаружили корреляцию значений КФК и мышечной боли у пациентов с наличием в генотипе *C*-аллеля [16].

В работе Шуева Г.Н. с соавт. приведено сравнение частоты полиморфизмов гена *SLCO1B1*5* у здоровых добровольцев коренного малочисленного народа Дальнего Востока, проживающих в России (I группа), с русской популяцией (II группа). Частота *SLCO1B1*5* в I группе составляла 23,6 %, во II группе — 21,8 % (95 % ДИ 0,74–1,66; уровень значимости $p = 0,69$) [17].

Чертовских Я.В. с соавт. изучили распространенность генотипов аллельного варианта гена *SLCO1B1*5* в российских популяциях (русских и якутов (саха)) среди пациентов с дислипидемией и сравнили полученные данные с представленными в научной литературе. Выявлен патологический *c.521C*-аллель по *SLCO1B1*5* в русской и якутской (саха) популяциях пациентов с дислипидемией. Между группами были обнаружены достоверные различия ($p = 0,0028$) в распространенности *521C*-аллеля [18]. Эти данные говорят о частой встречаемости *C*-аллели гена *SLCO1B1*5*, а значит, о предрасположенности к высокому риску развития миопатий.

Для уменьшения вероятности НР эксперты Европейского научного фонда разработали алгоритм выбора максимальной безопасной дозы статинов по результатам фармакогенетического тестирования по *SLCO1B1* [19]. В таблице 2 обобщены практические рекомендации для снижения доз наиболее часто назначаемых в России статинов с учетом результатов фармакогенетического тестирования пациентов.

Из данных, представленных в таблице 2, видно, что при применении статинов в высоких дозах у носителей генотипов *CC* и *TC* выше риск

Таблица 2. Алгоритм выбора максимальной безопасной дозы статинов по результатам фармакогенетического тестирования по *SLCO1B1* [13]**Table 2.** The algorithm for selecting the maximum safe dose of statins based on the results of *SLCO1B1* pharmacogenetic testing [13]

Лекарственное средство	<i>c.521TT</i>	<i>c.521CC</i>	<i>c.521TC</i>
Симвастатин	80 мг/сут*	20 мг/сут	40 мг/сут
Аторвастатин	80 мг/сут	20 мг/сут	40 мг/сут
Правастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	40 мг/сут
Розувастатин	40 мг/сут	20 мг/сут	20 мг/сут
Флувастатин	80 мг/сут	80 мг/сут	80 мг/сут

* В настоящее время Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) не поддерживает применение симвастатина в дозе 80 мг/сут.

* At the present time, the Food and Drug Administration (FDA) does not support the use of simvastatin at a dose of 80 mg/day.

развития миопатии, чем у носителей генотипа *TT*. Поэтому максимальная доза статинов у этой группы пациентов должна быть ниже по сравнению с носителями генотипа *TT*. При недостаточной эффективности терапии максимально безопасными дозами статинов рекомендуется не увеличивать дозу препаратов, а применять комбинированную терапию. Среди всех препаратов статинов это особенно актуально для симвастатина [19].

Согласно действующим с 2011 г. рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейского общества по атеросклерозу (European Atherosclerosis Society, EAS) по коррекции дислипидемий, ГТ рассматривается как возможный фактор риска развития СИМ наряду с пожилым возрастом, женским полом, злоупотреблением алкоголем, заболеваниями печени, почек и др. [2].

Однако в отечественных рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2017 г.) ГТ рассматривается только как причина высокого уровня общего холестерина, а его влияние на вероятность развития нарушений мышечного метаболизма на фоне приема статинов не отмечено⁶.

Тем не менее в научной литературе приводят клинические случаи развития тяжелых СИМ на фоне недиагностированного ГТ [20–23]. Кроме того, результаты ряда исследований указывают на то, что ГТ повышает вероятность развития СИМ в 1,58–1,7 раза [24, 25]. Необходимо уточнить, что в большинстве проведенных исследований ГТ рассматривали как один из факторов риска

наряду с пожилым возрастом и полипрагмазией, а клинико-лабораторные показатели пациентов с ГТ и без него не сравнивали. Статины при этом назначались в высоких дозах, а заключение относительно повышения риска СИМ касалось либо недиагностированного ГТ, как в исследовании PRIMO [25], либо всех его форм [24, 26].

Еще в одном исследовании с участием 101 пациента, проведенном Berta E. с соавт. (2014 г.), поражение мышц, вызванное приемом статинов, было зарегистрировано у 56 пациентов (55,4 %) [26]. При оценке тиреоидного статуса у больных с мышечной симптоматикой было выявлено 5 пациентов с субклиническим ГТ (4,95 %), 2 пациента с клинически явным ГТ (2 %) и 11 пациентов (10,9 %) имели ГТ в анамнезе. Полученные данные свидетельствуют о высокой встречаемости ГТ в группе пациентов с наличием мышечных поражений, развивающихся на фоне статинотерапии. Таким образом, можно предположить, что у пациентов с ГТ, принимающих статины, повышается риск возникновения миопатий.

В то же время в исследовании Manoj K. с соавт. (2017 г.) с участием 200 пациентов в возрасте старше 40 лет, принимавших аторвастатин в дозе 10, 20 и 40 мг, показано, что ГТ не увеличивал риск развития СИМ. Уровень ТТГ хотя и был в среднем выше в группе пациентов, имеющих признаки миопатии ($4,05 \pm 7,76$ и $3,13 \pm 2,88$ мЕд/л), однако не достигал статистически значимой разницы ($p > 0,05$). Можно предположить, что отсутствие существенных различий обусловлено малой выборкой пациентов [27].

Исходя из представленной информации, риск развития СИМ при приеме статинов на фоне недиагностированного ГТ вполне очевиден. Однако доказательная база о влиянии ГТ на развитие СИМ недостаточна, поскольку исследования,

⁶ Комитет экспертов РКО, НОА, РосОКР. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. М.; 2017.

Таблица 3. Частота* возникновения статин-индуцированной миопатии при применении статинов

Table 3. The frequency* of statin-induced myopathies

Лекарственное средство	Миалгия	Миопатия	Миозит	Рабдомиолиз
Аторвастатин	Часто	Редко	Редко	Редко
Розувастатин	Часто	Редко	Редко	Редко
Симвастатин	Редко	Очень редко	Очень редко	Редко
Правастатин	Редко	Редко	Редко	Очень редко
Флувастатин	Редко	Редко	Очень редко	Очень редко
Ловастатин	Часто	Редко	Редко	Очень редко

* Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечасто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$), редко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$), очень редко ($< 0,01\%$).

* The frequency of adverse reactions is presented using the following grading system: often ($\geq 1\%$ and $< 10\%$), not often ($\geq 0.1\%$ and $< 1\%$), rarely ($\geq 0.01\%$ and $< 0.1\%$), very rarely ($< 0.01\%$).

посвященные проблеме назначения статинов пациентам с ГТ, немногочисленны.

На сегодняшний день проведены лишь единичные исследования по ассоциациям симптомов мышечного поражения с полиморфизмом гена *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*) у пациентов с компенсированным ГТ на фоне применения статинов⁷ [28].

Стронгин Л.Г. с соавт. в период с 2015 по 2017 г. провели наблюдательное одномоментное исследование с участием 97 пациентов, которые были разделены на 3 группы: с первичным ГТ, получающие статины (1 группа), без ГТ, получающие статины (2 группа), и с первичным ГТ, не получающие статины (3 группа). Было установлено, что в группе пациентов с компенсированным ГТ (1 группа) на фоне приема средних доз статинов (розувастатин, симвастатин, аторвастатин) мышечные боли регистрировались чаще по сравнению с группами 2 и 3 (45,5, 16,1 и 30,3 % соответственно, $p = 0,048$). В 1 группе у пациентов мышечные боли сопровождалось повышением КФК, титра миоглобина, увеличением частоты встречаемости аллельных вариантов *TC* и *CC* гена *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*), а также ассоциировались с клинико-лабораторными признаками СИМ [28]. Следовательно, пациенты с компенсированным ГТ в сочетании с полиморфизмом гена *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*), получающие средние дозы статинов, имеют повышенный риск развития СИМ (в том числе рабдомиолиза). Применение статинов у данной группы пациентов требует определения КФК перед терапией и через 3 месяца терапии, а в случае выявления СИМ — генотипирования по *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*).

Следует также отметить, что риск развития СИМ существенно возрастает у пациентов с де-

генеративными изменениями опорно-двигательного аппарата, с заболеваниями скелетной мускулатуры в анамнезе, у лиц пожилого возраста, у женщин, у пациентов с нарушением углеводного обмена, злоупотребляющих алкоголем, спортсменов и физически активных лиц [8, 29, 30].

Согласно рекомендациям РКО, НОА и РосОКР (2017 г.) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена⁸, для профилактики возникновения СИМ следует до применения статинов определить уровень КФК в сыворотке крови, а также установить наличие факторов риска. В связи с этим при назначении статинов пациентам с ГТ необходимо учитывать особенности и частоту развития НР при применении различных препаратов группы.

Проведенный нами сравнительный анализ частоты СИМ (по данным из инструкций по медицинскому применению статинов⁹) показал, что препараты отличаются друг от друга по частоте возникновения СИМ (табл. 3).

Из данных, представленных в таблице 3, следует, что при применении аторвастатина, розувастатина и ловастатина миалгия возникает чаще, чем при назначении симвастатина, правастатина и флувастатина. Миопатия развивается очень редко при приеме симвастатина и редко при назначении других статинов; миозит — очень редко при приеме симвастатина и флувастатина и редко — остальных препаратов группы. Рабдомиолиз возникает редко при приеме аторвастатина, розувастатина, симвастатина и очень редко — при использовании правастатина, флувастатина, ловастатина.

Уменьшение тяжести СИМ и частоты возникновения (до полного отсутствия) этой НР

⁷ Луговая ЛА. Клинико-лабораторные признаки поражения мышц у больных компенсированным гипотиреозом на фоне лечения статинами: дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 2018.

⁸ Комитет экспертов РКО, НОА, РосОКР. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. М.; 2017.

⁹ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

также может быть достигнуто снижением дозы статинов.

В связи с тем, что механизм действия статинов реализуется на уровне печени, важное значение при выборе препарата имеет функциональное состояние печени и мониторинг уровня печеночных ферментов, что особенно необходимо для пациентов из групп риска.

При терапии любыми статинами приблизительно у 1 % пациентов наблюдается повышение уровня печеночных трансаминаз — аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), которое может протекать бессимптомно [31]. В рекомендациях по гиполипидемической терапии Американского колледжа кардиологии (American College of Cardiology, ACC) и Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) не содержится требования определять активность печеночных ферментов у пациентов, принимающих статины регулярно и без сопутствующих клинических показаний [32]. В ESC/EAS по лечению дислипидемии отмечено, что достоверные данные рандомизированных исследований о роли рутинного мониторингирования ферментативной активности и безопасности лечения статинами в настоящее время отсутствуют [2]. По мнению экспертов, умеренное повышение уровня печеночных трансаминаз на фоне терапии статинами достовер-

но не связано с гепатотоксичностью. При фармакотерапии статинами уровень печеночных трансаминаз рекомендуется определять до начала терапии, а далее — по клиническим показаниям или при изменении дозы препарата [2].

Метаанализ 135 исследований, включавших в общей сложности 246 955 пациентов, позволил обнаружить статистически достоверное увеличение риска повышения уровня печеночных трансаминаз при использовании любого типа статинов (относительный риск — ОР 1,51; 95 % ДИ 1,24–1,84) [33]. ОР повышения уровня трансаминаз по данным метаанализа представлен в таблице 4.

Из данных, представленных в таблице 4, следует, что ОР повышения уровня печеночных трансаминаз значительно выше при применении флувастатина и аторвастатина по сравнению с другими препаратами этой группы.

В метаанализе случаев клинически значимого повышения уровня печеночных трансаминаз среди 188 503 лиц, получавших статины, была выявлена четкая дозозависимость. ОР повышения уровня печеночных трансаминаз при приеме статинов в различных дозах по данным метаанализа представлен в таблице 5 [33].

Из данных таблицы 5 следует, что относительный риск повышения уровня печеночных трансаминаз является дозозависимым.

Таблица 4. Относительный риск значимого повышения уровня трансаминаз при приеме статинов [33]

Table 4. The relative risk of a significant increase in the transaminase level when taking statins [33]

Лекарственное средство	Относительный риск повышения уровня печеночных трансаминаз	95 % доверительный интервал
Флувастатин	5,18	1,89–15,55
Аторвастатин	2,55	1,71–3,74
Розувастатин	0,63	0,42–0,94
Симвастатин	0,45	0,28–0,73
Правастатин	0,39	0,24–0,65

Таблица 5. Относительный риск значимого повышения уровня трансаминаз при приеме статинов в различных дозах [33]

Table 5. The relative risk of a significant increase in the transaminase level when taking different doses of statins [33]

Лекарственное средство	Дозы, мг	Относительный риск повышения уровня печеночных трансаминаз	95 % доверительный интервал
Флувастатин	40–80	4,16	1,60–14,36
Аторвастатин	20–40	2,42	1,10–5,55
Аторвастатин	40–80	5,25	3,89–7,24
Симвастатин	40–80*	2,83	1,47–5,87

* В настоящее время Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) не поддерживает применение симвастатина в дозе 80 мг/сут [13].

* At the present time, the Food and Drug Administration (FDA) does not support the use of simvastatin at a dose of 80 mg/day [13].

АНАЛИЗ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ И ОСОБЕННОСТЕЙ ИХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СТАТИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Поскольку при длительном применении статины могут повышать риск развития СД 2 типа, надо соблюдать особую осторожность при назначении препаратов этой группы пациентам с гипергликемией и осуществлять контроль уровня глюкозы в крови (табл. 1).

В проведенных исследованиях JUPITER впервые было выявлено, что применение розувастатина сопровождалось повышением риска развития СД в сравнении с плацебо. По данным дальнейших метаанализов существенных различий между отдельными представителями класса статинов (симvastатин, аторvastатин, розувастатин, правастатин) отмечено не было [34]. СД 2 типа может развиваться у пациентов, предрасположенных к нему в силу уже имеющихся нарушений углеводного обмена. Частота возникновения СД 2 типа по данным метаанализа представлена в таблице 6 [35].

В таблице 6 показано, что частота случаев развития СД 2 типа при приеме аторvastатина, розувастатина, симvastатина выше, чем при назначении правастатина, флуvastатина, ловастатина.

По данным метаанализа, проведенного Wang S. с соавт. (2017 г.), объединившего результаты 8 рандомизированных контролируемых исследований с участием 95 102 пациентов, получавших высокоинтенсивную терапию статинами с запланированным снижением холестерина ЛПНП более чем на 30 %, было продемонстрировано увеличение частоты возникновения СД, пропорциональное величине снижения концентрации ЛПНП (ОР 1,18; 95 % ДИ 1,10–1,28) [36].

Аналогичные результаты были получены и вне рандомизированных контролируемых исследований. Так, в метаанализе 90 наблюдательных исследований вероятность возникновения СД увеличивалась на 31 % (ОР 1,31; 95 % ДИ 0,99–1,73) у пациентов, получавших терапию статинами [37].

Влияние терапии статинами на гликемический контроль у пациентов с СД описано в нескольких исследованиях.

В систематическом обзоре и метаанализе эффектов статинов (аторvastатин, симvastатин и правастатин) у пациентов с СД (9 рандомизированных контролируемых исследований, объединивших 9696 пациентов с длительностью лечения больше 12 недель и средним сроком наблюдения 3,6 года) уровень гликированного гемоглобина на фоне лечения исследуемыми препаратами был на 0,12 % (95 % ДИ 0,04–0,20; $p = 0,014$) выше, чем в контрольных группах [38].

В другом метаанализе, включавшем исследования с применением высоких доз статинов (целевой уровень холестерина ЛПНП $\leq 2,6$ ммоль/л или снижение холестерина ЛПНП не менее 30 %) у пациентов с СД ($n = 6875$), также было отмечено количественно небольшое, но статистически значимое повышение гликированного гемоглобина (0,10 %, 95 % ДИ 0,05–0,15; $p < 0,001$) [39]. Полученные результаты показывают, что риск развития СД на фоне лечения статинами увеличивался при назначении высоких доз препаратов.

В исследовании влияния приема различных статинов на уровни глюкозы и гликированного гемоглобина в крови у пациентов с СД было выявлено недостоверное ослабление гликемического контроля не более чем на 0,3 %. При этом у пациентов с СД на фоне терапии аторvastатином и симvastатином наблюдалось умеренное повышение уровня гликированного гемоглобина, а применение ловастатина и розувастатина значимо не влияло на его уровень [40, 41]. В настоящее время правастатин и ловастатин считаются наиболее безопасными препаратами в отношении возможной дисрегуляции углеводного обмена, особенно при СД.

Чтобы снизить нежелательное влияние статинов на углеводный обмен у пациентов с исходными признаками метаболического синдрома, следует одновременно использовать немедикаментозные способы профилактики СД — дозированные физические нагрузки и диетотерапию.

При выборе конкретного лекарственного средства из группы статинов у пациентов с СД

Таблица 6. Частота возникновения сахарного диабета 2 типа при приеме статинов [35]

Table 6. The frequency of type 2 diabetes when taking statins [35]

Лекарственное средство	Количество случаев возникновения сахарного диабета
Аторvastатин	30,70 случая на 1000
Розувастатин	34,21 случая на 1000
Симвастатин	26,22 случая на 1000
Правастатин	22,64 случая на 1000
Флуvastатин	21,52 случая на 1000
Ловастатин	21,80 случая на 1000

необходимо ориентироваться на соотношение эффективности/безопасность, учитывая интенсивность сопутствующей сахароснижающей терапии.

Результаты рандомизированных клинических исследований с применением статинов у пациентов с СД указывают на незначительное отрицательное влияние статинов на гликемию и на безопасность такой терапии, однако нельзя исключать возможность возникновения симптоматической гипергликемии у пациентов, получающих терапию статинами в высоких дозах [41].

Несмотря на доказанную эффективность статинов для снижения сердечно-сосудистого риска, у части больных выявляется резистентность к препаратам этой группы. Имеются данные о том, что носительство определенных аллелей генов сопряжено с резистентностью к терапии статинами [42, 43].

Установлено, что выраженность гиполлипидемического ответа на терапию статинами у больных СД ассоциирована с полиморфизмом двух генов: генотипы *AlaPro* и *AlaAla* гена *PPARG2* и *E3E4*, *E3E2* и *E4E2* гена *APOE* выступают как факторы невосприимчивости к терапии статинами.

Установлено также, что динамика показателей эндотелиальной функции на фоне терапии статинами у больных СД ассоциирована с полиморфизмом гена *TNF-α*. При этом генотипы *GG* пм *G(-308)A* и *GA* пм *G(-238)A* гена *TNF-α* проявляли себя как факторы снижения эндотелиальной функции¹⁰.

Таким образом, при лечении дислипидемии у пациентов с СД следует обращать особое внимание на возможность генетической невосприимчивости (нечувствительности) к статинам при оценке эффективности и безопасности терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение статинов у пациентов с СД и ГТ обусловлено необходимостью коррекции факторов сердечно-сосудистого риска, так как данные заболевания увеличивают вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфарктов и инсультов.

Назначение статинов с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД и ГТ требует комплексной оценки отношения риск/польза и соблюдения особой осторожности при подборе препаратов и режимов дозирования, особенно при назначении аторвастатина и розувастатина в связи с более высокой вероятностью развития НР, чем у других препаратов этой группы.

Анализ особенностей возникновения НР при применении статинов на фоне СД и ГТ выявил необходимость динамического клинико-лабораторного контроля (уровни КФК, АЛТ, АСТ, глюкозы, гликированного гемоглобина, ТТГ) при применении препаратов этой группы у данной категории пациентов.

При фармакотерапии статинами, особенно у пациентов с СД и ГТ, желателен подбор доз по результатам фармакогенетического тестирования с целью выявления *52IC*-аллеля гена *SLCO1B1*5* с последующей коррекцией лечения с учетом данных мониторинга уровня печеночных трансаминаз.

Для повышения эффективности и безопасности применения статинов их назначение должно осуществляться в строгом соответствии с международными и российскими рекомендациями и учетом особенностей возникновения НР при СД и ГТ.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гайсенюк ОВ, Рожков АН, Лишута АС. Гиполипидемическая терапия в аспекте профилактики острых нарушений мозгового кровообращения: существующие стандарты, данные доказательной медицины и реальная практика. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(3):434–40. [Gaisenok OV, Rozhkov AN, Lishuta AS. Hypolipidemic therapy in stroke prevention: existing standards, evidence-based medicine data and real practice. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(3):434–40 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-3-434-440>
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>

¹⁰ Лебедева НО. Молекулярно-генетические факторы сердечно-сосудистой патологии и фармакогенетические аспекты персонализированной терапии статинами у больных сахарным диабетом: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2016.

3. Cifu AS, Davis AM. Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *JAMA*. 2017;318(21):2132–4. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18706>
4. Tomlinson B, Lan W. Hypothyroidism and simvastatin. *Hong Kong Med J*. 2001;7(2):219–20.
5. Волкова АР, Дора СВ, Беркович ОА, Дыгун ОД, Волкова ЕВ, Остроухова ЕН. Субклинический гипотиреоз — новый фактор сердечно-сосудистого риска. *Терапия*. 2016;(6):23–8. [Volkova AR, Dora SV, Berkovich OA, Dygun OD, Volkova YeV, Ostroukhova YeN. Subclinical hypothyroidism — new cardiovascular risk factor. *Terapiya = Therapy*. 2016;(6):23–8 (In Russ.)]
6. Долбин ИВ, Екимовских АЮ. Гипотиреоз и ишемическая болезнь сердца: современное состояние проблемы. *Медицинский альманах*. 2016;(4):121–6. [Dolbin IV, Ekimovskikh AY. Hypothyroidism and ischemic cardiac disease: modern condition of the issue. *Medsitskiy al'manakh = Medical Almanac*. 2016;(4):121–6 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21145/2499-9954-2016-4-121-126>
7. Петров АВ, Луговая ЛА, Стронгин ЛГ, Некрасова ТА. Недиagnosticированный гипотиреоз — фактор риска возникновения рабдомиолиза при терапии статинами. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2014;10(4):26–33. [Petrov AV, Lugovaya LA, Strongin LG, Nekrasova TA. Undiagnosed hypothyroidism as risk factor of statin-induced rhabdomyolysis. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2014;10(4):26–33 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/ket2014426-33>
8. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-associated side effects. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(20):2395–410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.071>
9. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S58–71. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.03.004>
10. Казаков АС, Дармостукова МА, Букатина ТМ, Снегирева ИИ, Лепяхин ВК, Затолочина КЭ. Миопатии, вызванные взаимодействием колхицина и статинов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(3):118–22. [Kazakov AS, Darmostukova MA, Bukatina TM, Snegireva II, Lepakhin VK, Zatolochina KE. Myopathy caused by the interaction of colchicine and statins. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(3):118–22 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-118-122>
11. Румянцев НА, Кукуес ВГ, Казаков РЕ, Румянцев АА, Сычев ДА. Использование фармакогенетического тестирования для предотвращения нежелательных лекарственных реакций при терапии статинами. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):82–7. [Rumyantsev NA, Kukues VG, Kazakov RE, Rumyantsev AA, Sychev DA. Use of pharmacogenetic testing to prevent adverse drug reactions during statin therapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(1):82–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/terarkh201789182-87>
12. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, et al. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy — a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008;359(8):789–99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801936>
13. Сычев ДА, Шуев ГН, Прокофьев АБ. Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования по SLC01B1 для прогнозирования развития статин-индуцированной миопатии и персонализации применения статинов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(6):698–700. [Sychev DA, Shuev GN, Prokofiev AB. Applied aspects of SLC01B1 pharmacogenetic testing for predicting of statin-induced myopathy and personalization of statins therapy. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(6):698–700 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-6-698-700>
14. Воскобойников АМ, Грачев АВ, Князева ГП, Сычев ДА. Фармакогенетическое тестирование по аллельному варианту SLC01B1*5: значение для персонализации дозирования статинов у пациентов с гиперлипидемиями. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2013;3(6):975–6. [Voskoboinikov AM, Grachev AV, Knyazev GP, Sychev DA. Pharmacogenetic testing for allelic variants of SLC01B1*5: implications for personalization dosing of statins in patients with hyperlipidemia. *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2013;3(6):975–6 (In Russ.)]
15. Сироткина АМ, Хохлов АЛ, Могутова ИС, Воронина ЕА, Царева ИН. Распространенность полиморфного маркера гена SLC01B1 у пациентов с гиперлипидемией и некоторых полиморфных вариантов генов у больных с артериальной гипертензией. *Наука и современность*. 2013;(24):90–6. [Sirotkina AM, Khokhlov AL, Mogutova IS, Voronina EA, Tsareva IN. Prevalence of polymorphic marker gene SLC01B1 in patients with hyperlipidemia and some polymorphic variants of genes in patients with hypertension. *Nauka i sovremennost' = Science and Modernity*. 2013;(24):90–6 (In Russ.)]
16. Петров ВИ, Смусева ОН, Соловкина ЮВ. Комплексная оценка предикторов статин-ассоциированного поражения мышечной ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(3):247–50. [Petrov VI, Smuseva ON, Solovkina YV. Integrated assessment of statin-associated muscle damage predictors in patients with ischemic heart disease. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(3):247–50 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-3-247-250>
17. Шуев ГН, Сычев ДА, Сулейманов СШ, Рыжикова КА, Мирзаев КБ, Гришина ЕА и др. Сравнение частоты полиморфизмов генов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLC01B1 в этнических группах нанайцев и русских. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2016;(2):12–8. [Shuev GN, Sychev DA, Suleymanov SSH, Ryzhikova KA, Mirzaev KB, Grishina EA, et al. Comparison of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLC01B1 gene polymorphism frequency in Russian and Nanai populations. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2016;(2):12–8 (In Russ.)]

18. Чертовских ЯВ, Шуев ГН, Попова НВ, Рудых ЗА, Максимова НР, Грачев АВ, Сычев ДА. Полиморфизм гена *SLCO1B1**5, ассоциированный с развитием миопатии при приеме статинов, у пациентов с гиперлипидемией русских и якутов (саха). *Молекулярная медицина*. 2016;14(1):54–8. [Chertovskikh YaV, Shuev GN, Popova NV, Rudykh ZA, Maksimova NR, Grachev AV, Sychev DA. Gene *SLCO1B1* associated with statin-induced myopathy in Russian and Sakha (Yakutia) statin intake patients suffered from hyperlipidemia. *Molekulyarnaya meditsina* = *Molecular Medicine*. 2016;14(1):54–8 (In Russ.)]
19. Becquemont L, Alfievic A, Amstutz U, Brauch H, Jacqz-Aigrant E, Laurent-Puig P, et al. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2011;12(1):113–24. <https://doi.org/10.2217/pgs.10.147>
20. Chung J, Ahn KS, Kang CH, Hong SJ, Kim BH. Hoffmann's disease: MR imaging of hypothyroid myopathy. *Skeletal Radiol*. 2015;44(11):1701–4. <https://doi.org/10.1007/s00256-015-2226-1>
21. Jbara Y, Bricker D. Rhabdomyolysis in the setting of induced hypothyroidism and statin therapy: a case report. *Eur Thyroid J*. 2015;4(1):62–4. <https://doi.org/10.1159/000371548>
22. Ram R, Swarnalatha G, Ramesh V, Rao KN, Dakshinamurthy KV. Rhabdomyolysis induced acute renal failure secondary to statins. *Indian J Nephrol*. 2013;23(3):211–3. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.111853>
23. Ambapkar SN, Shetty N, Dwivedy A, Malve HO. Statin-induced rhabdomyolysis in patient with renal failure and underlying undiagnosed hypothyroidism. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20(5):305–7. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.182210>
24. Robison CD, Bair TL, Horne BD, McCubrey RO, Lappe DL, Muhlestein JB, Anderson JL. Hypothyroidism as a risk factor for statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2014;8(4):401–7. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.05.005>
25. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients — the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19(6):403–14. <https://doi.org/10.1007/s10557-005-5686-z>
26. Berta E, Harangi M, Zsiros N, Nagy EV, Paragh G, Bodor M. Effect of thyroid hormone status and concomitant medication on statin induced adverse effects in hyperlipidemic patients. *Pharmazie*. 2014;69(6):420–3. <https://doi.org/10.1691/ph.2014.3909R>
27. Manoj K, Jain N, Madhu SV. Myopathy in patients taking atorvastatin: a pilot study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(4):504–9. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_79_17
28. Стронгин ЛГ, Луговая ЛА, Некрасова ТА, Королева ТВ, Тарасова НИ, Новицкая АВ и др. Неблагоприятные побочные реакции статинов у больных компенсированным гипотиреозом и полиморфизм гена *SLCO1B1**5 (с.521T>C). *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2017;13(3):36–44. [Strongin LG, Lugovaya LA, Nekrasova TA, Koroleva TV, Tarasova NI, Novitskaya AB, et al. Side effects of statins in patient with compensated hypothyroidism and *SLCO1B1**5 (с.521T>C) polymorphism. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* = *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2017;13(3):36–44 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/ket2017336-44>
29. Sinzinger H, O'Grady J. Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. *Br. J. Clin Pharmacol*. 2004;57(4):525–28. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02044.x>
30. Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleveland Clin J Med*. 2011;78(6):393–403. <https://doi.org/10.3949/ccjm.78a.10073>
31. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, Krumholz HM. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006;114(25):2788–97. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624890>
32. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, 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. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1–45. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>
33. Naci H, Bruggs J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):390–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000071>
34. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32(10):1924–9. <https://doi.org/10.2337/dc09-0738>
35. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ*. 2013;346:f2610. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2610>
36. Wang S, Cai R, Yuan Y, Varghese Z, Moorhead J, Ruan XZ. Association between reductions in low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:39982. <https://doi.org/10.1038/srep39982>
37. Macedo AF, Taylor FC, Casas JP, Adler A, Prieto-Merino D, Ebrahim S. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2014;12:51. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-51>
38. Erqou S, Lee CC, Adler AI. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57(12):2444–52. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3374-x>
39. Cai R, Yuan Y, Sun J, Xia W, Huang R, Tian S, et al. Statins worsen glycemic control of T2DM in

- target LDL-c level and LDL-c reduction dependent manners: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(14):1839–49. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1220539>
40. Maki KC, Ridker PM, Brown WV, Grundy SM, Sattar N. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S17–29. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.02.012>
41. Остроумова ОД. Статины и сахарный диабет: взгляд кардиолога. *Consilium medicum*. 2018;20(1):38–45. [Ostroumova OD. Statins and diabetes mellitus: cardiologist's point of view. *Consilium medicum*. 2018;20(1):38–45 (In Russ.)]
42. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(10):1057–66. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.05.009>
43. Карпов ЮА, Булкина ОС. Европейские рекомендации по лечению дислипидемий — 2016: липидснижающая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожными коронарными вмешательствами. *Медицинский совет*. 2016;(17):18–23. [Karpov YA, Bulkina OS. European recommendations on therapy of dyslipidemias — 2016: lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary interventions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(17):18–23 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор. *Vladimir V. Arkhipov*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

Городецкая Галина Ивановна. *Galina I. Gorodetskaya*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7322-3323>

Демидова Ольга Александровна, канд. фарм. наук. *Olga A. Demidova*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0123-3044>

Александрова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук. *Tatiana V. Alexandrova*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>

Александров Алексей Александрович. *Alexey A. Alexandrov*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6077-4273>

Статья поступила 26.06.2019

После доработки 05.11.2019

Принята к печати 29.11.2019

Article was received 26 June 2019

Revised 5 November 2019

Accepted for publication 29 November 2019