



Дядык А. И., Куглер Т. Е., Зборовский С. Р., Сулиман Ю. В. «ДонНМУ им. М. Горького» МЗ Украины, 83003, Украина, Донецк, пр-кт Ильича, д. 16

Статин-ассоциированные мышечные симптомы: эпидемиология, факторы риска, механизмы развития и лечебная тактика

Ключевые слова: статины, миопатия, миалгия, миозит, рабдомиолиз, креатинкиназа, липиды, холестерин, побочные эффекты Ссылка для цитирования: Дядык А. И., Куглер Т. Е., Зборовский С. Р., Сулиман Ю. В. Статин-ассоциированные мышечные симптомы: эпидемиология, факторы риска, механизмы развития и лечебная тактика. Кардиология. 2019;59(5S):4–12

Резюме

В связи с широкомасштабным применением статинов активно обсуждается риск развития нежелательных лекарственных реакций при проведении липидснижающей терапии, среди которых ведущее место занимают мышечные симптомы. В данном обзоре рассматриваются клинические аспекты статин-ассоциированных мышечных симптомов, знание которых важно для практикующего врача. Описаны предполагаемые механизмы их развития, факторы риска, клинические проявления, лечебная тактика и профилактика. Знание побочных эффектов статинов позволяет своевременно диагностировать и, по возможности, устранить их, что имеет решающее значение для проведения липидснижающей терапии пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Выявление статин-ассоциированных мышечных симптомов требует изменения (снижения дозировок, использования другого статина или альтернативных липидснижающих препаратов) или прекращения терапии.

Dyadyk A. I., Kugler T. E., Zborowskyy S. R., Suliman Yu. V. M. Gorky Donetsk National Medical University of the Ukraine Ministry of Health Care, Prospekt Iljicha 16, Donetsk 83003, Ukraine

STATIN-ASSOCIATED MUSCLE SYMPTOMS: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, MECHANISMS AND TREATMENT

Keywords: statins, myopathy, myalgia, myositis, rhabdomyolysis, creatine kinase, lipids, cholesterol, side effects For citation: Dyadyk A. I., Kugler T. E., Zborowskyy S. R., Suliman Yu. V. Statin-associated muscle symptoms: epidemiology, risk factors, mechanisms and treatment. Kardiologiia. 2019;59(5S):4–12

SUMMARY

Statins are widely prescribed and the risk of adverse drug reactions of lipid-lowering therapy is actively discussed, including muscle symptoms. This review synthesizes the knowledge about the clinical aspects of statin-associated muscle symptoms, which is important for the practitioner. Potential mechanisms of their development, risk factors, clinical manifestations, treatment and prevention are described. Timely detection the side effects of statins makes it possible to diagnose and eliminate, which is crucial for conducting lipid-lowering therapy for patients with atherosclerotic cardiovascular diseases. Management of statin-associated muscle symptoms requires altering (reduced dosages, use of another statin or alternative lipid-lowering drugs) or discontinuing the statin treatment.

Information about the corresponding author:

Kugler T. E., e-mail: kugler2@mail.ru

«Памяти нашего учителя Александра Ивановича Дядыка».

А теросклеротические ССЗ остаются одной из главных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Статины являются широко применяемым классом препаратов в целях снижения кардиоваскулярного риска [1–3]. В национальных рекомендациях различных стран (в том числе российских), посвященных липидснижающей терапии, ведущее место отводится статинам [4–10]. В последние годы был расширен список показаний к назначению статинов в целях первичной и вторичной профилактики. В то же время продолжаются дебаты

относительно их эффективности (прежде всего при первичной профилактике CC3) и безопасности, что наглядно отражают многочисленные публикации в авторитетных медицинских журналах [11-15].

Статин-ассоциированные мышечные симптомы (CAMC) или статин-индуцированная миопатия занимают ведущее место среди побочных эффектов статиновой терапии [16–23]. Непереносимость статинов с различной частотой регистрируется в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), однако их выводы не всегда



однозначны, и при трактовке заключения следует обращать внимание на дизайн исследования и статистические методы, которые применялись. Как известно, большой проблемой доказательной медицины на сегодняшний день является конфликт интересов и финансовая заинтересованность стороны, являющейся спонсором исследования. Мета-анализ Cochrane Laboratory (2017) констатировал значимые различия в частоте положительных результатов коммерческих и некоммерческих исследований [24].

Цель данного обзора – ответить на вопросы, с которыми часто сталкивается практикующий врач: всегда ли мышечная боль у пациента, принимающего статин, является побочным эффектом терапии или следует искать другую причину? Следует прекращать или модифицировать липидснижающую терапию?

Определение САМС

Унифицированная терминология САМС/статининдуцированной миопатии отсутствует. Эксперты ACC/AHA/NHLBI (Американский колледж кардиологии, Американская ассоциация сердца, Национальный институт сердца, легких, крови США); National Lipid Association (Национальная липидная ассоциация США); Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) дают разные определения миопатии, миалгии, миозита и рабдомиолиза. С нашей точки зрения, наиболее приемлемой является классификация EAS (Европейское общество атеросклероза) [20], в которой представлены мышечные симптомы в комбинации с уровнями креатинкиназы (КК) (табл. 1).

Эксперты National Lipid Association Muscle Safety Expert Panel в понятие САМС включают [25]: 1) «миалгию» (мышечную боль); 2) «миопатию» (мышечную слабость); 3) «миозит» (мышечное воспаление, устанавливаемое на основании прижизненного морфологического исследования мышечной ткани и/или по данным магнитно-резонансной томографии); 4) «мионекроз» (мышечное повреждение, диагностированное на основании значительного повышения уровня КК сыворотки); 5) «рабдомиолиз» с миоглобулинурией и/или острым повреждением почек с повышением уровня креатинина сыворотки. Повышенные уровни КК классифицируются как: легкая степень (>3 ВГН), умеренная (≥10 ВГН) и тяжелая (≥50 ВГН). Также выделяют статин-ассоциированную аутоиммунную миопатию - редкое осложнение, сопровождающееся прогрессирующей миопатией даже после отмены препарата.

Эпидемиология САМС

Сомнения в безопасности статинов возникли в 2001 году, когда церивастатин был отозван с рынка (52 летальных случая от рабдомиолиза), хотя при мета-анализе клинических исследований церивастатина рабдомиолиз не наблюдался [20, 26].

Частота развития САМС широко варьирует, составляя 7–29% по данным регистров и наблюдательных исследований [19–21]. Так, в ретроспективном исследовании PRIMO (Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients), включавшем 7924 пациента, мышечные симптомы наблюдались у 10,5% пациентов, получавших не менее 3-х месяцев флувастатин 80 мг, аторвастатин 40–80 мг, правастатин 40 мг или симвастатин 40–80 мг в сутки [27]. С. Buettner

Таблица 1. Определение САМС, предложенное EAS, адаптировано из E. Stroes et al. [20]

Симптомы	Биомаркеры	Комментарии
Мышечные симптомы	Нормальная КК	Часто обозначается как «миалгия». Может быть статин-индуцированной, однако причинно-следственные связи четко не определены, учитывая отсутствие доказательств увеличения частоты САМС в РКИ.
Мышечные симптомы	КК>ВГН<4 ВГН; КК>4<10 ВГН	Незначительное повышение КК при наличии мышечных симптомов, обычно связанное с увеличением физической нагрузки или двигательной активности, но также может быть проявлением САМС. Ассоциируется с повышенным риском более серьезных заболеваний мышц.
Мышечные симптомы	КК>10 ВГН	Часто обозначается как «миозит» или «миопатия» (даже при отсутствии морфологических доказательств или клинически выраженной мышечной слабости). Слепые плацебо-контролируемые исследования указывают на частоту около 1 случая на 10000 человек в год. Мышечная боль обычно локализуется в проксимальных отделах конечностей. Также может наблюдаться генерализованная мышечная слабость.
Мышечные симптомы	КК>40 ВГН	Рассматривается как «рабдомиолиз» при развитии почечной недостаточности или миоглобулинурии.
Отсутствие симптомов	КК>ВГН<4ВГН	Повышение КК (случайно выявленное) может быть проявлением САМС или обусловлено физической нагрузкой. Следует проверить функцию щитовидной железы.
Отсутствие симптомов	КК>4 ВГН	Небольшое повышение КК, выявленное в РКИ при исследовании КК в динамике. Клиническое значение не установлено. ВГН – верхняя граница нормы.



с соавт. провели поперечное исследование 3 580 пациентов в возрасте старше 40 лет. Из тех, кто принимал статины, 22% сообщили о наличии мышечно-скелетной боли за последние 30 дней по сравнению с 16,7% пациентов, не получавших статины [28]. При интернет-опросе пациентов, принимавших статины, 60% сообщили о наличии у них САМС и 62% прекратили терапию из-за возникших побочных эффектов [29].

По данным РКИ, частота САМС значительно меньше, чем в наблюдательных исследованиях, что можно объяснить наличием критериев исключения, включающих пожилой возраст, наличие коморбидности, возможное взаимодействие статинов с другими лекарственными препаратами, наличие предшествующих мышечных симптомов, нарушение функции почек и печени. РКИ исключают до 30% участников предшествующего рандомизации вводного периода с назначением активного препарата.

Возможные механизмы, с помощью которых побочные эффекты могут быть сведены к минимуму в клинических исследованиях, включают также недостаточное выявление и выборочное сообщение о неблагоприятных лекарственных реакциях [17]. Другая причина заключается в том, что эти исследования были спланированы для оценки эффективности статинов, а не регистрации их побочных эффектов. Среди 42 проведенных РКИ только 4 сообщили об уровне КК включенных пациентов, и только исследование STOMP (The Effect of Statins on Muscle Performance) использовало анкетирование для выявления мышечных симптомов, изучения влияния статинов на мышечную силу и толерантность к физической нагрузке с учетом уровня КК [18, 30]. В исследовании STOMP отмечено существенное увеличение средних уровней КК в группе аторвастатина: 20,8±141,1 ЕД/л (р <0,001). Миалгии зарегистрированы в 9,4% случаев в группе больных, получавших аторвастатин (80 мг/сутки) и в 4,6% – в группе плацебо (p=0,05). Группы не различались по толерантности к физической нагрузке и мышечной силе. К ограничению результатов исследования STOMP следует отнести кратковременность наблюдения – 6 месяцев и достаточно молодой средний возраст лиц, участвующих в исследовании – 44 года [18].

Повышенный риск миопатии, связанный со статинами, сообщаемый группой исследователей по лечению гиперхолестеринемии – Cholesterol Treatment Trialists (СТТ), составляет 0,5 на 1 000 пациентов в течение 5 лет, то есть число больных в группе исследования, которых необходимо лечить статинами, чтобы у 1 пациента развилась миопатия (number needed to harm – NNH) составляет 2000 [14]. Однако дополнительный анализ базы данных National Health и Nutrition Examination Survey показывает, что частота миалгии у пациентов, принимающих статины, на 50% выше, чем в популя-

ции. В абсолютном выражении это увеличение частоты возникновения мышечной боли в 100 раз больше, чем в клинических исследованиях — 53/1000 пациентов, или NNH=19 [28]. Все РКИ, включенные в мета-анализ СТГ, финансировались производителем изучаемого статина

Большинство РКИ акцентируют внимание на низкой частоте рабдомиолиза как на наиболее редкой форме САМС (средняя частота 0,44 случая на 10000 пациентовлет), а не на миалгии, слабости или других мышечных симптомах [31]. Так, наличие САМС в ряде РКИ констатируется при значениях КК ≥10 ВГН. Однако развитие мышечной симптоматики при приеме статинов часто наблюдается не только при более низких, но даже при нормальных значениях КК. Более того, морфологические изменения в мышцах могут выявляться и при отсутствии мышечных симптомов [32–34].

Более высокая частота непереносимости статинов в наблюдательных исследованиях в определенной мере может быть объяснена «ноцебо» (от лат. nocebo) эффектом, то есть ощущением миалгий, не обусловленных статиновой токсичностью. Этот термин используется как противоположность широко известному термину «плацебо» и имеет психофизиологическую природу [20, 34, 35]. А. Gupta с соавт. сравнили частоту побочных эффектов в заслепленной фазе исследования ASCOT-LLA (Lipid-Lowering Arm of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) и открытой продленной фазе, когда пациенты и врачи были информированы о приеме статинов. Обнаружено, что в заслепленной фазе (медиана наблюдения 3,3 года) частота мышечных побочных эффектов в группе пациентов, принимавших аторвастатин 10 мг/сутки (n=5101) и в группе плацебо (n=5079) не отличалась: 298 (2,03% в год) против 283 (2,00% в год); отношение шансов (ОШ) 1,03 [95% доверительный интервал (Δ И) 0,88–1,21]; p=0,72. Напротив, в открытой фазе исследования (медиана наблюдения 2,3 года) мышечные нежелательные явления чаще регистрировались у пациентов, получавших аторвастатин (n=6490), по сравнению с пациентами без терапии статинами (n=3490): 161 (1,26% в год) против 124 (1% в год); ОШ 1,41 (95% ДИ 1,1–1,79), р=0,006. Авторы публикации различие в частоте САМС объясняют «ноцебо» эффектом и считают, что большинство побочных эффектов, связанных с приемом статинов, не имеют причинно-следственного отношения к использованию этих препаратов [36]. По мнению J. Pedro-Botet и J. Rubies-Prat (комментарии к результатам приведенного анализа), «ноцебо» эффект наблюдается часто и далеко не всегда устанавливается, в связи с чем о нем должны быть информированы как врачи, так и больные [37]. Исследование ASCOT-LLA проводилось при финансовой поддержке





Результат, способный вдохновлять

Гептрал 500 МГ Адеметионин Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой

Гепатопротектор с видимым эффектом через 7 дней терапии¹⁻²

- Снижение биохимических показателей крови*1
- · Улучшение самочувствия¹⁻²

Гептрал, МНН: Адеметионин, Регистрационный номер: ЛП-004269, Лекарственная форма: Таблетки, похрытые кишечнорастворимой оболочкой, 500 мг. Показания к применению: Внутрилеченочный холестаз при прецирротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях: жировая дистрофия печени, хронический еглатит, токсические поражения печени различной этиологий, екторый произволяющих на призволяющих на призволяющих произволяющих на метионический объекты призволяющих призволяющих на метионический объекты призволяющих на метионический и призволяющих прижений призволяющих призволяющих применений призволяющих применений призволяющих применений призволяющих призволяющих призволяющ



компании Pfizer, то есть следует констатировать наличие конфликта интересов.

Патогенез САМС

Патогенез САМС недостаточно изучен. Активно обсуждается роль снижения уровней кофермента убихинона (CoQ10) в мышечной ткани и дефицита витамина D в развитии САМС [18, 23]. G. D. Vladutiu с соавт. установили снижение CoQ10 у больных с миопатией в 3–4 раза по сравнению с нормой [38]. Подобные результаты получены в ряде других исследований. На основании этих данных предполагается, что в патогенезе САМС играет роль снижение активности дыхательных цепей митохондрий, а следовательно, нарушение энергетической продукции и мышечной деградации белка [16]. Однако в других исследованиях не установлено снижения уровней CoQ10 у пациентов, получающих статины, а его применение не улучшало переносимость статинов и не влияло на выраженность миалгии [23].

Вариабельность фармакологического ответа при применении статинов зависит от полиморфизма генов, продукты которых ответственны за процессы фармакокинетики и фармакодинамики. Предполагается наличие двух ведущих механизмов: один из них — фармакогенетический, характеризующийся нарушением абсорбции, метаболизма, транспорта и выведения статинов, что приводит к увеличению их плазменных концентраций и уровней в мышцах; другой характеризуется мутациями, ведущими к нарушению митохондриальных функций. В ряде исследований показана связь полиморфизма гена SLCO1B1 с фармакокинетикой статинов [33, 39].

Экспертами Европейского научного фонда рекомендовано определение генотипов по аллельному варианту SLCO1B1 для всех пациентов, которым планируется назначение статинов. У носителей этих аллельных вариантов отмечается высокий риск развития САМС вплоть до рабдомиолиза и статин-ассоциированной аутоиммунной миопатии [23, 32, 40]. В будущем возможно широкое внедрение генетического тестирования (генотипирование гена SLCO1B1), что позволит обеспечить оценку риска, связанного с терапией статинами [23]. Однако на данный момент мы не располагаем достаточной информацией для того, чтобы рекомендовать использовать эпигенетические и фармакогенетические методы диагностики вне контекста клинических исследований.

Отдельного обсуждения заслуживает патофизиология статин-ассоциированной аутоиммунной миопатии, являющейся редким, но тяжелым и прогностически неблагоприятным вариантом САМС. Обычно она развивается через несколько месяцев или лет после начала терапии статинами [23]. Предполагается, что статин-индуцированная повышенная экспрессия ГМГ-КоА-редуктазы у гене-

тически предрасположенных больных может продуцировать аутоиммунные механизмы против нее. Повреждение мышц при статин-ассоциированной аутоиммунной миопатии связывают с патогенностью антител против ГМГ-КоА-редуктазы, что аргументируется данными о наличии корреляции между уровнями аутоантител к ГМГ-КоА-редуктазе, показателями КК и выраженностью клинической симптоматики. Статины блокируют активность, но повышают продукцию ГМГ-КоА-редуктазы. В свою очередь, повышение ее продукции может вести к нарушению метаболических процессов белка в мышцах у предрасположенных больных, что приводит к формированию комплексов антиген-антитело [18].

Факторы риска САМС

Перед началом статиновой терапии, продолжительность проведения которой рекомендуется неопределенно долго, показана тщательная стратификация риска развития нежелательных лекарственных реакций [18, 20, 22, 34, 41, 42]. В таблице 2 представлены ФР развития САМС, которые следует учитывать до начала статиновой терапии.

У пациентов с ССЗ часто возникает необходимость одновременного применения ряда лекарственных препаратов. Лекарственные взаимодействия могут привести к изменению эффективности препарата или его токсичности вследствие нарушения абсорбции, распределения, метаболизма и/или экскреции. Понимание фармакокинетики статинов и других препаратов, которые часто назначаются в комбинации, имеет первостепенное значение для обеспечения безопасности пациентов [42].

Клинические проявления и диагностика САМС

Диагностика САМС (мышечная слабость, боль, напряжение, судороги, снижение толерантности к физической нагрузке) часто базируется на субъективной оценке больного и врача. САМС имеют, как правило, симметричный характер, проксимальную локализацию и включают мышцы верхних и нижних конечностей, развиваются чаще через 4–6 недель после начала статиновой терапии, но возможно и в более ранние или поздние сроки. Плазменные уровни КК нередко остаются нормальными или незначительно повышенными (менее 3–5 ВГН) [18–21].

По мнению G. Fernandez с соавт. [16], любой симптом, рецидивирующий при возобновлении приема статинов и исчезающий в течение двух недель после прекращения терапии, скорее всего, вызван статином.

С нашей точки зрения, заслуживает внимания шкала оценки выраженности мышечной боли (табл. 3), предложенная Р. D. Thompson с соавт. [18] и адаптированная Н. А. Румянцевым [23].



Поскольку нет унифицированного теста для подтверждения или отклонения диагноза САМС, первым шагом диагностики является определение вероятности того, что мышечные симптомы могут быть вызваны терапией статинами. При появлении мышечных симптомов обязательно следует учитывать ФР развития САМС и возможность альтернативного диагноза. С целью дифференциальной диагностики необходимо исследование уровня КК, тиреотропного гормона, С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов [16].

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что терапия статинами может служить триггером метаболических миопатий. Некоторые пациенты с артритом, тендинитом, поясничной радикулопатией отмечают усиление болевого синдрома при приеме статинов, возможно, потому, что мышечная слабость усугубляет артропатию или тендинопатию [16]. Кроме того, физически активные пациенты чаще страдают от САМС [27], что согласуется с данными H. Sinzinger и J. O'Grady [43] о том, что спортсмены хуже переносят липидснижающую терапию.

Наиболее распространенные диагнозы, которые могут имитировать CAMC [16]:

- алкогольная миопатия (улучшение отмечается через 6 недель после прекращения употребления алкоголя);
- артрит;
- заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, дерматомиозит);
- электролитные нарушения (гипокалиемия и гипомагниемия вследствие диуретической терапии);
- эндокринные заболевания (болезнь Аддисона, акромегалия, синдром Кушинга, гипопаратиреоз, гиперпаратиреоз, гипотиреоз, гипертиреоз);
- фибромиалгия;
- синдром Гийена-Барре;
- метаболические миопатии (дефицит карнитина пальмитоилтрансферазы II (СРТ II), болезнь Мак-Ардла, митохондриальные миопатии);
- мышечные симптомы, ассоциированные с приемом бисфосфонатов, зидовудина, витамина Е;
- миелопатия, спинальный стеноз;
- миозит, полимиозит;
- периферическая нейропатия (СД, идиопатическая, дефицит витамина B_{12});
- заболевания периферических сосудов;

Таблица 2. Факторы риска САМС

Антропометрические	 возраст старше 65 лет женский пол низкий индекс массы тела азиатская раса 	
Коморбидные состояния	 острые инфекции гипотиреоз нарушение функции почек (хроническая болезнь почек 3, 4 и 5 стадий) и печени обструкция билиарного тракта тяжелые травмы синдром приобретенного иммунодефицита сахарный диабет дефицит витамина D гипертриглицеридемия 	
Хирургические вмешательства	• рекомендовано прекращение статиновой терапии перед большими хирургическими вмешательствами	
Анамнестические данные	 повышение КК более 10 ВГН наличие необъяснимых мышечных и суставных болей воспалительные или врожденные метаболические и нейромышечные заболевания (например, болезнь Мак-Ардла, дефицит карнитин пальмитоилтрансферазы II, дефицит миоаденилатдеаминазы) статин-индуцированная или миопатия при применении других гиполипидемических препаратов в анамнезе отягощенный семейный анамнез по миопатиям 	
Фармакогенетические факторы	 одновременный прием лекарственных препаратов, включающих макролиды, ингибиторы протеаз, иммуносупрессивные препараты, а также ингибирующих изоэнзимы цитохрома Р 450, органические анионы, транспортирующие полипептид 1В1 (ОАТР 1В1) или Р-гликопротеин 1 (фибраты, никотиновая кислота, верапамил, дилтиазем, амлодипин, амиодарон, дронедарон, колхицин, дигоксин, варфарин) высокие дозировки статинов 	
Другие факторы риска	 высокие физические нагрузки употребление грейпфрутового, клюквенного и гранатового соков (более 1 л в день) вследствие торможения энзима СҮРЗА4 злоупотребление алкоголем употребление наркотиков (кокаин, героин, амфетамин) 	



Таблица 3. Вероятность статин-индуцированной миалгии

Число баллов			
Локализация боли			
3			
2			
2			
1			
Продолжительность боли			
3			
2			
1			
2			
1			
0			
Возвращение боли			
3			
1			

⁹⁻¹¹ баллов - статин-индуцированная миалгия вероятна;

- прогрессирующая нейромышечная атрофия (амиотрофический боковой склероз, болезнь Шарко-Мари-Тута, рассеянный склероз, атрофия спинного мозга);
- дефицит витамина D.

Клиническая картина и диагностика статин-ассоциированной аутоиммунной миопатии имеет свои особенности. Для нее характерна проксимальная мышечная слабость и боль, затруднение вставания со стула, подъема по ступенькам или подъема рук. Уровни КК обычно (но не всегда) существенно повышены и превышают 10 ВГН. При электромиографии регистрируются маломощные двигательные потенциалы с повышенной спонтанной активностью, характерной для активного миопатического процесса. При проведении магнитно-резонансной томографии возможно выявление мышечного и фасциального отеков. Мышечно-клеточный некроз и регенерация являются наиболее типичными гистологическими признаками в образцах биопсий пациентов со статин-ассоциированной аутоиммунной миопатией [18, 23].

Рабдомиолиз характеризуется значительным повышением уровней КК в сыворотке (>10 ВГН), миоглобинемией, миоглобинурией, миоглобин-индуцированным острым повреждением почек, проявляющимся повышением плазменных уровней креатинина и калия, а также снижением скорости клубочковой фильтрации. Рабдомиолиз представляет наиболее агрессивную и тяжелую форму САМС с развитием некроза скелетных мышц [18]. В 10% случаев рабдомиолиза смерть наступает вследствие развития аритмий, индуцированных гиперкалиемией, или диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [20].

Профилактика и лечение САМС

Первым шагом у пациентов с САМС является пересмотр показаний для лечения статинами и возможность применения альтернативной липидснижающей терапии. При этом следует учитывать, что лицам с низким и умеренным риском по шкале SCORE (<5%) следует предоставить в первую очередь рекомендации по изменению образа жизни (регулярная физическая активность, отказ от курения, соблюдение диеты).

С целью профилактики возникновения САМС перед применением статинов необходимо установить наличие ФР их развития (табл. 2), в том числе прием потенциально опасных лекарственных комбинаций. Если устранение этих факторов невозможно, особую осторожность следует проявить в отношении пациентов из группы риска: пожилой возраст, злоупотребление алкоголем, высокая физическая активность, заболевания скелетной мускулатуры в анамнезе, гипотиреоз, СД, нарушение функции почек и печени [4–10, 18–22].

Согласно национальным рекомендациям 2017 года по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [4] до назначения статинов следует определить уровень КК в сыворотке; если уровень КК >4 ВГН, лечение нельзя начинать, анализ следует повторить. В проведении рутинного контроля уровня КК нет необходимости при отсутствии мышечных симптомов. При появлении симптомов следует определить КК для оценки тяжести мышечного поражения и решения вопроса о продолжении терапии статином или изменении дозы.

Снижение тяжести САМС или полное их разрешение нередко наблюдается при уменьшении дозировок статинов и/или их применении в режиме через день

⁷⁻⁸ баллов – статин-индуцированная миалгия возможна; <7 баллов – статин-индуцированная миалгия маловероятна.



или 1–2 раза в неделю (следует отдавать предпочтение статинам с более длительным периодом полувыведения – аторвастатину, розувастатину), а также замене на другой статин (например, замена липофильного статина на гидрофильный), комбинации с другими липидснижающими препаратами (например, эзетимибом) [4, 18, 34].

После подтверждения диагноза статин-ассоциированной аутоиммунной миопатии показано проведение иммуносупрессивной терапии, включающей пероральное применение глюкокортикоидов (в преднизолоновом эквиваленте 1 мг/кг массы тела) с возможной комбинацией с препаратами цитотоксического действия в общепринятых дозировках (азатиоприн, метотрексат или микофенолата мофетил). При достижении клинического эффекта и нормализации или существенном снижении уровней плазменной КК осуществлять медленное снижение дозировок иммуносупрессивных препаратов [18, 44]. У некоторых пациентов, длительно получавших статиновую терапию, мышечная слабость

сохраняется даже после того, как уровни КК вернулись к норме [44].

При развитии рабдомиолиза показана немедленная отмена статина, динамический контроль за показателями креатинина крови, калия и скорости клубочковой фильтрации, а также изучение суточного диуреза и лабораторное исследование мочи [20, 21].

Заключение

В связи с расширением показаний к применению статинов, особенно в целях первичной профилактики, риск развития побочных эффектов остается предметом активных дискуссий. Представляется важным своевременное выявление и устранение побочных эффектов статиновой терапии, что требует изменения (снижение дозировок, использование другого статина или альтернативных липидснижающих препаратов) или прекращения лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Koziolova N.A. Combined lipid-lowering therapy: choosing strategy and tactics. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010;9(4):107–15. [Russian: Козиолова Н.А. Комбинированная липид-корригирующая терапия: выбор стратегии и тактики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(4):107-15]
- Eganyan R.A. Statins in the primary prevention of coronary heart disease (a review). Preventive Medicine. 2013;16(3):37–43. [Russian: Еганян Р.А. Статины в первичной профилактике ишемической болезни сердца (обзор). Профилактическая медицина. 2013;16(3):37-43]
- Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, Makris U, Mortensen EM. Statins and Musculoskeletal Conditions, Arthropathies, and Injuries. JAMA Internal Medicine. 2013;173(14):1–10. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.6184
- 4. Ezhov M. V., Sergienko I. V., Aronov D. M., Arabidze G. G., Akhmedzhanov N. M., Bazhan S. S. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;3:5–22. [Russian: Ежов М. В., Сергиенко И. В., Аронов Д. М., Арабидзе Г. Г., Ахмеджанов Н. М., Бажан С. С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5-22]
- 5. Aronov D. M., Arabidze G. G., Akhmedzhanov N. M., Balakhonova T. V., Boytsov S. A., Bubnova M. G. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. V revision. 2012;1–50. [Russian: Аронов Д. М., Арабидзе Г. Г., Ахмеджанов Н. М., Балахонова Т. В., Бойцов С. А., Бубнова М. Г. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. 2012;1-50. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid 2012.pdf]
- Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23 (6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские националь-

- ные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal. 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
- NICE guideline. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. (CG181). 2014;1–44. [Av at: https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/cardiovascular-disease-risk-assessment-and-reduction-including-lipid-modification-35109807660997]
- NICE clinical guideline. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. 2014;1–55. [Av at: https://depts.washington.edu/uwmedres/pdf/immersion/UK%20NICE%20 guidelines%202014.pdf]
- 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. DOI: 10.1161/01. cir.0000437738.63853.7a
- 11. Parish E, Bloom T, Godlee F. Statins for people at low risk. BMJ. 2015;351:h3908. DOI: 10.1136/bmj.h3908
- Schwitzer G. Statins, news, and nuance. BMJ. 2016;353:i3379. DOI: 10.1136/bmj.i3379
- 13. Diamond D, Kendrick M, Mascitelli L. Exaggerated report of benefits in a flawed long term statin treatment study. BMJ. 2017;359:j4915. DOI: 10.1136/bmj.j4915
- Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? BMJ. 2013;347(oct22 3):f6123-f6123. DOI: 10.1136/bmj.f6123
- 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. The Lancet. 2016;388(10059):2532–61. DOI: 10.1016/ S0140-6736(16)31357-5
- Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: A common dilemma not reflected in clinical trials. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2011;78(6):393–403. DOI: 10.3949/ccjm.78a.10073



- 17. Napalkov D.A. The safety of statins: what a physician needs to know. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(3):334–8. [Russian: Напалков Д.А. Безопасность статинов: что нужно знать практикующему врачу? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(3):334-8]
- Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. Journal of the American College of Cardiology. 2016;67(20):2395–410. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.071
- Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K et al. Position paper Statin intolerance an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Archives of Medical Science. 2015;11(1):1–23. DOI: 10.5114/aoms.2015.49807
- 20. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. European Heart Journal. 2015;36(17):1012–22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043
- 21. Guyton JR, Bays HE, Grundy SM, Jacobson TA. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. Journal of Clinical Lipidology. 2014;8(3):S72–81. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.03.002
- Diamond DM, Ravnskov U. How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2015;8(2):201–10. DOI: 10.1586/17512433.2015.1012494
- 23. Rumyantsev N.A., Kukes V.G., Kazakov R.E., Rumyantsev A.A., Sychev D.A. Use of pharmacogenetic testing to prevent adverse drug reactions during statin therapy. Therapeutic Archive. 2017;89(1):82–7. [Russian: Румянцев Н.А. Использование фармакогенетического тестирования для предотвращения нежелательных лекарственных реакций при терапии статинами. Терапевтический архив. 2017;89(1):82-7]. DOI: 10.17116/terarkh201789182-87
- Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;2:MR000033. DOI: 10.1002/14651858.MR000033.pub3
- 25. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. Journal of Clinical Lipidology. 2014;8(3):S58–71. DOI: 10.1016/j. jacl.2014.03.004
- 26. Kobalava Zh.D., Villevalde S.V., Shavarova E.K. Statin safety: myths and reality. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2007;6(2):105–12. [Russian: Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Шаварова Е.К. Безопасность статинов: реальное и надуманное. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(2):105-12]
- 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. Cardiovascular Drugs and Therapy. 2005;19(6):403–14. DOI: 10.1007/s10557-005-5686-z
- Buettner C, Davis RB, Leveille SG, Mittleman MA, Mukamal KJ. Prevalence of Musculoskeletal Pain and Statin Use. Journal of General Internal Medicine. 2008;23(8):1182–6. DOI: 10.1007/s11606-008-0636-7
- 29. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users. Journal of Clinical Lipidology. 2012;6(3):208–15. DOI: 10.1016/j. jacl.2012.03.003
- Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J et al. Effect of Statins on Skeletal Muscle Function. Circulation. 2013;127(1): 96–103. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101
- Spence JD, Dresser GK. Overcoming Challenges With Statin Therapy. Journal of the American Heart Association. 2016;5(1):e002497. DOI: 10.1161/JAHA.115.002497

- 32. Graham DJ. Incidence of Hospitalized Rhabdomyolysis in Patients Treated With Lipid-Lowering Drugs. JAMA. 2004;292(21):2585–90. DOI: 10.1001/jama.292.21.2585
- 33. Drapkina O.M., Chernova E.M. Myopathy as a side effect of statin therapy: mechanisms of development and prospects for treatment. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(1):96–101. [Russian: Драпкина О.М. Чернова Е.М. Миопатия как побочный эффект терапии статинами: механизмы развития и перспективы лечения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(1):96-101]
- 34. Rizos CV, Elisaf MS. Statin myopathy: navigating the maze. Current Medical Research and Opinion. 2017;33(2):327–9. DOI: 10.1080/03007995.2016.1255601
- 35. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. European Journal of Preventive Cardiology. 2014;21(4):464–74. DOI: 10.1177/2047487314525531
- 36. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. The Lancet. 2017;389(10088):2473–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31075-9
- Pedro-Botet J, Rubiés-Prat J. Statin-associated muscle symptoms: beware of the nocebo effect. The Lancet. 2017;389(10088):2445–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31163-7
- 38. Vladutiu GD. Genetic predisposition to statin myopathy. Current Opinion in Rheumatology. 2008;20(6):648–55. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328314b7b4
- 39. Kazakov R.E., Evteev V.A. Significance of genetic factors in predicting the side effects of statins. International journal of applied and fundamental research. 2016;8–5:691–8. [Russian: Казаков Р.Е., Евтеев В.А., Муслимова О.В., Мазеркина И.А., Демченкова Е.Ю. Значение генетических факторов в прогнозировании побочного действия статинов. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016;8-5:691-8]
- 40. Grigoricheva E.A., Evdokimov V.V. Pharmacogenetic methods in evaluation of statin therapy complications risk. Continuing medical education and science. 2016;11(1):32–5. [Russian: Григоричева Е. А., Евдокимов В. В. Фармакогенетические методы в оценке риска осложнений терапии статинами. Непрерывное медицинское образование и наука. 2016;11(1):32-5]
- 41. Khokhlov A.A., Sychev D.A. Evaluation of the frequency of potentially significant drug-drug interactions in patients taking statins. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2015;24(5):38–42. [Russian: Хохлов А.А., Сычев Д.А. Оценка частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у пациентов, принимающих статины. Клиническая фармакология и терапия. 2015;24(5):38-42]
- 42. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, Sneed K, Kostis JB et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions with Statins and Select Agents Used in Patients with Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016;134(21):e468–95. DOI: 10.1161/CIR.00000000000000456
- 43. Sinzinger H, O'Grady J. Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. British Journal of Clinical Pharmacology. 2004;57(4):525–8. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2003.02044.x
- 44. Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. New England Journal of Medicine. 2016;374(7):664–9. DOI: 10.1056/ NEJMra1515161

Обзор поступил 08.06.18 (Received 08.06.18)