

## NLA SCIENTIFIC STATEMENT ON STATIN INTOLERANCE: A NEW DEFINITION AND KEY CONSIDERATIONS FOR ASCVD RISK REDUCTION IN THE STATIN INTOLERANT PATIENT

[Mary Katherine Cheeley, PharmD, CLS, FNLA](#), [Joseph J. Saseen, PharmD, FNLA, CLS](#), [Anandita Agarwala, MD](#), [Sudha Ravilla, MD, FNLA](#), [Nicole Ciffone, MSN, ANP-C, CLS, FNLA](#), [Terry A. Jacobson, MD, FNLA](#), [Dave L. Dixon, PharmD, FNLA, CLS](#), [Kevin C. Maki, PhD, CLS, FNLA](#)

Open Access Published: June 08, 2022 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.05.068>

*Национальная липидная ассоциация (NLA) представила новое определение непереносимости статинов. Выделено два типа состояния. В документе предложен алгоритм действий при подозрении на непереносимость препаратов.*

NLA обновила первое определение непереносимости статинов, которое было выпущено в 2014 году. Документ опубликован в [Journal of Clinical Lipidology](#) и частично на [сайте](#) ассоциации.

### Новое определение NLA

Непереносимость статинов – один или несколько побочных эффектов, связанных с приемом препаратов группы, которые проходят или улучшаются при снижении дозы или прекращении лечения. Может быть классифицирована как полная или частичная.

Полная

Непереносимость любой дозы статина

Частичная

Непереносимость дозы, необходимой для достижения терапевтической цели у конкретного пациента

Для подтверждения непереносимости необходимо назначить минимум два статина, по крайней мере один – в минимальной разрешенной суточной дозе.

NLA поясняет: новое определение отличается тем, что в классификации присутствует разделение на полную и частичную непереносимость, а также базируется на терапевтической цели.

Пациенты классифицируются как частично непереносимые, если способны переносить более низкую дозу, другой статин, нетрадиционный режим дозирования (через день или два раза в неделю), но этого недостаточно для

достижения желаемого уровня атерогенных липопротеинов или интенсивности терапии у конкретного пациента (терапевтической цели).

### **Проявления непереносимости**

Включают различные симптомы и признаки.

Наиболее частые – мышечные симптомы, которые пациенты описывают по-разному: болезненность, ломота, судороги, усталость и/или слабость. В большинстве случаев не наблюдается повышения уровня креатинкиназы.

Реже возникает миопатия – необъяснимая мышечная боль или слабость с повышением уровня креатинкиназы более чем в 10 раз выше верхней границы нормы. Частота выявления – 1 случай на 10 тысяч.

Самый редкий мышечный симптом при приеме статинов – рабдомиолиз, когда уровень креатинкиназы превышает в 40 и более раз верхнюю границу нормы, может приводить к миоглобинурии и острой почечной недостаточности. Обычно обратим при раннем выявлении. Частота выявления – 1 случай на 100 тысяч.

Другие признаки или симптомы включают повышение уровня трансаминаз, глюкозы, в редких случаях – спутанность сознания и потерю памяти.

### **Модифицируемые факторы непереносимости статинов**

Некоторые состояния или заболевания могут влиять на побочные эффекты статинов. Коррекция этих модифицируемых факторов может смягчить побочные эффекты препаратов.

Среди модифицируемых NLA назвала:

1. Гипотиреоз.
2. Неучтенное лекарственное взаимодействие с ингибиторами протеазы, блокаторами кальциевых каналов, противогрибковыми препаратами из группы азолов, макролидами, иммунодепрессантами, колхицином.
3. Алкоголь.
4. Физическая нагрузка.
5. Дефицит витамина D.
6. Ожирение.
7. Диабет.

### **Эффект ноцебо**

Мышечные симптомы могут быть частично вызваны эффектом ноцебо, когда ожидание вреда приводит к предполагаемым побочным эффектам (которые не связаны с приемом препарата). Данные получены в плацебоконтролируемых исследованиях.

NLA отмечает: использование термина «связанные с терапией статинами» в документе не означает признания причинно-следственной связи.

### **Рекомендации по управлению риском**

При обследовании пациента с побочными эффектами при приеме статинов может быть полезна повторная оценка для подтверждения симптомов после «вымывания» препарата.

Совокупность доказательств убедительно подтверждает эффективность статинов в снижении риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому NLA рекомендует использовать несколько стратегий для определения переносимой схемы статинов, когда это возможно.

При высоком и очень высоком риске у пациента необходимо начать «нестатиновую» гиполипидемическую терапию, одновременно продолжить усилия по определению переносимой схемы статинов.

Предлагаемое NLA управление рисками при подозрении на непереносимость статинов:

1. Использовать несколько стратегий для определения переносимой: более низкая доза статина, смена препарата, неежедневный прием.
2. При «нестатиновой» терапии выбирают препараты, доказавшие снижение риска сердечно-сосудистых событий в рандомизированных исследованиях.
3. «Нестатиновая» терапия одновременно с определением переносимого режима статинов необходима у пациентов с высоким и очень высоким рисками.
4. Среди причин непереносимости целесообразно рассмотреть эффект ноцебо. Это не делает симптомы менее клинически значимыми, следует учитывать риск, связанный с уровнем атерогенных липопротеинов.
5. При полной и частичной непереносимости статинов необходимо рассмотреть возможность «нестатиновой» терапии.

### **Распространенность непереносимости статинов**

От 5 до 30% пациентов сообщают о некоторой степени непереносимости препаратов. Полная непереносимость, по оценкам NLA, встречается редко, это менее 5% пациентов.

### **Доказательства снижения риска при «нестатиновой» терапии**

Польза снижения атерогенных липопротеинов, по-видимому, не зависит от механизма, с помощью которого оно достигается, если отсутствует неблагоприятное нецелевое воздействие.

Основные методы снижения атерогенных липопротеинов:

1. Изменение образа жизни.
2. Статины.
3. Эзетимиб.
4. Ингибиторы PCSK9: моноклональные антитела и малые интерферирующие РНК.
5. Секвестранты желчных кислот.
6. Бемпедоевая кислота (одобрена в США в 2020 году, в России не зарегистрирована).
7. Фибраты.
8. Икозапент этил (в России не зарегистрирован).

**Эзетимиб.** Снижает уровень ХС ЛПНП на 15–20%, при добавлении к статинам дополнительно еще на 20–25%.

Эффективность эзетимиба оценивали в нескольких исследованиях, чаще в комбинации со статинами. Снижение риска сердечно-сосудистых событий согласуется с ожиданиями от степени дополнительного снижения уровня ХС ЛПНП.

**Ингибиторы PCSK9.** Все три препарата зарегистрированы в России.

Доступны три препарата, воздействующих на PCSK9: два моноклональных антитела (эволокумаб и алирокумаб) и препарат с технологией малой интерферирующей РНК, или миРНК (инклизиран).

Каждый из ингибиторов PCSK9 снижает уровень ХС ЛПНП на 50–60% при добавлении к статинам, а также липопротеин (а) на 20–25%.

Оба моноклональных антитела показали снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 15% за относительно короткий период наблюдения в 2,2–2,8 лет. Влияние инклизумана на сердечно-сосудистые исходы в настоящий момент оценивается в исследовании.

**Секвестранты желчных кислот.** Не зарегистрированы в России.

В США одобрены cholestyramine, colestipol и colesevelam.

В максимальных суточных дозах снижают ХС ЛПНП на 13–25%, но могут провоцировать повышение триглицеридов (ТГ) на 5–20%, особенно при исходной гипертриглицеридемии.

Имеются минимальные данные по сердечно-сосудистым исходам при терапии секвестрантами желчных кислот. Исследования проводились до появления статинов.

**Bempedoic acid (бемпедоевая кислота).** В России не зарегистрирована.

Снижает ХС ЛПНП от 13 до 25%, вместе с эзетимибом – на 38% (при терапии статинами и без них).

Исследование по оценке исходов проводится.

**Фибраты.** При изолированной гиперхолестеринемии снижают ХС-ЛПНП до 20%, при смешанной (повышенный уровень триглицеридов и ХС-ЛПНП) ХС-ЛПНП снижается незначительно (5–15%), оказывая большее влияние на концентрацию триглицеридов (снижение на 25–35%).

Влияние фибратов на риск сердечно-сосудистых заболеваний показало смешанные результаты в нескольких исследованиях. Метаанализ подгрупп одного из них выявил потенциальную пользу при повышенном уровне триглицеридов, особенно в сочетании со сниженным ХС ЛПВП.

**Icosapent ethyl (икозапент этил).** В России не зарегистрирован.

Одобен в США для лечения тяжелой гипертриглицеридемии и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

**Никотиновая кислота.** Может снижать уровень ХС ЛПНП на 5–25%, триглицеридов – на 20–50%, липопротеин (а) – на 25–40%, а также повышать ХС ЛПВП на 15–35%.

Два крупных исследования не показали преимуществ в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при добавлении к терапии статинами.

По сравнению с плацебо применение ниацина ассоциировалось с повышенной частотой побочных эффектов. Поэтому никотиновая кислота не считается одним из основных методов снижения атерогенных липопротеинов. Ее использование уместно при некоторых обстоятельствах.