

Эффекты ноцебо и друцебо в определении статин-индуцированных мышечных симптомов

М.В. Леонова, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, anti23@mail.ru

Московское региональное отделение Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50

Резюме

Статины представляют важный класс кардиоваскулярных препаратов для предотвращения атерогенных осложнений. Однако, несмотря на эффективность статинов, несоблюдение и прекращение терапии этими препаратами является проблемой во всем мире. К причинам отказа от применения статинов среди пациентов высокого сердечно-сосудистого риска относятся статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС), которые обычно не связаны со значительным повышением креатинкиназы. САМС являются наиболее частыми побочными эффектами статинов: 3–5% по данным РКИ, 15–20% в наблюдательных исследованиях, а по данным опроса пациентов, 60%. Такой диапазон, возможно, связан с неправильной интерпретацией симптомов, а также с ожиданием пациентами вреда при лечении статинами («статиновый страх»). В статье освещена проблема изучения роли эффектов ноцебо и друцебо для САМС, представлены различия в определениях и методах выявления. Концепция эффекта друцебо была предложена Международной группой экспертов по липидам (ILEP, 2018 г.) как вред, причиняемый пациенту, не связанный с фармакологическим действием лекарства (отрицательный эффект друцебо). Представлены результаты исследований и метаанализов по оценке эффектов ноцебо и друцебо для САМС, в которых не было обнаружено различий в частоте и тяжести мышечных симптомов между статином и плацебо; показатель ноцебо составил 90% от эффекта статина, а вклад эффекта друцебо в САМС и прекращение приема статинов составил от 38 до 78%. Также представлены современные международные руководства и принципы ведения пациентов, направленные на предотвращение отказа от применения статинов в связи с САМС.

Ключевые слова: статин-индуцированные мышечные симптомы, ноцебо, друцебо, метаанализ, руководство

Для цитирования: Леонова М.В. Эффекты ноцебо и друцебо в определении статин-индуцированных мышечных симптомов. *Медицинский совет*. 2022;16(17):136–142. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-136-142>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Effects of nocebo and drusebo in determining statin-induced muscle symptoms

Marina V. Leonova, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, anti23@mail.ru

Moscow Regional Branch of Clinical Pharmacology Association, Interregional Non-Profit Organisation; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia

Abstract

Statins represent an important class of cardiovascular drugs for the prevention of atherogenic complications. However, despite the effectiveness of statins, non-adherence and discontinuation of therapy with these drugs is a problem worldwide. Reasons for not using statins in patients at high CV risk include statin-associated muscle symptoms (SAMS), which are not usually associated with significant elevations of serum creatine kinase. SAMS are the most common side effects of statins: 3–5% in RCTs, 15–20% in observational studies, and 60% in patient surveys. This range is possibly due to misinterpretation of symptoms, as well as patients' expectation of harm from statin treatment ("statin fear"). The article highlights the problem of studying the role of nocebo and drusebo effects for SAMS, presents differences in definitions and methods of detection. The concept of the drusebo effect was proposed by the International Lipid Expert Group (ILEP, 2018) as a harm to the patient, unrelated to the pharmacological action of the drug (negative effect of the drusebo). The results of studies and meta-analyses evaluating the effects of nocebo and drusebo for SAMS are presented, in which no difference was found in the frequency and severity of muscle symptoms between statin and placebo; the nocebo rate was 90% of the statin effect, and the contribution of the drusebo effect to SAMS and statin discontinuation ranged from 38 to 78%. Also presented are current international guidelines and principles of patient management aimed at preventing discontinuation of statin use in connection with SAMS.

Keywords: statin-induced muscle symptoms, nocebo, drusebo, meta-analysis, guidelines

For citation: Leonova M.V. Effects of nocebo and drusebo in determining statin-induced muscle symptoms. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(17):136–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-136-142>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Статины представляют важный класс кардиоваскулярных препаратов для предотвращения атерогенных осложнений (коронарных, цереброваскулярных и пр.). Они снижают эндогенную выработку холестерина путем ингибирования 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермента А, усиливают регуляцию печеночных рецепторов ЛПНП и снижают риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ). Так, результаты крупномасштабных рандомизированных клинических исследований (РКИ) показывают, что снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л при терапии статинами приводит к относительному снижению риска серьезных сосудистых событий (коронарной смерти или инфаркта миокарда, инсульта, процедуры коронарной реваскуляризации) примерно на 25% в течение каждого года лечения [1]. В то же время, несмотря на доказанную клиническую эффективность статинов, несоблюдение и прекращение терапии этими препаратами является постоянной проблемой во всем мире. Применяется понятие непереносимости статинов, включающее развитие ряда неблагоприятных побочных эффектов (нейрокогнитивные расстройства, гепатотоксичность, почечная токсичность). Но наиболее частой проблемой являются симптоматические нежелательные явления, такие как мышечные симптомы (мышечная боль или слабость), возникающие примерно у 7–29% по данным наблюдательных исследований [1].

Вызывает озабоченность, что частота статин-ассоциированных мышечных симптомов (statin-associated muscle symptoms) может быть причиной отказа от применения и недостаточного использования статинов среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, в то время как случаи миопатии и любые симптомы, связанные с мышцами на фоне терапии статинами, обычно быстро проходят после прекращения лечения, сердечные приступы или инсульты, которые могут произойти, если терапия статинами прекращается без необходимости, могут быть разрушительными. Согласно результатам мета-анализа 15 исследований статинов выявлено увеличение

смертности от всех причин на 45% и увеличение сердечно-сосудистых событий на 15% у пациентов, принимающих менее 80% назначенной терапии статинами, по сравнению с пациентами, которые были более привержены лечению [2].

СТАТИН-АССОЦИИРОВАННЫЕ МЫШЕЧНЫЕ СИМПТОМЫ: КЛАССИФИКАЦИЯ И КРИТЕРИИ

Способность статинов вызывать миопатию у некоторых пациентов хорошо известна. Наиболее распространенной жалобой являются неспецифические мышечные симптомы (мышечная боль или ломота, скованность, болезненность, судороги, мышечная слабость), которые обычно не связаны со значительным повышением уровня креатинкиназы (КК). Международные ассоциации специалистов обозначили этот вид побочного действия статинов как статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС) [3]. В них указано, что симптоматические критерии САМС включают невыносимые мышечные симптомы (боль, слабость или судороги с изменениями КК или без них) или тяжелую миопатию, которые возникают в течение первых 12 нед. после начала лечения или после увеличения дозы статинов.

Консенсус Европейского общества атеросклероза (EAS) в 2015 г. определил классификацию и критерии САМС, основанные на уровне циркулирующей КК (табл. 1) [4]. В документе обозначены категории мышечных симптомов при отсутствии повышения КК и бессимптомное повышение КК.

САМС являются частыми побочными эффектами статинов, и легкая миалгия может возникнуть у 5–10% пользователей статинов [3]. Причем, по данным плацебо-контролируемых РКИ, частота мышечных симптомов составляет 3–5%, а в наблюдательных исследованиях – 15–20% [5]. По данным интернет-опроса пациентов (n = 10 138), использовавших статины, в 60% случаев сообщилось о САМС и в 62% случаев терапия статинами прекращалась из-за этих побочных эффектов [6]. Тогда как клинически важные и более серьезные симптомы

● **Таблица 1.** Классификация статин-ассоциированных мышечных симптомов, предложенная консенсусом Европейского общества атеросклероза

● **Table 1.** Classification of statin-associated muscle symptoms proposed by the European Atherosclerosis Society (EAS) Consensus Panel

Мышечные симптомы	Биомаркер	Описание
Миалгия	Нормальная КК	Дискомфорт в мышцах и/или необъяснимые боли в мышцах. Может быть связано с терапией статинами, но причинно-следственная связь неясна
Миопатия	Повышение КК < 4 ВГН или КК > 4 ВГН и < 10 ВГН	Мышечная слабость, обычно связана с повышенными физическими нагрузками или физической активностью, но также может быть связана со статинами; может указывать на повышенный риск более серьезных проблем с мышцами
Миозит	КК > 10 ВГН	Мышечная боль генерализованная и проксимальная, возможны мышечная болезненность и мышечная слабость; может быть связана с основным заболеванием мышц
Рабдомиолиз	КК > 40 ВГН	Некроз мышц с миоглобинурией и/или острой почечной недостаточностью
Нет симптомов	КК < 4 ВГН	Повышение КК без мышечных симптомов; может быть связано с терапией статинами или с физическими упражнениями

КК – креатинкиназа; ВГН – верхняя граница нормы.

миопатии, включая рабдомиолиз и статин-индуцированную некротизирующую аутоиммунную миопатию, сопровождающиеся значимым повышением уровня КК, встречаются очень редко [7].

Мышечная боль имеет много потенциальных причин и является распространенным симптомом, особенно среди пожилых людей, которым, вероятно, показана терапия статинами. Таким образом, может иметь место неправильное определение и интерпретация эффектов, не вызванных статинами.

ВЛИЯНИЕ ЭФФЕКТОВ НОЦЕБО И ДРУГЕБО НА СТАТИН-АССОЦИИРОВАННЫЕ МЫШЕЧНЫЕ СИМПТОМЫ

Эффект плацебо определяется как польза, связанная с инертной терапией, т. е. при отсутствии активного лекарственного вещества, тогда как эффект ноцебо определяется как вред или нежелательное/побочное действие на фоне инертной терапии [5]. Эти эффекты субъективны и связаны со сложными нейробиологическими и психологическими механизмами. Эффекты плацебо и ноцебо известны в клинической практике на протяжении многих десятилетий. В современных клинических исследованиях плацебо как инертное вещество используется в качестве фактора сравнения с активным лекарственным средством, в то время как реакция ноцебо нашла лишь минимальное изучение. Эффект плацебо и эффект ноцебо не обязательно отражает «истинную» реакцию пациентов, т. к. возможно влияние таких факторов, как естественное течение болезни, спонтанная ремиссия/регресс симптомов и множество других психологических проблем, например самовнушение [8]. Особую проблему эффекты плацебо и ноцебо представляют при изучении болевого синдрома, когда эти эффекты связаны с ожиданием улучшения или, наоборот, страхом болевых ощущений. При этом плацебо- и ноцебо-эффект рассматривается как явления, при которых благоприятные (плацебо) или неблагоприятные (ноцебо) эффекты возникают в результате ожидания того, что инертное вещество облегчит или вызовет определенный симптом.

Мышечные симптомы, связанные со статинами, представляют собой реальный вариант побочных эффектов, возникающих в результате ожидания того, что такие эффекты будут иметь место. Измерение тяжести мышечной боли является субъективным, и мышечная боль несвязанного происхождения может быть ошибочно отнесена к терапии статинами. Пациенты могут ожидать вреда при лечении препаратом из-за этих побочных эффектов, указанных в информационных листках для пациентов. При этом ожидание вреда от статинов может быть выше, чем от других ЛС, из-за широко распространенных сообщений о побочных эффектах статинов, особенно связанных с мышечной болью, что было описано как «статиновый страх» [9].

Уже результаты крупного метаанализа 22 РКИ ($n > 125\,000$) не выявили различий в частоте миопатии в группах лиц, получавших статины или плацебо

($OR = 1,2$; ДИ 0,88–1,62), и авторы предположили, что эффект «ноцебо» является причиной высокой частоты сообщений пациентов о мышечных симптомах [10].

Недавно опубликованы результаты первой крупной серии исследований по изучению влияния статинов на CAMC в аспекте эффекта лечения ноцебо: SAMSON (Self-Assessment Method for Statin Side-effects Or Nocebo, 2021 г.) и StatinWISE (Statin Web-based Investigation of Side Effects, 2021 г.), в которых участвовали пациенты, у которых были мышечные симптомы во время лечения статинами и которые рассматривали возможность прекращения или прекратили лечение статинами из-за мышечных симптомов. В обоих исследованиях использовались особые перекрестные дизайны n-of-one, в которых каждый участник подвергался воздействию вмешательства и препаратов сравнения в рандомизированном порядке, выступая в качестве своего собственного контроля.

В исследовании StatinWISE, дизайн которого представляет двойное слепое плацебо-контролируемое, участвовал 151 пациент, недавно прекративших или собиравшихся прекратить лечение статинами из-за мышечных симптомов [11]. Исследование проводилось в течение одного года с шестью двойными слепыми периодами лечения (каждый по два месяца) аторвастатином 20 мг/сут или плацебо. Оценка мышечных симптомов проводилась пациентами в конце каждого периода лечения по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 0 (отсутствие симптомов) до 10 (наихудшие симптомы). По результатам исследования средний балл мышечных симптомов по ВАШ был ниже в периоды лечения статинами, чем в периоды плацебо (1,68 против 1,85 соответственно), но статистических различий не было обнаружено между статинами и плацебо (средняя разница 0,11). Выход из исследования из-за невыносимых мышечных симптомов произошел у 9% в период приема статинов и у 7% в период приема плацебо. Через три месяца после окончания исследования $\frac{2}{3}$ пациентов сообщили о возобновлении длительного лечения статинами.

В другом исследовании SAMSON с перекрестным двойным слепым дизайном изучали непосредственно эффект ноцебо у 60 пациентов, которые отказались от приема статинов из-за непереносимых побочных эффектов, возникших в течение 2 нед. после начала лечения без намерения возобновить прием [12]. Для пациентов участие в данном исследовании было привлекательным способом официально задокументировать их нежелательные симптомы с сохранением возможности прекратить лечение при максимальной интенсивности симптомов. Пациенты с помощью приложений на смартфоне отмечали ежедневную интенсивность симптомов с помощью приложения по ВАШ от 0 (отсутствие симптомов) до 100 (наихудшие симптомы). Несмотря на то что пациенты отказались от приема статинов из-за невыносимых побочных эффектов, большинство участников ($n = 49$) завершили 12-месячный протокол в индивидуальной последовательности чередования курсов по одному месяцу: аторвастатин в дозе 20 мг/сут, плацебо и без лечения.

Первичной конечной точкой был показатель «ноцебо»: соотношение симптомов, вызванных приемом статина, и симптомов, вызванных приемом плацебо. Наиболее частыми симптомами, вызывающими отказ от статинов до включения в исследование, были «мышечная боль» (36,6%), «усталость» (9,15%) и «судороги» (6,1%). Средняя оценка интенсивности нежелательных мышечных симптомов по ВАШ составила 8,0 (ДИ: 4,7–11,3) в месяцы без приема таблеток и достоверно выше в месяцы приема статинов (16,3; ДИ: 13,0–19,6; $p < 0,001$) и плацебо (15,4; ДИ: 12,1–18,7; $p < 0,001$), причем статистических различий в значениях ВАШ между статином и плацебо не было. Пример эффекта ноцебо показан для двух пациентов, у которых интенсивность нежелательных симптомов на плацебо была выше, чем на приеме статина (рис. 1).

В общей группе не получено различий в частоте досрочного прекращения приема статина или плацебо (21,6 и 17,2%), в среднем времени до прекращения приема (15 и 18 дней соответственно) и интенсивности симптомов (OR = 1,02). Облегчение симптомов после прекращения приема таблеток было поразительно быстрым: показатели ВАШ снижались более чем наполовину в течение 3 дней в 55% случаев независимо от статина (50% случаев) или плацебо (60% случаев). Не было статистического различия между статином и плацебо по показателю облегчения симптомов (OR = 1,01). Рассчитанный показатель ноцебо в развитии САМС составил 90% от эффекта статина.

Таким образом, в обоих исследованиях не было обнаружено различий в частоте и тяжести мышечных симптомов между статином и плацебо. Также не было выявлено различий по влиянию мышечных симптомов на аспекты повседневной жизни (общая активность, настроение, способность ходить, нормальная работа, отношения с другими людьми, сон и удовольствие от жизни) между статином и плацебо [11].

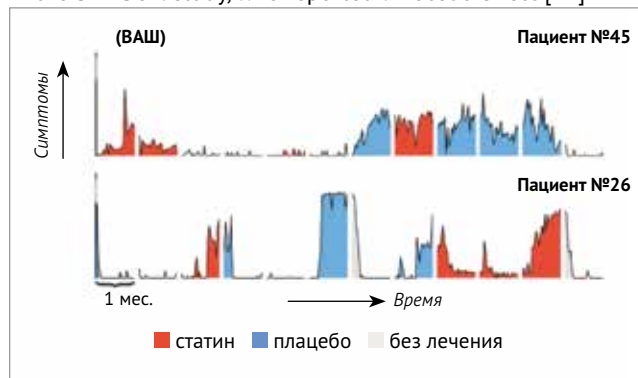
Эти термины часто неуместно применяются к эффектам, возникающим при медикаментозной терапии. Количественная оценка эффектов плацебо и ноцебо в клинических исследованиях проблематична, поскольку

для этого требуется группа «без лечения». Для преодоления трудностей, связанных с измерением эффектов плацебо/ноцебо, которые относятся к инертным соединениям, а не к лекарствам, Международной группой экспертов по липидам (ILEP) в 2018 г. предложено понятие «друцебо» – комбинация ЛС и плацебо или ноцебо (пер. с англ. DRUG + placebo or noCEBO) для обозначения полезного или неблагоприятного эффекта, возникающего в результате ожидания, а не фармакологического действия препарата (табл. 2) [5]. Концепция эффекта друцебо предполагает сравнение интенсивности симптомов при использовании ЛС в слепых и открытых условиях и дает количественное представление о том, в какой степени симптомы могут быть вызваны только ожиданием. Благоприятные эффекты, вызванные ожиданием, а не фармакологическим действием ЛС (по аналогии с плацебо), называются «положительным эффектом друцебо», тогда как нежелательные явления (по аналогии с ноцебо) называются «отрицательным эффектом друцебо».

Концепция эффекта друцебо в отношении прекращения приема статинов в связи с САМС была применена

● **Рисунок 1.** Данные ежедневной оценки по визуально-аналоговой шкале интенсивности нежелательных симптомов для двух пациентов в исследовании SAMSON, показавших эффект ноцебо [12]

● **Figure 1.** Daily estimates of the level of adverse symptom intensity using the visual analogue scale for two patients in the SAMSON study, who reported a nocebo effect [12]



● **Таблица 2.** Определения терминов плацебо, ноцебо, друцебо (Международная группа экспертов по липидам, ILEP) [5]
 ● **Table 2.** Definitions of the terms: placebo, nocebo, drucebo (International Lipid Expert Panel, ILEP) [5]

Термин	Определение	Метод оценки
Плацебо	Польза, полученная пациентом, принимающим инертное вещество, в результате ожидания пользы	(улучшение симптомов в группе неактивного лечения) – (улучшение симптомов в группе без лечения)
Ноцебо	Вред, причиненный пациенту, принимающему инертное вещество, в результате ожидания вреда	(побочные эффекты в группе неактивного лечения) – (побочные эффекты в группе без лечения)
Положительный эффект друцебо	Польза для пациента, принимающего лекарственное средство, не связанная с фармакологическим действием лекарства	(улучшение симптомов в группе медикаментозного лечения при открытых условиях) – (улучшение симптомов в группе медикаментозного лечения при слепых условиях)
Отрицательный эффект друцебо	Вред, причиняемый пациенту при приеме лекарственного средства, не связан с фармакологическим действием лекарства	(побочные эффекты в группе медикаментозного лечения при открытых условиях) – (побочные эффекты в группе медикаментозного лечения при слепых условиях)

● **Таблица 3.** Характеристика рандомизированных клинических исследований, частота развития статин-ассоциированных мышечных симптомов и величина эффекта дрицебо по данным систематического обзора P. Penson [7]

● **Table 3.** Characteristics of randomized clinical trials, incidence of statin-associated muscle symptoms and drucebo effect size according to a systematic review by P. Penson [7]

РКИ, год	Число пациентов	Статин, доза	Частота САМС в слепой фазе	Частота САМС в открытой фазе	Величина эффекта дрицебо
ASCOT, 2017	10 180	Аторвастатин, 10 мг	3%	41%	38%
Odyssey Alternative, 2015	361	Аторвастатин, 20 мг	22%	100%	78%
GAUSS-3, 2016	511	Аторвастатин, 20 мг	42%	100%	58%
Перекрестное, 2015	120	Симвастатин, 20 мг	36%	100%	64%
Перекрестное, 2014	8	Аторвастатин, 10 мг Розувастатин, 5–20 мг Правастатин, 10 мг	37,5%	100%	62,5%

ASCOT – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; GAUSS-3 – The Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects-3; Odyssey Alternative – исследование алирокумаба у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и умеренным, высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском, которые не переносят статины.

● **Таблица 4.** Клинический индекс статин-ассоциированных мышечных симптомов (SAMS-CI) для определения вероятности роли статинов [15]

● **Table 4.** Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI) to determine the likelihood of the role of statins [15]

Параметр	Баллы
1. Распределение симптомов	
• Симметричные, сгибатели бедра или бедра	3
• Симметричные, икры	2
• Симметрично, проксимальные отделы верхних конечностей	2
• Неспецифический для какой-либо области, асимметричный или прерывистый	1
2. Сроки появления симптомов	
• <4 нед.	3
• >4–12 нед.	2
• >12 нед.	1
3. Время улучшения мышечных симптомов после отмены статинов	
• <2 нед.	2
• 2–4 нед.	1
• Нет улучшения > 4 нед.	0
4. Повторный прием статина	
• Те же симптомы повторяются в течение < 4 нед.	3
• Те же симптомы повторяются через 4–12 нед.	1
• Те же симптомы повторяются в течение > 12 нед. или не повторяются	0

в систематическом обзоре РКИ с терапией статинами, инициированного рабочей группой ILEP (Международная группа экспертов по липидам) и LBPMCG (Группа по сотрудничеству в области метаанализа липидов и артериального давления) [5]. В данный обзор и метаанализ включено 5 плацебо-контролируемых исследований для проведения количественной оценки эффекта дрицебо в развитии САМС. Сравнение частоты мышечных симптомов проводилось в слепой и неслепой фазах исследований, а также на исходном уровне и во время слепой терапии у пациентов с объективно подтвержденной непереносимостью статинов на исходном уровне. Результаты анализа показали низкую частоту САМС в условиях слепой фазы РКИ и значительное увеличение частоты САМС в открытой фазе лечения статинами (табл. 3). Расчеты вклада эффекта дрицебо в развитие САМС и прекращение приема статинов показали широкий диапазон от 38 до 78%, что может объясняться различиями в дизайнах исследований, характеристиках пациентов, а также длительностью наблюдения. Однако даже при самой низкой оценке (38%) эффект дрицебо в значительной степени способствует прекращению приема статинов и возникновению побочных эффектов.

Таким образом, результаты проведенного ретроспективного анализа РКИ свидетельствуют о существовании отрицательного эффекта дрицебо в отношении мышечных симптомов при терапии статинами.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ И УПРАВЛЕНИЮ ЭФФЕКТОМ НОЦЕБО/ДРИЦЕБО ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТАТИНАМИ

САМС представляют серьезную клиническую проблему, и все усилия специалистов направлены на поиск подходов для их предотвращения или минимизации.

Первые согласованные документы с обзором современного понимания патофизиологии статин-ассоциированной миопатии, а также рекомендации по диагностике и лечению САМС были разработаны Целевой группой по безопасности статинов в мышцах Национальной

- **Таблица 5.** Подход MEDS к ведению пациентов с непереносимостью статинов [16]
 ● **Table 5.** The MEDS approach for the management of patients with statin intolerance [16]

Шаги		Описание	Обоснование
M	Свести к минимуму	Свести к минимуму прерывание гиполипидемической терапии статинами	Прекращение терапии связано с увеличением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий
E	Обучение	Пациент должен быть достаточно осведомлен о доказанных преимуществах терапии статинами	Дать пациенту возможность принять обоснованное решение о продолжении терапии
D	Диета/нутрицевтики	Советы о диетических и нутрицевтических подходах к модификации уровня липидов	Для обеспечения аддитивного или синергетического снижения уровня холестерина ЛПНП и, возможно, для предотвращения увеличения дозы статинов
S	Симптомы/биомаркеры	Мониторинг симптомов и соответствующих биомаркеров САМС	Чтобы обеспечить эффективное симптоматическое лечение и раннее выявление тяжелых побочных эффектов статинов

ассоциации липидов США (NLA) и предложены консенсусом Европейского общества атеросклероза (EAS) [13, 14]. В отсутствие стандартизированных измерительных инструментов для точной диагностики САМС Целевая группа по безопасности статинов NLA также предложила новую методологию для оценки вероятности того, что мышечные симптомы у пациентов, получающих статины, были вызваны или усугублены использованием статинов – клинический индекс статин-ассоциированных мышечных симптомов (SAMS-CI) [14]. SAMS-CI включает четыре параметра по распределению симптомов, сроков появления симптомов и реакции пациентов на отмену и повторное назначение статина с категориями ответов от 0 до 4 в баллах (табл. 4) [15]. Система баллов согласно данному индексу предполагает следующие варианты определения вероятности участия статинов: 2–6 баллов – САМС маловероятны, 7–8 баллов – САМС возможны, 9–11 баллов – САМС вероятны. Вместе с тем данный подход имеет ограниченные возможности использования в рутинной практике.

Поиск алгоритмов по предотвращению возникновения САМС и снижению вероятности неправильного определения несвязанных мышечных симптомов со статинами должен учитывать эффект ноцебо/друцебо в момент начала терапии.

Намаловажную роль в достижении этих целей имеет предоставление достаточной информации для мотивации пациентов об обосновании и преимуществах терапии статинами, чтобы они могли принимать обоснованные решения о своем будущем отказе от лечения в случае появления мышечных симптомов. Необходимо обсудить с пациентами известные обратимые факторы риска, предрасполагающие к развитию САМС и устранить/минимизировать их до начала терапии статинами. К таковым относятся физические упражнения и повышенная физическая активность, заболевания щитовидной железы (гипотиреоз), низкий уровень витамина D, ревматическая полимиалгия, которые могут быть причинами вторичных миалгий.

Важным подходом является мониторинг пациентов, получающих терапию статинами, для оценки эффективно-

сти и безопасности лечения с опросом по поводу нежелательных явлений. Дополнительным лабораторным маркером в оценке САМС является уровень сывороточной КК.

Международная группа экспертов по липидам (ILEP) предложила новое руководство для обеспечения оптимального управления реальной клинической практикой применения статинов, основанное на пациент-ориентированном подходе, – MEDS (Minimizing, Educating, Diet, Symptoms) (табл. 5) [16].

Временная связь между назначением лечения и эффектом дает важную информацию о вероятности причинно-следственной связи между терапией статинами и симптомами. Сроки появления мышечных симптомов также следует учитывать при определении вероятности причинно-следственной связи в случае нежелательных явлений, связанных с приемом статинов. Было установлено, что более 75% САМС появляются в течение первых 12 нед. лечения, а 90% – в течение 6 мес. [17]. Таким образом, маловероятно, что симптомы, возникающие после более продолжительной терапии, вызваны статинами, если только они не вызваны взаимодействием между лекарственными средствами или каким-либо другим изменением обстоятельств (например, ухудшением функции щитовидной железы, почек и/или печени). Изучение временной взаимосвязи между терапией статинами и мышечной болью является частью клинического индекса САМС. Низкий показатель SAMS-CI указывает на маловероятность того, что симптомы вызваны статинами. В таких случаях симптомы, вероятно, объясняются эффектом ноцебо/друцебо или другими причинами мышечной боли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

САМС представляют серьезную клиническую проблему в аспекте непереносимости статинов. Как показывают специальные исследования, САМС являются примером проявления отрицательного эффекта друцебо. В дизайнах клинических исследований, которые позволяют количественно оценить эффект друцебо, полезную информацию о безопасности и эффективности лечения можно

получить путем измерения побочных эффектов в слепых и открытых условиях. Если частота побочных эффектов в группе лечения выше при открытых условиях, чем при слепом применении лечения, можно выявить отрицательный эффект друцебо, т. е. побочные эффекты не вызваны фармакологическим действием препарата.

Клиницисты должны быть осведомлены о потенциальной возможности эффекта друцебо в развитии САМС как причине отказа от лечения статинами. Принимая во внимание индивидуальные особенности пациентов, клиницисты должны обсуждать с ними истинную вероятность побочных эффектов в форме САМС до начала лечения.

К выявлению отрицательного эффекта друцебо у пациента следует подходить как к диагнозу исключения:

■ Все другие состояния, которые могут увеличить риск непереносимости статинов, должны быть рассмотре-

ны и исключены. К ним относятся физические нагрузки, гипотиреоз, некоторые лекарственные взаимодействия, повышающие концентрации статинов.

■ Следует измерять уровень КК, поскольку она является надежным маркером истинного САМС.

■ Пациент должен быть оценен с использованием клинического индекса SAMS-CI, чтобы установить вероятность связи мышечных симптомов со статинами.

Таким образом, более широкое понимание эффекта друцебо может действительно помочь снизить риск отмены и улучшить приверженность терапии статинами и, следовательно, привести к снижению сердечно-сосудистых событий.



Поступила / Received 20.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 30.06.2022

Принята в печать / Accepted 01.07.2022

Список литературы / References

- Collins R., Reith C., Emberson J., Armitage J., Baigent C., Blackwell L. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532–2561. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31357-5).
- Chowdhury R., Khan H., Heydon E., Shroufi A., Fahimi S., Moore C. et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940–2948. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz295>.
- Thompson P.D., Panza G., Zaleski A., Taylor B. Statin-associated side effects. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(20):2395–2410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.071>.
- Stroes E.S., Thompson P.D., Corsini A., Vladutiu G.D., Raal F.J., Ray K.K. et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36(17):1012–1022. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>.
- Penson P.E., Mancini G.B.J., Toth P.P., Martin S.S., Watts G.F., Sahebkar A. et al.; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMEC) Group & International Lipid Expert Panel (ILEP). Introducing the 'Drucebo' effect in statin therapy: a systematic review of studies comparing reported rates of statin-associated muscle symptoms, under blinded and open-label conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(6):1023–1033. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12344>.
- Cohen J.D., Brinton E.A., Ito M.K., Jacobson T.A. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6(3):208–215. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.03.003>.
- Law M., Rudnicka A.R. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):52–60. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.12.010>.
- Manchikanti L., Boswell M.V., Kaye A.D., Helm I.S., Hirsch J.A. Therapeutic role of placebo: evolution of a new paradigm in understanding research and clinical practice. *Pain Physician*. 2017;20(5):363–386.
- Nissen S.E. Statin denial: an internet-driven cult with deadly consequences. *Ann Intern Med*. 2017;167:281–282. <https://doi.org/10.7326/M17-1566>.
- Riaz H., Khan A.R., Khan M.S., Rehman K.A., Alansari S.A.R., Gheyath B. et al. Meta-analysis of placebo-controlled randomized controlled trials on the prevalence of statin intolerance. *Am J Cardiol*. 2017;120(5):774–781. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.05.046>.
- Herrett E., Williamson E., Brack K., Beaumont D., Perkins A., Thayne A. et al.; StatinWISE Trial Group. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ*. 2021;372:n135. <https://doi.org/10.1136/bmj.n135>.
- Howard J.P., Wood F.A., Finegold J.A., Nowbar A.N., Thompson D.M., Arnold A.D. et al. Side effect patterns in a crossover trial of statin, placebo, and no treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(12):1210–1222. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.022>.
- Rosenstock R.S., Baker S.K., Jacobson T.A., Kopecky S.L., Parker B.A. The National Lipid Association's muscle safety expert panel an assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S58–S71. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.03.004>.
- Rosenstock R.S., Miller K., Bayliss M., Sanchez R.J., Baccara-Dinet M.T., Chibedi-De-Roche D. et al. The statin-associated muscle symptom clinical index (SAMS-CI): revision for clinical use, content validation, and inter-rater reliability. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(2):179–186. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6723-4>.
- Rallidis L.S. A practical algorithm for the management of patients with statin-associated muscle symptoms. *HJC*. 2020;61(2):137–140. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2019.09.001>.
- Penson P.E., Bruckert E., Marais D., Reiner Ž., Pirro M., Sahebkar A. et al.; International Lipid Expert Panel (ILEP). Step-by-step diagnosis and management of the nocebo/drucebo effect in statin-associated muscle symptoms patients: a position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(3):1596–1622. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jcsm.12960>.
- Banach M., Mikhailidis D.P. Statin intolerance: some practical hints. *Cardiol Clin*. 2018;36(2):225–231. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2017.12.004>.

Информация об авторе:

Леонова Марина Васильевна, чл.- корр. РАЕН, д.м.н., профессор, клинический фармаколог, член Московского регионального отделения Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50, anti23@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Leonova, Corr. Member PAEH, Dr. Sci. (Med.), Professor, Clinical Pharmacologist, Member of the Moscow Regional Branch of Clinical Pharmacology Association, Interregional Non-Profit Organisation; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia; anti23@mail.ru