

# Статины и высокочувствительные сердечные тропонины: кардиотоксичность или перекрестная реактивность?

Чаулин А.М.<sup>1,2\*</sup>, Дупляков Д.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

<sup>2</sup> Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Россия

На сегодняшний день гиполипидемические препараты группы статинов являются одними из самых востребованных терапевтических агентов, применяемых для профилактики и лечения наиболее распространенных во всем мире атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Поэтому к статинам приковано значительное внимание исследователей для изучения дополнительных эффектов данных препаратов, что сопровождается открытием новых механизмов действия и свойств, которые следует учитывать для оптимизации тактики ведения пациентов с ССЗ. Помимо ключевого гиполипидемического эффекта статинов, связанного с ингибированием скорости-лимитирующего фермента (3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы), исследователи сообщают о множестве других свойств данных препаратов. Важными обстоятельствами, способствующими раскрытию новых эффектов статинов, являются: улучшение методов исследования, и в первую очередь, их чувствительности и специфичности; открытие новых молекул и молекулярных путей, которые могут быть подвержены действию статинов. В целом, установленные на настоящее время многочисленные нелипидные эффекты статинов, можно разделить на две группы: благоприятные и побочные, которые необходимо принимать во внимание при ведении пациентов с ССЗ и коморбидными заболеваниями. Благодаря недавним исследованиям с использованием современных клинико-диагностических кардиомаркеров (высокочувствительных сердечных тропонинов), молекулярно-генетических и морфологических методов были выявлены потенциальные кардиотоксические свойства препаратов группы статинов. Особые опасения вызывают данные о статин-индуцированном повышении концентрации высокочувствительных сердечных тропонинов, которые являются ключевым и общепризнанным критерием повреждения миокарда. В данной статье мы обсуждаем возможные механизмы повышения концентрации сердечных тропонинов и кардиотоксические эффекты при применении статинов.

**Ключевые слова:** статины, сердечный тропонин Т, сердечный тропонин I, высокочувствительные сердечные тропонины, кардиотоксичность, перекрестная реактивность, ре-экспрессия.



**Для цитирования:** Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Статины и высокочувствительные сердечные тропонины: кардиотоксичность или перекрестная реактивность? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(2):209-216. DOI:10.20996/1819-6446-2023-04-01. EDN AQBCTF

## Statins and highly sensitive cardiac troponins: cardiotoxicity or cross-reactivity?

Chaulin A.M.<sup>1,2\*</sup>, Duplyakov D.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>2</sup> Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia

To date, hypolipidemic drugs of the statin group are among the most popular therapeutic agents used for the prevention and treatment of the most common worldwide atherosclerotic cardiovascular diseases (CVD). Therefore, considerable attention of researchers is focused on statins to study the additional effects of these drugs, which is accompanied by the discovery of new mechanisms of action and properties that should be taken into account to optimize the tactics of managing patients with CVD. In addition to the key lipid-lowering effect of statins associated with the inhibition of the rate-limiting enzyme (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase), researchers report a variety of other properties of these drugs. Important circumstances contributing to the disclosure of new effects of statins are: improvement of research methods, and first of all, their sensitivity and specificity; the discovery of new molecules and molecular pathways that may be affected by statins. In general, the currently established numerous non-lipid effects of statin drugs can be divided into two groups: favorable and side effects, which must be taken into account when managing patients with CVD and comorbid diseases. Thanks to recent studies using modern clinical diagnostic cardiomarkers (highly sensitive cardiac troponins (CT)), molecular genetic and morphological methods, potential cardiotoxic properties of statin group drugs have been identified. Of particular concern are the data on a statin-induced increase in the concentration of highly sensitive CT, which are a key and generally recognized criterion for myocardial damage. In this article we discuss possible mechanisms of increasing the concentration of CT and cardiotoxic effects when using statins.

**Keywords:** statins, cardiac troponin T, cardiac troponin I, highly sensitive cardiac troponins, cardiotoxicity, cross-reactivity, reexpression.

**For citation:** Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Statins and highly sensitive cardiac troponins: cardiotoxicity or cross-reactivity? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(2):209-216. DOI:10.20996/1819-6446-2023-04-01. EDN AQBCTF

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): alekseymichailovich22976@gmail.com

Received/Поступила: 19.07.2022

Accepted/Принята в печать: 03.11.2022

## Введение

С момента установления русскими учеными А.И. Игнатовским и Н.Н. Аничковым важной роли холестерина в патофизиологии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), усилия большинства исследователей были направлены на разработку препаратов, понижающих уровень холестерина в сыворотке крови. Вдохновленные открытием пенициллина А. Флемингом, многие исследователи и фармакологические компании принялись активно изучать вещества, синтезируемые грибами и различными микроорганизмами. Так, в результате подобных исследований в 1971 г. японский ученый А. Эндо обнаружил, что продукты жизнедеятельности грибов обладают гиполипидемическим действием. Первый статинный препарат ML 236B, выделенный из культуральной среды *Penicillium citrinum* и названный компактином, конкурентно ингибировал ключевой фермент биосинтеза холестерина – 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) – редуктазу [1, 2]. В последующих клинических исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность статинов, и они вплоть до настоящего времени остаются основными гиполипидемическими препаратами для лечения и профилактики атеросклероза и ССЗ [2].

По эффективности гиполипидемического действия и безопасности статины уступают разве что только ингибиторам пропротеиновой конвертазы субтилизин-кксинового типа-9 (PCSK-9) [3, 4]. Данный фермент,

относящийся к классу сериновых, является важным участником метаболизма липопротеинов низкой плотности путем регулирования плотности их рецепторов на клеточной мембране гепатоцитов [5]. Однако, несмотря на то что моноклональные антитела против PCSK-9 (алирокумаб и эволокумаб) получили одобрение ведущих зарубежных органов (FDA в США и EMEA в Европе), в ближайшее время из-за экономической составляющей (стоимость лечения в год составляет 14 000-15 000 долларов США) они вряд ли получат такое же высокое распространение, как статины. По подсчетам исследователей, для экономической целесообразности стоимость препаратов, ингибирующих PCSK-9, должна снизиться как минимум на 70% [6].

Препараты группы статинов помимо своего основного гиполипидемического действия (помимо ингибирования ГМГ-КоА редуктазы) оказывают множество дополнительных (нелипидных) как благоприятных (плейотропных), так и нежелательных (токсических) эффектов. К числу последних относится гепатотоксичность, диабетогенное действие, миотоксичность, нейротоксичность и ряд других [7-9]. Побочные эффекты статинов, в значительной степени обусловлены тем, что биосинтез холестерина крайне сложен и включает множество реакций и компонентов метаболического пути (рис. 1), которые могут иметь значение для нормальной физиологии организма человека. Статины, блокируя биосинтез холестерина на уровне фермента ГМГ-КоА-редуктазы, могут вызывать дефицит этих не-

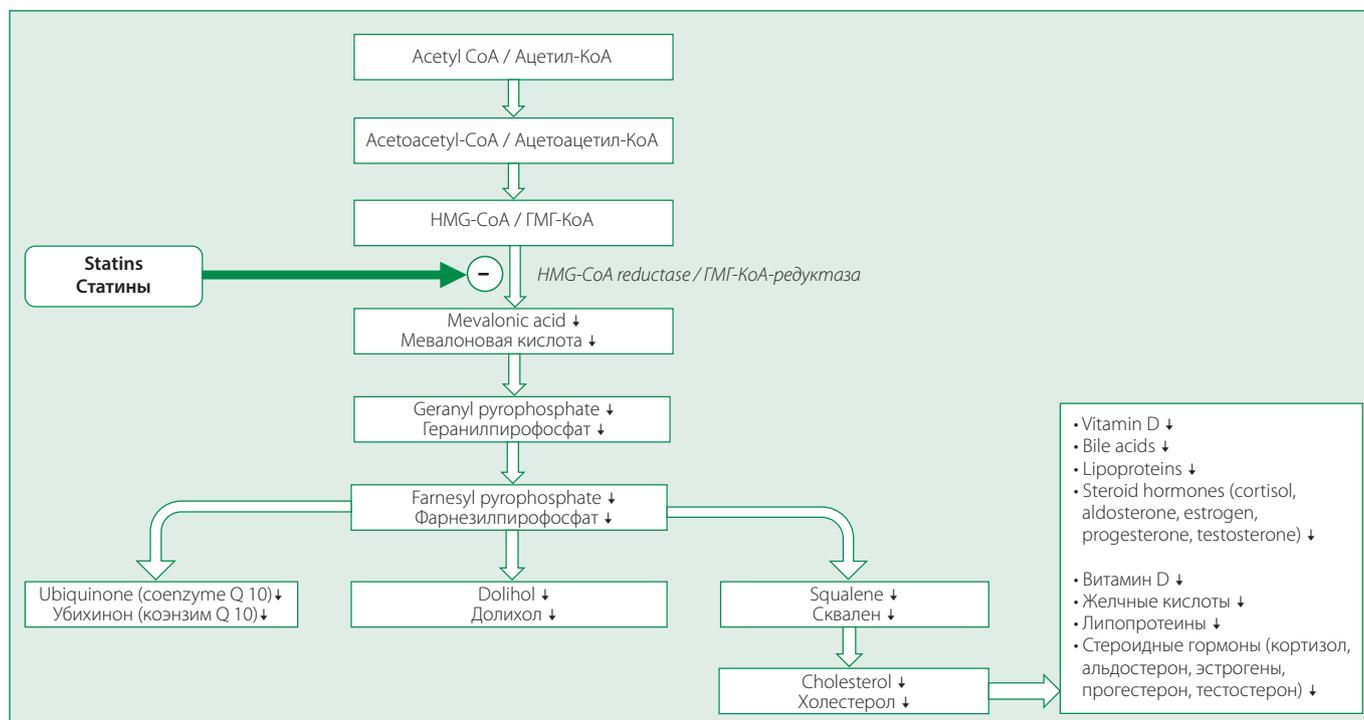


Figure 1 Schematic of cholesterol biosynthesis and additional metabolic pathways and components

Рисунок 1. Схема биосинтеза холестерина и дополнительные метаболические пути и компоненты

обходимых организму веществ. К числу последних относятся долихол, витамин D, желчные кислоты, стероидные гормоны, липопротеины и убихинон (коэнзим Q), играющий исключительную роль в организме, обладая энергетической [важнейший компонент дыхательной цепи в митохондриях клеток для генерации молекул аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ)], антиоксидантной функциями, а также способностью стабилизировать мембраны клеток.

Важно отметить, что механизмы, лежащие в основе плейотропных и побочных эффектов, изучены не полностью, и по многим аспектам имеются противоречивые данные. Это обусловлено дизайном проводимых исследований. Что касается методов изучения, то они непрерывно совершенствуются, открывая новые возможности и изменяя наше представление о многих патологических и физиологических процессах, протекающих в организме. Наиболее наглядными примерами служат методы лабораторной диагностики, в частности иммунохимические анализы для определения сердечных тропонинов (СТ) в сыворотке крови, а также методы молекулярно-генетических и ультрамикроскопических исследований.

Первые методы определения сердечного тропонина-Т (СТ-Т) и сердечного тропонина-И (СТ-И), разработанные Н. Katus и соавт. в 1989 г. и В. Cummins и соавт. в 1987 г. имели крайне низкую чувствительность (высокую минимальную определяемую концентрацию порядка 500-1000 нг/л и выше) и могли выявлять только крупноочаговые инфаркты миокарда (ИМ) на поздних сроках от момента поступления (12-24 ч и более), поэтому значительно уступали используемому тогда в качестве золотого стандарта ферменту креатинфосфокиназа-МВ-изоформа [10]. При этом СТ считались строго внутриклеточными молекулами, а их наличие в сыворотке крови считалось патологическим признаком, свидетельствующим о гибели (необратимом повреждении) кардиомиоцитов (КМЦ). Однако, по мере повышения чувствительности тропониновых иммуноанализов минимальная определяемая концентрация значительно уменьшилась, составляя в современных (высоко- и ультра-чувствительных иммуноанализах) всего несколько нг/л и меньше, что позволяет выявлять повреждение на уровне единичных КМЦ [11, 12]. Так, в новом недавно разработанном анализе минимальная определяемая концентрация составляет всего 0,12 нг/л, что более чем в тысячу раз превышает чувствительность самых первых тропониновых иммуноанализов и в десятки раз больше, чем у высокочувствительных (ВЧ) анализов 1-го поколения [12]. Это позволило обнаружить СТ в сыворотке у всех полностью здоровых индивидуумов. В результате СТ перестали считаться только строго внутриклеточными молекулами, и при том условии, что их концентрация

<99 перцентиля, они могут рассматриваться в качестве нормальных метаболитов сердечной мышечной ткани [13, 14].

Более того, высоко- и ультрачувствительные методики определения СТ подняли вопрос о необходимости принимать во внимание гендерные, возрастные и циркадные особенности концентрации СТ при использовании быстрых алгоритмов диагностики ИМ [15-17]. Повышение чувствительности также способствовало появлению новых данных о диагностических возможностях неканонических для ССЗ биологических жидкостях, таких как моча [18] и ротовая жидкость [19, 20], создавая фундамент для дальнейших исследований неинвазивных диагностических подходов.

### **Механизмы статин-индуцированного повышения СТ: анализ результатов исследований**

По всей видимости, ВЧ СТ могут повышаться в сыворотке крови при действии ряда лекарственных препаратов и биологически-активных веществ, стимулирующих миокард, таких как кортизол, катехоламины и адреномиметики, тиреоидные гормоны, что объясняется тем, что у здоровых людей циркадные колебания уровней СТ совпадают с циркадными ритмами активности эндокринных желез, продуцирующих данные гормоны [17, 21, 22]. Тем самым, КМЦ стали рассматриваться как чрезвычайно чувствительные к действию различных факторов клетки. Считается, что некоторые лекарственные препараты, такие как статины, обладают благоприятными эффектами на миокард пациентов, в связи с чем их эффекты на уровень СТ не изучались. Поэтому весьма интересными являются данные S. Ünlü и соавт. [23], сообщившими о значимом влиянии статинов на уровни ВЧ СТ-Т. В исследование было включено 56 пациентов, из которых 26 принимали статины (основная группа), и 30 человек не принимали статины (контрольная группа). Все участники исследования выполняли умеренные физические упражнения по фиксированному протоколу. Образцы крови были взяты до физической нагрузки и через 4 ч после. У тех испытуемых, которые принимали статины и выполнили физические упражнения концентрация ВЧ СТ-Т через 4 ч значительно повысилась по сравнению с исходными показателями ( $11,4 \pm 15,2$  против  $7,7 \pm 12,6$  нг/л,  $p=0,004$ ). В контрольной группе пациентов, которые не принимали статины, а выполняли только физические упражнения, уровень ВЧ СТ-Т не был повышен через 4 ч ( $7,74 \pm 5,7$  против  $6,4 \pm 3,5$  нг/л,  $p=0,664$ ) [23]. Таким образом, концентрация ВЧ СТ-Т в опытной группе была значимо выше, чем в контрольной.

Кроме того, у некоторых пациентов, принимающих статины, кинетика подъема ВЧ СТ-Т соответствовала

диагностическим критериям ИМ без подъема сегмента ST, утвержденным Европейским обществом кардиологов [23,24].

Результаты, полученные S. Ünlü и соавт. не согласуются с данными других исследователей [25,26]. A. Trentini и соавт. изучали влияние статинов на разные типы мышечных волокон. Оценивались изменения концентрации медленной и быстрой изоформ скелетных тропонинов (ssTnI и fsTnI соответственно) и общей креатинфосфокиназы, а также маркера повреждения сердечной мышцы – CT-I. У пациентов, принимающих статины специфически повышалась концентрация fsTnI, но не ssTnI. Данная находка свидетельствует о более выраженном повреждающем действии статинов на быстросокращающиеся мышечные волокна. Кроме того, на фоне терапии статинами часто отмечалось субклиническое увеличение уровня fsTnI, но не общей креатинфосфокиназы, что свидетельствует о более высокой чувствительности и диагностической ценности fsTnI на ранних этапах развития статиновой миопатии. Уровни CT-I не подвергались значимому изменению в группе лиц, принимающих статины, по сравнению с лицами их не принимающих, что дополнительно подтверждает избирательность (селективность) повреждающего действия статинов именно на скелетные мышечные волокна [25]. T. Eijsvogels и соавт. изучали влияние статинов на концентрацию CT-I у бегунов-марафонцев через 1 и 24 часа после финиша. Применение статинов не оказало значимого влияния на величину высвобождения CT-I ( $p=0,47$ ) или количество бегунов, у которых уровень CT-I превышал диагностическую точку для исключения ИМ (57% против 51%,  $p=0,65$ ). Кроме того, не было выявлено значимой связи между дозировками статинов и высвобождением cTnI ( $r=0,09$ ,  $p=0,65$ ). На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу, что индуцированное марафоном увеличение cTnI не изменяется при использовании статинов [26].

Анализируя возможные причины получения несогласованных результатов, можно отметить различия в дизайне проводимых исследований, а также методах определения CT. Так, в исследовании T. Eijsvogels участники не были обследованы на наличие ишемической болезни сердца, в отличие от работы S. Ünlü и соавт. Помимо этого, в двух исследованиях A. Trentini и T. Eijsvogels концентрация CT-I определялась при помощи умеренно чувствительных методик, тогда как S. Ünlü использовал ВЧ метод для определения CT-T. Различалось и время взятия биоматериала у пациентов после физических нагрузок. Например, слишком ранее (через 1 ч) и слишком позднее (через 24 ч) время взятия биоматериала, как в исследовании T. Eijsvogels, может не дать точного представления о уровне CT, поскольку момент высвобождения CT слишком ранний, а в течение

суток уже возможна нормализация повышенных значений CT у здоровых лиц.

Кроме того, чувствительности обычных (умеренно-чувствительных) методов определения CT может не хватать для детекции нанесенного субклинического урона миокарду [25, 26], тогда как ВЧ методики способны зарегистрировать факт даже самого незначительного повреждения [23]. Таким образом, статинотерапия на фоне дополнительной умеренной физической нагрузки не только оказывает неблагоприятное действие на миокард, но и может повлиять на точность диагностики ИМ по данным современных диагностических алгоритмов Европейского общества кардиологов при использовании ВЧ CT-T. С другой стороны, можно предположить, что в исследовании S. Ünlü и соавт. [23] произошла перекрестная реакция анти-CT-T антител именно со скелетными изоформами тропонинов, повысившимися из-за миотоксического действия статинов, т.е. имело место ложное повышение CT [27]. Повышение уровней ВЧ CT-T и ВЧ CT-I в 68% и 4% случаях соответственно, недавно были обнаружены у пациентов с различными миопатиями при отсутствии явных признаков ССЗ [28]. Весьма примечательно, что перекрестные реакции более всего характерны для ВЧ методов определения CT-T, который и был использован в исследовании [23].

Интересный случай повышения уровней CT после приема статинов был описан английскими исследователями P. Collinson и P. Kiely [29]. У стабильной пожилой пациентки, принимающей аторвастатин, уровни ВЧ CT-T были значительно повышены и составили 55 нг/л (99 перцентиль=14 нг/л). При повторных (серийных) измерениях ВЧ CT-T также были обнаружены повышенные концентрации ВЧ CT-T (120 нг/л и 25 нг/л), но концентрации ВЧ CT-I все это время были в пределах нормы (5 и 7 нг/л при уровне 99 перцентиль=30 нг/л). Ввиду отсутствия сколько-нибудь значимой кардиологической симптоматики, исследователи сделали вывод о наличии ложноположительного повышения уровня ВЧ CT-T. В процессе дальнейшего изучения исследователями в качестве возможных ложноположительных факторов были исключены такие причины, как гетерофильные антитела и образование макротропонинового комплекса [29]. Тем самым наиболее вероятными механизмами повышения ВЧ CT-T является либо прямое кардиотоксическое действие аторвастатина на КМЦ, либо ложноположительные реакция анти-CT-антител с молекулами скелетного тропонина T, который высвободился из скелетных мышечных волокон из-за их повреждения аторвастатином.

Повреждение скелетных мышц при определенных состояниях (при хронической почечной недостаточности [30], наследственных скелетных миопатиях [30, 31] и некоторых типах гликогенозов (болезнь Помпе) [32])

**Table 1. Possible mechanisms for elevated cardiac troponins after statins taking**

**Таблица 1. Возможные механизмы повышения СТ после приема статинов**

<b>Механизмы повышения</b>	<b>Комментарий</b>
Кардиотоксическое действие статинов	СТ повышаются из-за прямого кардиотоксического влияния статинов на КМЦ.
Ложноположительное повышение СТ	СТ повышаются из-за неспецифического взаимодействия анти-СТ-антител с молекулами скелетных тропонинов, которые высвобождаются из-за статин-индуцированного повреждения скелетных мышц (статин-индуцированной миопатии)
Повторная экспрессия (реэкспрессия) молекул СТ в скелетных мышцах	Молекулы СТ повторно экспрессируются в поврежденных скелетных мышечных волокнах и высвобождаются в кровоток реагируют с анти-СТ-антителами

КМЦ – кардиомиоциты, СТ – сердечные тропонины

может сопровождаться повторной экспрессией (реэкспрессией) молекул СТ в скелетных мышечных волокнах и соответственно приводить к повышению сывороточных уровней данных кардиоспецифических маркеров путем высвобождения последних в кровоток. Гипотетически, можно предположить, что статин-индуцированное повреждение скелетных мышц также приведет к внекардиальной реэкспрессии молекул СТ. Вместе с тем, следует отметить, что это весьма противоречивый механизм [27, 28, 33] и некоторые исследователи его опровергают.

В целом, основываясь на проведенном анализе литературы, возможные механизмы повышения СТ можно суммировать в табл. 1.

### **Потенциальные механизмы токсического действия статинов на КМЦ (экспериментальные данные)**

Практически с момента своего создания статины демонстрировали выраженный противоатерогенный эффект путем значимого снижения уровней холестерина риска развития и прогрессирования атеросклеротических ССЗ, в связи с чем даже сама мысль о возможном наличии негативных эффектов этих препаратов на миокард казалась крайне невероятной. Однако, усовершенствованные методы лабораторной диагностики, гистологии и молекулярной биологии привнесли ряд новых данных о наличии потенциальных кардиотоксических свойств у статинов [34-38]. J. Godoy и соавт. изучали развитие ультраструктурных изменения в миокарде крыс под действием статинов (аторвастатин и правастатин). При длительном (в течение 7 мес) пероральном введении аторвастатина (но не правастатина) крысам отмечались значительные ультраструктурные нарушения митохондрий: набухание, изменение

их размеров, смещение, физическое разъединение друг от друга, которые в нормальных КМЦ все стыкуются между собой с помощью митохондриальных контактов, формируют хондриом по типу трехмерной сети [34]. Весьма примечательно, что подобные ультраструктурные изменения митохондрий также характерны для скелетных мышечных тканей при лечении статинами [39, 40], а в сердечной мышце рассматриваются в качестве основного признака метаболических изменений, часто предшествующих развитию сердечной дисфункции [40-42].

При изучении влияния статинов на экспрессию генов в КМЦ оказалось, что аторвастатин, но не правастатин репрессировал гены, отвечающие за поддержание целостности и оптимального функционирования митохондрий. Помимо этого, исследователи обнаружили, что аторвастатин, но не правастатин подавляет передачу внутриклеточных сигналов сердечного Akt/mTOR [34], которые, как было показано ранее, регулируют физиологическую функцию сердца и выживаемость КМЦ [35]. Тем самым поднимается вопрос о том, как длительное ингибирование mTOR при введении аторвастатина [34] повлияет на целостность и выживаемость КМЦ.

Аторвастатин также неблагоприятным образом влияет на эндоплазматический ретикулум, вызывая стресс эндоплазматического ретикулума *in vitro* и последующий апоптоз КМЦ [34]. В исследовании S. Ghavami и соавт. также сообщалось, что симвастатин индуцирует стресс эндоплазматического ретикулума и апоптоз в фибробластах, локализирующихся в предсердиях человека [43].

Y. Zhu и соавт. [37] обнаружили, что вызванное статинами истощение мембранного холестерина в КМЦ приводит к нарушению архитектуры поперечных (Т) – канальцев, которые являются ключевыми структурами для сопряжения процессов сокращения миокарда. Помимо ремоделирования Т-канальцев КМЦ, изучая морфологию миокарда в экспериментальной модели (изолированном перфузируемом по Лангендорфу миокарда), исследователи обнаружили нарушение целостности вставочных дисков (межклеточных связей) между КМЦ.

Статины также могут оказывать влияние на поглощение глюкозы КМЦ, при этом правастатин и розувастатин, в отличие от аторвастатина оказывают менее значимое влияние на этот процесс [36]. Ингибирование аторвастатином поглощения глюкозы КМЦ, может приводить к снижению аэробного метаболизма миокарда, поскольку глюкоза является одним из главных энергоресурсов для миокарда.

И наконец, в качестве последнего потенциального долгосрочного механизма кардиотоксичности статинов по отношению к миокарду можно рассматривать тот

**Table 2. Main possible mechanisms of statin cardiotoxicity**

**Таблица 2. Основные возможные механизмы кардиотоксичности статинов**

<b>Механизмы токсического действия</b>	<b>Комментарий</b>
Повреждение митохондрий КМЦ	Повреждение митохондрий ведет к угнетению аэробного гликолиза в КМЦ, и как следствие, к снижению образования энергии (АТФ), необходимой для оптимального функционирования и поддержания структурной целостности КМЦ.
Стресс эндоплазматического ретикулума в КМЦ	Нарушение функционирования эндоплазматического ретикулума сопровождается нарушением кальциевого гомеостаза КМЦ, поддержание которого имеет исключительное значение в процессах сокращения-расслабления сердечной мускулатуры.
Дефицит убихинона	Убихинон, являясь важнейшим компонентом дыхательной цепи митохондрий, играет исключительную роль в генерации молекул АТФ в КМЦ
Индукция апоптоза кардиомиоцитов	Статин-индуцированный апоптоз КМЦ может развиваться из-за ряда факторов: 1) энергодефицит как проявление митохондриального повреждения и снижения образования убихинона; 2) дисбаланс кальциевого гомеостаза как проявления стресса эндоплазматического ретикулума; 3) ингибирование антиапоптотического пути Akt/mTOR в КМЦ
Деформация вставочных дисков между КМЦ	Чрезмерное снижение холестерина из-за приема статинов может приводить к нарушению строения и функционирования тех клеточных структур, в которых он содержится в больших количествах, в частности, плазматическая мембрана, Т-каналы, вставочные диски КМЦ
Ингибирование поступления глюкозы в КМЦ	Поскольку глюкоза является важнейшим энергосубстратом для КМЦ, ограничение ее поступления может сопровождаться снижением образования энергии АТФ в КМЦ
Диабетогенное (гипергликемическое) действие	Данный эффект статинов в перспективе может способствовать развитию диабетических ангиопатий, в том числе в коронарных артериях, что может привести к субклиническому повреждению и высвобождению цитоплазматической фракции СТ

КМЦ – кардиомиоцит, СТ – сердечные тропонины,  
 АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

факт, что статины повышают риск развития сахарного диабета [44], что впоследствии может повысить риск развития атеросклероза коронарных сосудов и субклинического повреждения миокарда из-за снижения доставки кислорода к КМЦ.

Таким образом, вызванные статинами неблагоприятные миотоксические эффекты могут быть характерны как для скелетной, так и для сердечной мышечной ткани. Различные статины могут иметь разные эффекты на молекулярно-генетическом и клеточном уровнях, индуцируя или подавляя определенные внутриклеточные сигналы, которые могут усиливать благоприятные эффекты на миокард, или напротив их ослаблять и вызывать неблагоприятные изменения. Необходимы дополнительные исследования экспериментального и клинического характера для лучшего понимания плейотропных эффектов статинов и их влияния на КМЦ. Следует помнить, что некоторые из приведенных выше данных получены в экспериментах на животных и не могут переноситься на человека.

Основные возможные механизмы, потенциально лежащие в основе кардиотоксичности статинов обобщены в табл. 2.

### **Гипотетические факторы риска развития кардиотоксичности и повышения концентрации ВЧ СТ при применении статинов**

Гипотетически, можно выделить ряд факторов, которые при комбинированном влиянии совместно со статинами могут усилить кардиотоксические свойства последних и/или поспособствовать повышению концентрации ВЧ СТ.

1) *Сочетанное воздействие биологических и физиологических факторов (физических нагрузок, стрессовых ситуаций, пол, возраст)*. На сегодняшний день установлено, что ряд физиологических и биологических факторов может способствовать и/или напротив ослаблять повреждение миокарда. Так, например, физические нагрузки [45] и стрессовые ситуации [46] ассоциируются с обратимыми субклиническими повреждениями КМЦ и повышением концентрации ВЧ СТ, поэтому влияние данных факторов может дополнительно способствовать повышению уровней ВЧ СТ. Определенную роль могут сыграть пол, возраст пациентов. Так, у пациентов молодого возраста концентрации ВЧ СТ значимо ниже, чем у пациентов пожилого возраста [14, 47], что может свидетельствовать о их более высокой восприимчивости к повреждающему действию ряда факторов, в том числе и статинов. Подобная аналогия прослеживается и с учетом гендерной принадлежности: базовые концентрации ВЧ СТ у мужчин выше, чем у женщин, что, связывают с наличием у последних ряда дополнительных защитных механизмов от кардиотоксических эффектов, обусловленных высоким уровнем эстрогенов (уменьшение оксидативного стресса, вазодилатация коронарных сосудов, антиапоптотические эффекты и др.) [48]. Тем, самым при сочетанном влиянии статинов более устойчивыми

к их негативному эффекту, гипотетически, будут пациенты женского пола.

2) *Наличие сопутствующих заболеваний, оказывающих негативное влияние на КМЦ.* Наличие и степень развития сопутствующих многих сердечных и внесердечных нозологий, затрагивающих в процессе патогенеза КМЦ [49], также может считаться вероятным фактором риска более выраженного повреждения и повышения концентрации ВЧ СТ при сочетании с использованием статинов.

3) *Генетическая детерминация.* На сегодняшний день в литературе отсутствуют данные о генетической детерминации увеличения СТ при применении статинов, однако, можно выдвинуть гипотетически оправданные предположения о ее важной роли. Так, наличие генетических полиморфизмов/мутаций в генах, кодирующих информацию об антиоксидантных ферментах или ферментах, ответственных за образование АТФ или ряда важных митохондриальных белков КМЦ (например, убихинона). Так, например, при наличии базового дефицита убихинона [50] у пациентов, принимающих статины (данные препараты вызывают снижение образования этого эссенциального для КМЦ убихинона), риск развития повреждения КМЦ значительно усилится, по сравнению с пациентами, у которых базовый запас убихинона в миокарде нормальный или высокий.

4) *Аналитические проблемы.* Нельзя не упомянуть и возможные аналитические риски, связанные с ложноположительным повышением концентрации ВЧ СТ при применении статинов. Так, риск развития ложноположительного повышения концентрации ВЧ СТ зависит от тест-системы производителя, что было показано в работе J. Schmid и соавт. [28]. Тем самым, некоторые тест-системы могут давать ложноположительное повышение ВЧ СТ из-за повреждения скелетных мышц, которое весьма характерно для препаратов группы статинов.

Таким образом, учитывая противоречивость и недостаточную изученность существующих сведений о кардиотоксичности статинов, мы полагаем, что для подтверждения или исключения кардиотоксических эффектов статинов необходимы дальнейшие исследования с использованием методов экспериментального моделирования: введение лабораторным животным разных статинов с разной дозировкой с последующим исследованием сыворотки крови ВЧ методами определения СТ, а также оценки морфологических изменений миокарда на ультраструктурном уровне организации при помощи электронной микроскопии.

## Закключение

Таким образом, принимая во внимание имеющиеся на сегодняшний момент сведения, можно предполагать наличие у некоторых статинов кардиотоксических эффектов. Подтверждением тому служат данные о повышении ВЧ СТ-Т у тех пациентов, которые принимают статины, а также экспериментальные работы по изучению кардиотоксических свойств статинов на ультраструктурном и молекулярном уровнях организации. Однако, имеющихся данных на данный момент недостаточно, чтобы окончательно подтвердить или опровергнуть наличие кардиотоксических эффектов у статинов. Тем самым, следует отметить, что польза от применения статинов по показаниям, превышает риски возможной кардиотоксичности данных препаратов. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения точной причины повышения ВЧ СТ при применении статинов и подтверждения/опровержения кардиотоксических эффектов статинов.

**Relationships and Activities.** None.

**Отношения и Деятельность.** Нет.

## References / Литература

- Sergienko I. The story of statins. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2011;1(2):57-66 (In Russ.) [Сергиенко И.В. История появления статинов. Атеросклероз и Дислипидемии. 2011;1(2):57-66].
- Dreeva ZV, Ageev FT. History of statins development. New prospects. Medical Council. 2017;(11):202-7 (In Russ.) [Дреева З.В., Агеев Ф.Т. История рождения статинов новые перспективы. Медицинский Совет. 2017;(11):202-7]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-11-202-207.
- Zhuravleva MV, Prokofiev AB, Shikh EV, et al. PCSK9 Inhibitors in the Management of Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Guidelines and Reimbursement Issues. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2020;16(4):644-53 (In Russ.) [Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Ших Е.В., и др. Ингибиторы PCSK9 у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями: рекомендации и вопросы обеспечения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(4):644-53]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-21.
- Chaulin AM, Duplyakov DV. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1. Cardiology: News, Opinions, Training. 2019;7(2):45-57 (In Russ.) [Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1. Кардиология: Новости, Мнения, Обучение. 2019;7(2):45-57]. DOI:10.24411/2309-1908-2019-12005.
- Chaulin AM, Duplyakov DV. The role of PCSK9 in the regulation of lipoprotein transport (literature review). Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. 2021;24(1):42-5 (In Russ.) [Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Роль PCSK9 в регуляции транспорта липопротеинов (обзор литературы). Вопросы Биологической, Медицинской и Фармацевтической Химии. 2021;24(1):42-5]. DOI:10.29296/25877313-2021-01-00.
- Arrieta A, Page TF, Veledar E, Nasir K. Economic Evaluation of PCSK9 Inhibitors in Reducing cardiovascular risk from Health system and private payer perspectives. PLoS One. 2017;12(1):e0169761. DOI:10.1371/journal.pone.0169761.
- Drapkina OM, Kostyukovich MV. Metabolic syndrome: the problem of the hepatotoxicity in patients treated with statins. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2011;3(4):45-51 (In Russ.) [Драпкина О.М., Костокевич М.В. Метаболический синдром: проблема гепатотоксичности при лечении статинами. Атеросклероз и Дислипидемии. 2011;3(4):45-51].
- Chaulin AM. The main side effects of statins in clinical practice. Journal of Clinical Practice. 2022;13(2):98-107 (In Russ.) [Чаулин А.М. Основные побочные эффекты статинов в клинической практике. Клиническая Практика. 2022;13(2):98-107]. DOI:10.17816/clinpract108076.

9. Dyadyk AI, Kugler TE, Suliman YV, et al. Statin adverse effects: mechanisms, diagnosis, prevention and management. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(4):266-76 (In Russ.) [Дядык А.И., Куглер Т.Е., Сулиман Ю.В., и др. Побочные эффекты статинов: механизмы развития, диагностика, профилактика и лечение. *Архив Внутренней Медицины*. 2018;8(4):266-76]. DOI:10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276.
10. Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2590 (In Russ.) [Чаулин А.М., Абашина О.Е., Дупляков Д.В. Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения основные аналитические характеристики. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2021;20(2):2590]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2590.
11. Chaulin AM, Duplyakov DV. Biomarkers of acute myocardial infarction: diagnostic and prognostic value. Part 1. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(3):75-84 (In Russ.) [Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая прогностическая ценность. Часть 1. *Клиническая Практика*. 2020;11(3):75-84]. DOI:10.17816/clinpract34284.
12. Garcia-Osuna A, Gaze D, Grau-Agramunt M, et al. Ultrasensitive quantification of cardiac troponin I by a Single Molecule Counting method: analytical validation and biological features. *Clin Chim Acta*. 2018;486:224-31. DOI:10.1016/j.cca.2018.08.015.
13. Chaulin AM, Karslyan LS, Grigorjeva EV, et al. Metabolism of cardiac troponins (literature review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4):103-15 (In Russ.) [Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., и др. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы). *Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний*. 2019;8(4):103-15]. DOI:10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115.
14. Trupp RJ, Albert G, Ziegler A. Sex-specific 99th percentiles derived from the AACC Universal Sample Bank for the Roche Gen 5 cTnT assay: Comorbidities and statistical methods influence derivation of reference limits. *Clin Biochem*. 2018;52:173. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2017.11.003.
15. Chaulin A, Duplyakov D. Analytical review of modern information on the physiological and pathochemical mechanisms of the release of cardiospecific proteins from muscle tissue, methodology and technologies of their research, interpretation of the results. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2022;11(1):78-97 (In Russ.) [Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Аналитический обзор современных сведений о физиологических и патохимических механизмах высвобождения из мышечной ткани кардиоспецифических белков, методологии и технологиях их исследования, трактовке результатов. *Лабораторная Диагностика. Восточная Европа*. 2022;11(1):78-97]. DOI:10.34883/PI.2022.11.1.018.
16. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehy462.
17. Chaulin AM, Duplyakova PD, Duplyakov DV. Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(35):4061 (In Russ.) [Чаулин А.М., Дуплякова П.Д., Дупляков Д.В. Циркадные ритмы сердечных тропонинов: механизмы и клиническое значение. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(35):4061]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4061.
18. Pervan P, Svagusa T, Prkacin I, et al. Urine high sensitive Troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae*. 2017;13(Suppl 3):62-4. DOI:10.22514/SV133.062017.13.
19. Chaulin AM, Karslyan LS, Grigorjeva EV, et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologia*. 2019;59(11):66-75 (In Russ.) [Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019;59(11):66-75]. DOI:10.18087/cardio.2019.11.n414.
20. Chaulin AM, Duplyakova PD, Bikaeva GR, et al. Concentration of high-sensitivity cardiac troponin I in the oral fluid in patients with acute myocardial infarction: a pilot study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3814 (In Russ.) [Чаулин А.М., Дуплякова П.Д., Бикбаева Г.Р., и др. Концентрация высокочувствительного тропонина I в ротовой жидкости у пациентов с острым инфарктом миокарда: пилотное исследование. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(12):3814]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3814.
21. Zaninotto M, Padoan A, Mion MM, et al. Short-term biological variation and diurnal rhythm of cardiac troponin I (Access hs-TnI) in healthy subjects. *Clin Chim Acta*. 2020;504:163-7. DOI:10.1016/j.cca.2020.02.004.
22. Tsareva YuO, Mayskova EA, Fedotov EA, et al. Circadian rhythms of thyroid hormones in patients with ischemic heart disease, arterial hypertension, and atrial fibrillation. *Kardiologia*. 2019;59(35):23-9 (In Russ.) [Царева Ю.О., Майскова Е.А., Федотов Э.А., и др. Циркадные ритмы тиреоидных гормонов у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2019;59(35):23-9]. DOI:10.18087/cardio.2506.
23. Ünlü S, Nurkoç SG, Sezenöz B, et al. Impact of statin use on high sensitive troponin T levels with moderate exercise. *Acta Cardiol*. 2019;74(5):380-5. DOI:10.1080/00015385.2018.1510801.
24. Collet JP, Thiele H, Barbatto E, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575.
25. Trentini A, Spadaro S, Rosta V, et al. Fast skeletal troponin I, but not the slow isoform, is increased in patients under statin therapy: a pilot study. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019;29(1):010703. DOI:10.11613/BM.2019.010703.
26. Eijsvoelgs TM, Januzzi JL, Taylor BA, et al. Impact of statin use on exercise-induced cardiac troponin elevations. *Am J Cardiol*. 2014;114(4):624-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.05.047.
27. Chaulin A. The Main Causes and Mechanisms of the Formation of False Positive Results of Troponin Immunotests. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2022;11(2):132-47 (In Russ.) [Чаулин А. Основные причины и механизмы формирования ложноположительных результатов тропониновых иммунотестов. *Лабораторная Диагностика. Восточная Европа*. 2022.11(2):132-47]. DOI:10.34883/PI.2022.11.2.012.
28. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, et al. Elevated Cardiac Troponin T in Patients With Skeletal Myopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(14):1540-9. DOI:10.1016/j.jacc.2018.01.070.
29. Collinson P, Kiely P. Unexpected Troponin Elevation in a Patient Treated with Atorvastatin. *J Appl Lab Med*. 2020;5(4):798-801. DOI:10.1093/jalm/jfaa031.
30. Ricchiuti V, Apple FS. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem*. 1999;45(12):2129-35.
31. Messner B, Baum H, Fischer P, et al. Expression of messenger RNA of the cardiac isoforms of troponin T and I in myopathic skeletal muscle. *Am J Clin Pathol*. 2000;114(4):544-9.
32. Wens SC, Schaaf GJ, Michels M, et al. Elevated Plasma Cardiac Troponin T Levels Caused by Skeletal Muscle Damage in Pompe Disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(1):6-13. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.115.001322.
33. Vroemen WHM, de Boer D, Streng AS, et al. Elevated Cardiac Troponin T in Skeletal Myopathies: Skeletal TnT Cross-Reactivity and/or Cardiac TnT Expression? *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(3):347-9. DOI:10.1016/j.jacc.2018.05.017.
34. Godoy JC, Niesman IR, Busija AR, et al. Atorvastatin, but not pravastatin, inhibits cardiac Akt/mTOR signaling and disturbs mitochondrial ultrastructure in cardiac myocytes. *FASEB J*. 2019;33(1):1209-25. DOI:10.1096/fj.201800876R.
35. Zhang D, Contu R, Latronico MV, et al. MTORC1 regulates cardiac function and myocyte survival through 4E-BP1 inhibition in mice. *J Clin Invest*. 2010;120(8):2805-16. DOI:10.1172/JCI43008.
36. Jiang Z, Yu B, Li Y. Effect of Three Statins on Glucose Uptake of Cardiomyocytes and its Mechanism. *Med Sci Monit*. 2016;22:2825-30. DOI:10.12659/msm.897047.
37. Zhu Y, Zhang C, Chen B, et al. Cholesterol is required for maintaining T-tubule integrity and intercellular connections at intercalated discs in cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;97:204-12. DOI:10.1016/j.yjmcc.2016.05.013.
38. Kumazaki M, Ando H, Ushijima K, Fujimura A. Comparative effects of statins on murine cardiac gene expression profiles in normal mice. *Eur J Pharmacol*. 2013;707(1-3):71-7. DOI:10.1016/j.ejphar.2013.03.022.
39. Kaufmann P, Török M, Zahno A, et al. Toxicity of statins on rat skeletal muscle mitochondria. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63(19-20):2415-25. DOI:10.1007/s00018-006-6235-z.
40. Apostolopoulou M, Corsini A, Roden M. The role of mitochondria in statin-induced myopathy. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(7):745-54. DOI:10.1111/eci.12461.
41. Milner DJ, Mavroidis M, Weisleder N, Capetanaki Y. Desmin cytoskeleton linked to muscle mitochondrial distribution and respiratory function. *J Cell Biol*. 2000;150(6):1283-98. DOI:10.1083/jcb.150.6.1283.
42. Zemljic-Harpf AE, Ponrartana S, Avalos RT, et al. Heterozygous inactivation of the vinculin gene predisposes to stress-induced cardiomyopathy. *Am J Pathol*. 2004;165(3):1033-44. DOI:10.1016/S0002-9440(10)63364-0.
43. Ghavami S, Yeganeh B, Stelmack GL, et al. Apoptosis, autophagy and ER stress in mevalonate cascade inhibition-induced cell death of human atrial fibroblasts. *Cell Death Dis*. 2012;3(6):e330. DOI:10.1038/cddis.2012.61.
44. Drapkina OM. Statins and the risk of diabetes mellitus. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(4):444-7 (In Russ.) [Драпкина О.М. Статины и риск развития сахарного диабета. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(4):444-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-4-444-447.
45. Chaulin AM, Duplyakov DV. Physical Activity And Cardiac Markers: Part 1. *Human. Sport. Medicine*. 2022;22(2):15-28 (In Russ.) [Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Физические нагрузки и кардиомаркеры. Часть 1. *Человек. Спорт. Медицина*. 2022;22(2):15-28]. DOI:10.14529/hsm220202.
46. Lazzarino AI, Hamer M, Gaze D, et al. The association between cortisol response to mental stress and high-sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1694-1701. DOI:10.1016/j.jacc.2013.05.070.
47. Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(14):1441-8. DOI:10.1016/j.jacc.2013.12.032.
48. Chaulin A. Gender characteristics of the levels of cardiac troponins in blood serum and the importance of using information about them in the tactics of diagnosis of acute coronary syndrome (literature review). *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2022;11(3):323-338 (In Russ.) [Чаулин А.М. Гендерные особенности уровней содержания сердечных тропонинов в сыворотке крови и значимость использования сведений о них в тактике диагностики острого коронарного синдрома (обзор литературы). *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2022;11(3):323-338]. DOI:10.34883/PI.2022.11.3.008.
49. Chaulin AM. Elevation Mechanisms and Diagnostic Consideration of Cardiac Troponins under Conditions Not Associated with Myocardial Infarction. Part 1. *Life (Basel)*. 2021;11(9):914. DOI:10.3390/life11090914.
50. Yubero D, Montero R, Santos-Ocaña C, Salvati L, Navas P, Artuch R. Molecular diagnosis of coenzyme Q10 deficiency: an update. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18(6):491-8. DOI:10.1080/14737159.2018.1478290.

Сведения об Авторах / About the Authors

**Чаулин Алексей Михайлович** [Aleksey M. Chaulin]  
eLibrary SPIN 1107-0875, ORCID 0000-0002-2712-0227

**Дупляков Дмитрий Викторович** [Dmitry V. Duplyakov]  
eLibrary SPIN 5665-9578, ORCID 0000-0002-6453-2976