

Обзор литературы

Недиагностированный гипотиреоз – фактор риска возникновения рабдомиолиза при терапии статинами*Петров А.В., Луговая Л.А., Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А.**Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Россия*

Дислипидемия часто встречается у пациентов с гипотиреозом, в связи с чем встает вопрос о применении статинов в лечении. В то же время как гипотиреоз, так и прием статинов могут приводить к развитию миопатии и рабдомиолиза, что обуславливает озабоченность безопасностью применения этих препаратов у различных групп пациентов с гипотиреозом. Настоящая статья представляет собой обзор статей, клинических рекомендаций, инструкций к лекарственным препаратам, относящимся к проблеме назначения статинов у пациентов с гипотиреозом. На основании проанализированного материала даются рекомендации по применению статинов у пациентов с компенсированным и некомпенсированным гипотиреозом.

Ключевые слова: гипотиреоз, дислипидемия, статины, миопатия, рабдомиолиз.

Undiagnosed hypothyroidism as risk factor of statin-induced rhabdomyolysis*Petrov A.V., Lugovaya L.A., Strongin L.G., Nekrasova T.A.**Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia*

Dyslipidemia is a frequent condition in patients with hypothyroidism which determines possible need for statin use in treatment. However, both hypothyroidism and statin use can lead to myopathy and rhabdomyolysis so safety concerns are important for clinical decision. Current article is a review of publications, clinical guidelines and drug labels which are related to the problem of statin safety in patients with hypothyroidism. Recommendations are given for use of statin in patients with compensated and decompensated hypothyroidism based on review of data.

Key words: hypothyroidism, dyslipidemia, statins, myopathy, rhabdomyolysis.

Введение

Гипотиреоз является широко распространенным состоянием. По данным популяционных исследований, распространенность манифестного гипотиреоза в популяции составляет 0,2–2% [1, 2]. Распространенность субклинического гипотиреоза значительно выше и колеблется в широком диапазоне: 4–10% в общей популяции и 7–26% у пожилых людей [3, 4, 5, 6]. Частота гипотиреоза выше у женщин и возрастает с увеличением возраста обследуемых [3, 7]. Согласно результатам Фремингемского исследования (1985 г.), в котором обследовано 2139 человек (892 мужчины и 1256 женщин) старше 60 лет, у 10,3% (5,7% мужчин и 13,6% женщин) регистрировался повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) (>5 мМЕ/л) [6]. В популяционном исследовании, выполненном в штате Колорадо (США) в 1995 г., повышенный уровень ТТГ был выявлен у 9,5% из 25 862 обследованных при медиане возраста 56 лет [3].

Даже у пациентов с компенсированным гипотиреозом, получающих заместительную терапию, частым состоянием является дислипидемия как проявление метаболического синдрома в связи с возрастными изменениями. В случае же нелеченого гипотиреоза частота дислипидемии увеличивается в связи с метаболическими нарушениями на фоне дефицита тиреоидных гормонов. При этом начальные стадии

развития гипотиреоза (как правило, в результате хронического аутоиммунного тиреоидита) являются бессимптомными, а при развитии симптомов их неспецифичность затрудняет своевременное выявление заболевания – в результате существенное число пациентов имеют недиагностированный гипотиреоз и сопутствующие ему артериальную гипертензию и дислипидемию.

Согласно современным руководствам, выявление дислипидемии у людей с высоким сердечно-сосудистым риском требует, как правило, назначения статинов. Однако у пациентов с гипотиреозом, как декомпенсированным, так и компенсированным, возникают дополнительные вопросы безопасности такой терапии, для которых имеются некоторые патогенетические основания. Так, развитие миопатии и рабдомиолиза возможно и как побочный эффект назначения статинов, и как следствие гипотиреоза; имеются общие метаболические пути их развития; кроме того, имеются сведения о влиянии статинов на активность ферментов, участвующих в метаболизме тиреоидных гормонов. В ряде инструкций к лекарственным препаратам группы статинов встречаются предупреждения о риске их приема при гипотиреозе. Все это в целом вызывает настороженность у пациентов и врачей.

Необходимо, однако, учитывать, что при необоснованном отказе от приема статинов при наличии

показаний теряется мощный инструмент профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, что может негативно отразиться на здоровье пациентов. Данная статья рассматривает вопросы безопасности назначения статинов у пациентов с гипотиреозом по результатам клинических исследований и с точки зрения клинических рекомендаций.

Патогенетические основы миопатии

Миопатия – общее название для любых заболеваний мышц, включающее в себя такие понятия, как миалгия, миозит и рабдомиолиз. Миалгия – боль и мышечная слабость, не сопровождающаяся повышением креатинфосфокиназы (КФК) (при применении статинов симптомы полностью проходят через 2–3 нед отмены). Миозит – мышечные симптомы, сопровождающиеся повышением КФК. Рабдомиолиз – симптомокомплекс, характеризующийся распадом мышц, обычно с симптомами миалгии, повышением КФК в 50 раз и более по сравнению с нормой, миоглобинурией с изменением цвета мочи, непосредственным результатом чего может стать острая почечная недостаточность (ОПН) [8]. Миопатия может развиваться при различных заболеваниях и состояниях, в данной статье рассматривается ее возникновение при гипотиреозе и при приеме статинов (статин-индуцированная миопатия – СИМ).

При гипотиреозе миопатии различной выраженности отмечаются в 25–60% случаев [9]. В патогенезе развития миопатии при гипотиреозе можно выделить несколько ключевых звеньев. В миоцитах, наряду с другими тканями, происходит снижение углеводного обмена, ведущее к недостатку энергии, и белкового

обмена с нарушением синтеза белка, деградацией структурных белков мышц. Также происходят нарушения электролитного баланса. Все это ведет к нестабильности мембран скелетных миоцитов, расстройству мембранной возбудимости, замене быстросокращающихся мышечных фибрилл на медленные, нарастающей слабости и мышечной гипертрофии [2, 10].

Прием статинов, согласно литературным данным, сопровождается миопатией в 5–10% случаев, миозитом – в 0,1–0,2%, а рабдомиолизом – в 0,004–0,02% [11, 12, 13]. Так, по результатам метаанализа, в клинических исследованиях при лечении 40 000 пациентов статинами в течение 5 лет зафиксировано 9 случаев рабдомиолиза, что свидетельствует о крайне редком развитии этого тяжелого осложнения [12].

Выдвигаются различные теории, объясняющие механизмы развития миопатии при приеме статинов. Одной из них является развитие дефицита убихинона (CoQ10), являющегося одним из метаболитов мевалоновой кислоты и частью системы митохондриальных ферментов. Развивающаяся митохондриальная дисфункция ведет к снижению энергетического метаболизма и образованию свободных радикалов, повреждающих структуры миоцита. Одновременно нарушается и синтез селенопротеинов (так как метаболиты мевалоновой кислоты участвуют в синтезе селеноцистеина), входящих в систему антиоксидантов, что усугубляет оксидативный стресс [8, 14]. Еще одним возможным механизмом является нарушение регуляции электролитов на уровне клеток с повышением внутриклеточного содержания кальция. В результате нарушается расслабление миоцитов, повышается потребность в энергии (рис. 1).

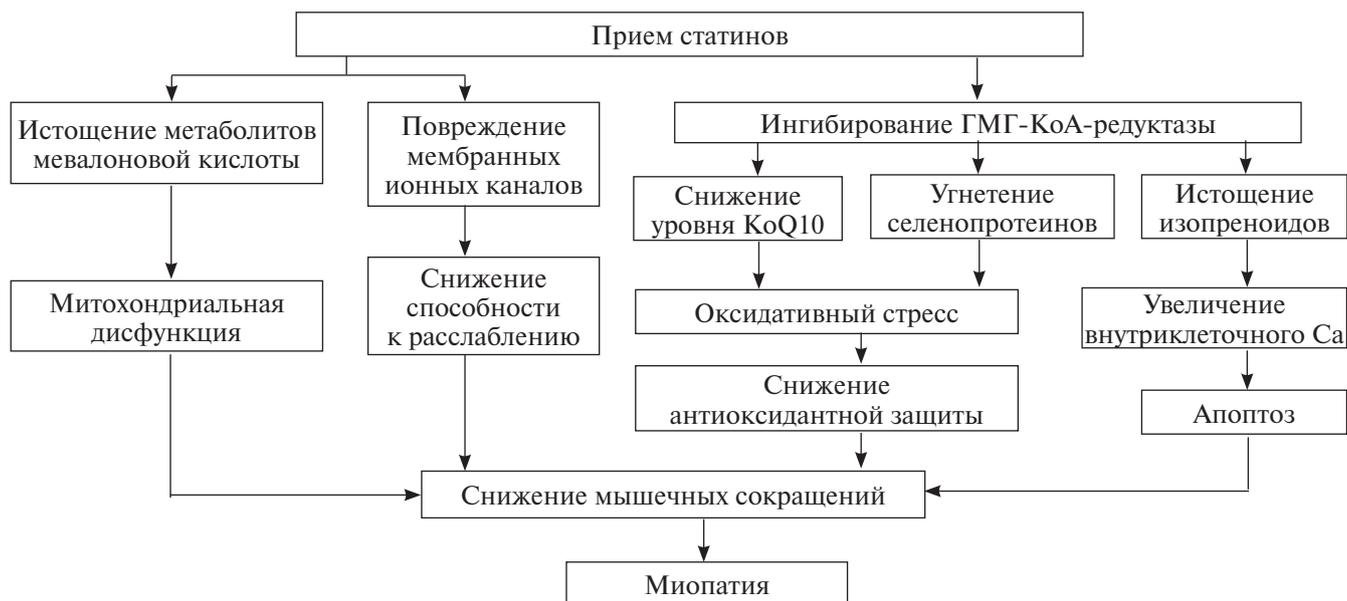


Рис. 1. Механизмы развития миопатии при приеме статинов.

Общим звеном патогенеза миопатии и при гипотиреозе, и при приеме статинов является митохондриальная дисфункция с развитием энергетического дефицита и окислительного стресса, в результате чего теоретически возможно потенцирование негативного эффекта гипотиреоза и статинов на миоциты. Отдельно следует отметить, что из-за замедления метаболизма при гипотиреозе снижается катаболизм принимаемых лекарственных средств, в том числе статинов, что ведет к их кумуляции и усилению побочного действия [15]. Селенопротеины, синтез которых снижается на фоне статинов, участвуют в метаболизме тиреоидных гормонов, следовательно, снижается их эндогенная продукция, что может усугубить гипотиреоз при его наличии [8].

Итак, при рассмотрении механизмов возникновения миопатии при гипотиреозе и приеме статинов, а также данных частоты возникновения миопатии можно сделать следующие выводы:

- при гипотиреозе замедляется катаболизм статинов, что может приводить к их кумуляции и усилению побочных эффектов;
- статины теоретически могут снижать конверсию T_4 в T_3 за счет нарушения синтеза селенопротеинов, усугубляя гипотиреоз при отсутствии заместительной терапии или снижая эффективность заместительной терапии при уже выявленном гипотиреозе;
- имеются общие механизмы развития миопатии при гипотиреозе и приеме статинов, что может обусловить увеличение рисков миопатии при приеме статинов на фоне гипотиреоза.

Случаи возникновения рабдомиолиза при лечении статинами на фоне недиагностированного гипотиреоза

Вопрос о безопасности применения статинов у пациентов с гипотиреозом, прежде всего недиагностированным, возник в рамках обсуждения отдельных случаев, описанных в медицинской периодике. Нами было найдено 7 клинических разборов, в одном из которых описывается случай истинной СИМ у пациента с гипотиреозом, тогда как в шести – развитие миопатии, расцененной как гипотиреоидная, не исчезнувшей после отмены статинов, но купированной с компенсацией гипотиреоза.

В статье F.A. Qaгі [16] описывается случай истинной СИМ. Женщина 52 лет с диагнозом сахарного диабета (СД), гиперлипидемией принимала 80 мг симвастатина в течение 20 дней. Появились жалобы на генерализованную мышечную боль, олигурию. По результатам лабораторных данных: КФК 81 660 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АсАТ) 2497 Ед/л, аланинаминотрансфераза 1304 Ед/л, креатинин

447 мкмоль/л, метаболический ацидоз. Одновременно была проведена оценка тиреоидного статуса – св. T_4 12,6 пмоль/л (10–24), ТТГ 22,7 мЕд/л (0,27–4,2). Был установлен диагноз: СИМ, рабдомиолиз, ОПН, гипотиреоз. Прием статинов прекращен, получала лечение гипотиреоза левотироксином. Через 15 дней госпитализации снижение уровней АсАТ, креатинкиназы до 1875 Ед/л, через 6 нед КФК снизилась до 151 Ед/л, ТТГ до 2,06 мЕд/л. Авторами статьи сделан вывод, что рабдомиолиз вызван в данном случае высокими дозами симвастатина при недиагностированном гипотиреозе.

В остальных статьях описываются случаи миопатий, скорее являющиеся гипотиреоидными [11, 17, 18, 19, 20]. Данные статьи сходны по своему содержанию, поэтому приведем одну из них. По описанию Y.T. Hung, V.T. Yeung [17], у женщины 50 лет с диагнозом “артериальная гипертензия” была выявлена дислипидемия, гиперхолестеринемия (общий холестерин (ХС) 8,8 ммоль/л). Проведено лечение симвастатином в дозе 20 мг. Через 3 мес лечения – жалобы, связанные с миозитом. Выявлено повышение КФК (3180 U/L). После отмены статинов через 2 нед уровень КФК снизился до 1785 U/L, но еще через 2 нед снова повысился до 3502 U/L и в течение нескольких недель оставался >2000 U/L. В это же время появились симптомы гипотиреоза, такие как сухость кожных покровов, выпадение латеральной $1/3$ бровей. При дообследовании ТТГ более 100 мЕд/л (норма 2–4 мЕд/л), св. T_4 менее 2 пмоль/л (норма 10–36 пмоль/л). Установлен диагноз гипотиреоза. Назначена заместительная терапия левотироксином, что привело к нормализации уровней КФК (97 U/L) и снижению ХС в крови до 5,6 ммоль/л. Авторы данной статьи указывают, что выявленная дислипидемия и гиперхолестеринемия являлась вторичной, а именно вызванной манифестным гипотиреозом, соответственно изначально неправильно диагностированной и неадекватно леченной. Подчеркивается необходимость более тщательного сбора анамнеза на наличие сопутствующих патологий, которые могут сопровождаться вторичной дислипидемией, физического осмотра на наличие метаболических расстройств и алкоголизма, определения биохимических данных, таких как уровни КФК и печеночных ферментов. Авторами также рекомендуется проводить проверку ТТГ и T_4 для исключения гипотиреоза при наличии гиперхолестеринемии.

Приведенные данные свидетельствуют о существовании проблемы назначения статинов при недиагностированном или нелеченом гипотиреозе. Однако малое число наблюдений не позволяет определить значимость данной проблемы в клинической практике, что возможно только с учетом популяци-

онных исследований, чему будет посвящен следующий раздел данной работы.

Клинические исследования по применению статинов у пациентов с гипотиреозом

В доступных источниках нами было идентифицировано два клинических исследования, имеющих отношение к исследуемой проблеме. Краткая информация о исследованиях и их результатах представлена в таблице.

В исследовании E. Bruckert и соавт. (2005) [15, 21] целью являлась оценка риска СИМ при приеме больших доз статинов. В это исследование были включены 7924 пациента. Данные о наличии симптомов миопатии, лекарственной терапии и демографических характеристиках были получены на основании опросников. Результаты выглядели следующим образом: 832 пациента (10,5%) имели мышечные симптомы, 315 (4%) – затруднение каждодневной активности, 31 (0,4%) – ограничены постелью, без возможности работать. Медиана времени приема статинов до развития симптомов составила 1 мес. В данной когорте пациентов нелеченый гипотиреоз увеличивал возможность развития СИМ в 1,7 раза.

В работе D. Craig [22] проанализирована распространенность гипотиреоза у пациентов с выявленной непереносимостью статинов по данным регистра пациентов. При анализе были учтены данные 2686 пациентов с непереносимостью хотя бы 1 препарата группы статинов, 8103 пациентов без непереносимости. В результате было выявлено, что 30,2% пациентов с непереносимостью статинов и 21,5% пациентов, переносящих статины, имели гипотиреоз. Соот-

ветственно наличие гипотиреоза приводило к увеличению риска непереносимости статинов в 1,58 раза, увеличивая частоту побочных действий, в том числе и миопатий, и сокращая возможность их использования.

К вопросу о возможном влиянии статинов на метаболизм тиреоидных гормонов

Как уже отмечалось выше, имеются патофизиологические механизмы, позволяющие предположить возможное негативное влияние статинов на развитие гипотиреоза. Одним из метаболитов мевалоновой кислоты является изопентинилпирофосфат, который необходим для образования транспортной РНК селеноцистеина – компонента селенопротеинов [8]. К селенопротеинам относятся в том числе дейодиназы, которые, с одной стороны, обеспечивают конверсию T_4 в T_3 , а с другой стороны, инактивацию обоих активных гормонов. Дефицит дейодиназы типа 2 со снижением конверсии мог бы потенциально приводить к более ранней манифестации гипотиреоза при условии снижения функции щитовидной железы либо, при заместительной терапии, к снижению ее эффективности. Дефицит дейодиназы типа 3, напротив, создает предпосылки для увеличения срока жизни тиреоидных гормонов и замедления прогрессирования гипотиреоза, а при заместительной терапии мог бы приводить к повышению эффекта принимаемых гормонов.

Вопрос о возможных эффектах у пациентов может быть решен лишь на основании клинических исследований. Нам не удалось обнаружить данных, свидетельствующих об увеличении частоты гипоти-

Клинические исследования, оценивающие безопасность назначения статинов при гипотиреозе (в том числе в качестве подгруппы основного исследования)

Название исследования/ автор	Число пациентов, обследованная группа	Дизайн исследования	Частота побочных эффектов	Основные выводы
PRIMO [15, 21]	7924 пациента, получавших высокие дозы статинов	Поперечное наблюдательное исследование	Миопатия у 10,5% пациентов, наличие гипотиреоза повышает риск СИМ в 1,7 раза	Наличие недиагностированного гипотиреоза увеличивает относительный риск миопатии в 1,7 раза
Robinson C.D. et al. [22]	10 789 пациентов, получавших статины	Ретроспективный анализ базы данных. Сравнение групп с/без побочных эффектов от статинов по частоте выявленного гипотиреоза в течение 5 лет	30,2% пациентов с непереносимостью статинов и 21,5% пациентов, переносящих статины, имели гипотиреоз. Отношение шансов 1,58	При наличии гипотиреоза риск развития побочных эффектов при приеме статинов возрастает в 1,58 раза

реоза у пациентов, принимающих статины, — такие публикации не были найдены. В одном небольшом исследовании был оценен эффект трехмесячного приема статинов на уровни ТТГ и T_4 у пациентов с гипотиреозом, уже находившихся на заместительной терапии [23]. В исследовании участвовал 41 пациент, получавший ранее левотироксин в дозе 50–150 мкг/сут. Образцы крови взяты до и после 3 мес лечения симвастатином в дозе 20 мг/сут. Уровень ТТГ до и после терапии симвастатином значимо не различался ($3,50 \pm 2,44$ мЕд/л и $3,62 \pm 2,98$ мЕд/л, $p = 0,77$), так же как и уровень T_4 ($31,5 \pm 22$ нмоль/л и $32,6 \pm 26,82$ нмоль/л, $p = 0,76$). Таким образом, прием статинов не оказывал существенного влияния на эффективность заместительной терапии у пациентов с уже выявленным гипотиреозом. Исходя из полученных данных, можно считать, что прием статинов не оказывает значимого воздействия на функцию щитовидной железы или эффективность проводимой заместительной терапии гипотиреоза.

Проблема гипотиреоза при лечении статинами в клинических рекомендациях, обзорах и инструкциях

Вопросы лечения дислипидемии подробно рассматриваются клиническими рекомендациями, выпущенными различными профессиональными ассоциациями. На основе принципов доказательной медицины, данных клинических исследований эти рекомендации определяют принципы применения статинов с учетом системы здравоохранения, медицинской практики соответствующих стран. Необходимо отметить, что эти документы не являются обязательными к исполнению инструкциями, а лишь определяют наилучшие правила лечения для основной массы пациентов, оставляя выбор тактики в каждом конкретном случае лечащему врачу. С практической точки зрения обязательными для исполнения являются инструкции к лекарственным препаратам, определяющие показания, противопоказания и меры предосторожности при их применении. Также вопросы применения статинов рассматриваются в многочисленных литературных обзорах, обобщающих экспертные мнения, теоретические и клинические данные. С точки зрения настоящей статьи представляет интерес освещение проблемы приема статинов и гипотиреоза в этих источниках. Нами были проанализированы следующие клинические рекомендации:

- Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий (ESC/EAS) 2011 г. [24];
- 3-й доклад по национальной образовательной программе обнаружения оценки и лечения высокого

уровня ХС крови у взрослых 2002 г., выпущенный Американским институтом сердца, легких и крови (NCEP АТРИИ) [25];

- Руководство по ведению дислипидемии и лечению атеросклероза Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ) 2012 г. [26];
- Рекомендации по использованию и безопасности статинов Американского кардиологического колледжа, Американской ассоциации сердца и Национального института сердца, легких и крови (ACC/АНА/NHLBI) 2002 г. [27];
- Рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения липидного обмена 2012 г. Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского кардиологического общества (РКО), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) [28].

Также были проанализированы литературные обзоры, посвященные безопасности применения статинов [29, 30]. Кроме того, с точки зрения упоминания гипотиреоза рассмотрены инструкции к препаратам симвастин, аторис, аторвастатин, зокор, розувастатин — источником послужил Регистр лекарственных средств России [31].

Рекомендации ACC/АНА 2013 г., ААСЕ 2012 г., NCEP АТРИИ 2002 г. упоминают гипотиреоз только как возможную причину вторичных дислипидемий, при этом руководство NCEP АТРИИ рекомендует определение ТТГ у всех пациентов с впервые выявленным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности более 4,1 ммоль/л (160 мг/дл). Руководство ACC/АНА также рекомендует определять ТТГ у пациентов, получающих статины, при развитии у них симптомов миопатии. Также рекомендация присутствует в рекомендациях по применению и безопасности статинов ACC/АНА/NHLBI 2002 г., в обзоре L.S. Rallidis и соавт. [32]. Необходимо отметить, что во всех этих источниках повышение риска миопатии при приеме статинов на фоне гипотиреоза даже не упоминается.

Указание на большой риск миопатии при назначении статинов на фоне гипотиреоза встречается в руководстве ESC/EAS 2011 г., российском руководстве по лечению дислипидемии 2012 г. [28], публикациях Ж.Д. Кобалавы и соавт. [30], Е.А. Ушкаловой [29]. Однако во всех случаях гипотиреоз упоминается лишь как один из факторов риска наряду с возрастом, женским полом, приемом алкоголя, заболеваниями печени и почек и другими состояниями, которые в повседневной клинической практике не являются причиной для отказа в назначении статинов.

Что же касается информации от производителей лекарственных средств, включаемой в инструкции

к лекарственным препаратам, то отношение к гипотиреозу также варьирует. В инструкциях по применению препарата симвастатин указывается на повышение риска развития миопатии при неконтролируемом гипотиреозе, аториса, аторвастатина – про гипотиреоз не упоминается. Что касается инструкций по применению зокора и розувастатина, то здесь гипотиреоз считается фактором, увеличивающим риск возникновения мышечных симптомов, наравне с возрастом, малой массой тела, почечной, печеночной дисфункцией, СД, алкоголем, рекомендуется принимать статины при наличии гипотиреоза с осторожностью. Ни в одной инструкции, так же как и ни в одних клинических рекомендациях, гипотиреоз не является противопоказанием к применению статинов.

Обсуждение

В клинической практике возможно четыре варианта, когда возникает проблема назначения статинов пациенту с гипотиреозом.

1. Пациент с недиагностированным гипотиреозом и дислипидемией (вторичной или смешанной), которому назначаются статины. В этом случае, как демонстрируют приведенные выше результаты клинических исследований, у пациента будет несколько повышен риск непереносимости статинов, развития миопатии. Во избежание этого сценария клинические руководства рекомендуют оценивать уровень ТТГ пациентам с дислипидемией. В данном случае можно обсуждать выраженность дислипидемии, при которой необходимо проводить тестирование, но с точки зрения безопасности можно считать разумным проводить тестирование во всех случаях, когда дислипидемия является показанием для назначения статинов.

2. Пациент с диагностированным гипотиреозом, получающий адекватную заместительную терапию левотироксином и имеющий дислипидемию. В данном случае нет оснований считать назначение статинов более опасным, чем такому же пациенту без гипотиреоза. Как мы показали выше, в настоящее время нет данных за существенное влияние статинов на эффективность заместительной терапии гипотиреоза, а компенсированный гипотиреоз не должен существенно повышать риск миопатии. Более того, даже если какой-то остаточный эффект и проявлялся бы (теоретически это возможно за счет неполного соответствия заместительной терапии физиологической продукции тиреоидных гормонов), то небольшое повышение риска многократно перекрывается потенциальной пользой статинов в профилактике сердечно-сосудистых событий.

3. Пациент с диагностированным гипотиреозом и дислипидемией, которому заместительная терапия

была назначена недавно (или планируется) и у которого целевой уровень ТТГ не достигнут. В этом сценарии нет доказательной базы для принятия решения, но с точки зрения теории и здравого смысла для большинства пациентов можно считать разумным отложить назначение статинов до достижения компенсации гипотиреоза – на несколько месяцев. За это время, возможно, произойдет нормализация уровня ХС и назначение статинов не потребуются, не будет повышенного риска развития миопатии, а неблагоприятный эффект отсутствия статинов представляется незначительным (хотя, безусловно, здесь возможна и другая точка зрения). Особо стоит вопрос о назначении статинов у этих пациентов в случае развития острого коронарного синдрома (ОКС). При этом перед врачом встает дилемма: назначение статинов будет связано с повышением риска миопатии, а отказ от них – с повышенным риском неблагоприятных исходов ОКС. При выборе тактики необходимо учитывать, что риск миопатии повышается в 1,5–2 раза (как показано обсужденными выше исследованиями), а частота представляющего опасность для здоровья и жизни рабдомиолиза крайне невелика. Выше уже приводились оценки вероятности этого события. Даже если взять верхний указанный предел в 0,02% с коэффициентом 2, то все равно вероятность рабдомиолиза в 0,04% можно оценивать как низкую, один случай рабдомиолиза будет приходиться на 2500 таких пациентов ($NNH = 2500$). В этой ситуации применение статинов представляется оправданным – с дополнительным контролем возможного развития осложнений.

4. Пациент с диагностированным гипотиреозом, которому назначение левотироксина не планируется (т.е. субклиническим). Части таких пациентов, видимо, целесообразно назначение заместительной терапии с учетом дополнительных факторов – наличия симптомов (причем и сама дислипидемия может рассматриваться как дополнительный фактор в пользу назначения тироксина), возраста, возможности беременности. Если же левотироксин назначен не будет, то применение статинов у такого пациента поможет снизить высокий риск прогрессирования атеросклероза, однако при назначении их необходимо учитывать повышенный риск миопатии, т.е. начинать лечение с меньших доз, более тщательно контролировать самочувствие пациента (в связи с чем необходимо его дополнительное обучение), лабораторные параметры. В этом случае возможная польза от назначения статинов также перевешивает риск, гипотиреоз не является противопоказанием.

Таким образом, предлагаемая тактика назначения статинов при гипотиреозе отображена на рис. 2.



Рис. 2. Тактика назначения статинов у больных с гипотиреозом, требующих и не требующих заместительной терапии.

Выводы

Гипотиреоз любой степени выраженности не является формальным противопоказанием для назначения статинов.

При компенсированном гипотиреозе статины могут назначаться так же, как и у пациентов без гипотиреоза.

При субклиническом гипотиреозе без заместительной терапии статины должны назначаться по тем же показаниям, но с учетом несколько большего риска развития миопатии – в меньших дозах и с тщательным клинико-лабораторным контролем. То же самое относится и к пациентам с ОКС с некомпенсированным гипотиреозом.

У пациентов с впервые выявленной дислипидемией перед назначением статинов может быть рекомендовано оценить уровень ТТГ для исключения гипотиреоза и вторичной дислипидемии.

При развитии миалгии, других проявлений миопатии у пациента, получающего статины, необходимо оценить уровень ТТГ для исключения гипотиреоза (наряду с отменой статинов, другими лабораторными обследованиями).

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации. При написании работы не использовалось финансирование в виде грантов или со стороны каких-либо производителей медицинских препаратов и изделий.

Список литературы

1. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977;7(6):481-493. doi: 10.1111/j.1365-2265.1977.tb01340.x
2. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Руководство для врачей. – М.; 2002. [Fadeev VV, Mel'nichenko GA. Gipotireoz. Rukovodstvo dlya vrachei. M.; 2002. (In Russ.)]
3. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of Internal Medicine*. 2000; 160(4):526. doi: 10.1001/archinte.160.4.526
4. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam study. *Annals of Internal Medicine*. 2000;132(4):270. doi: 10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004.
5. Беловол А.Н., Князькова И.И. Клиническая фармакология статинов и их роль в профилактике и лечении атеросклеротических заболеваний. // Провизор. – 2008. – №3. [Belovol AN, Knyaz'kova II. Klinicheskaya farmakologiya statinov i ikh rol' v profilaktike i lechenii ateroskleroticheskikh zabolevanii. Provizor. 2008;3. (In Russ.)]
6. Sawin CT. The aging thyroid. *Archives of Internal Medicine*. 1985;145(8):1386. doi: 10.1001/archinte.1985.00360080056006
7. Петунина Н.А. Синдром гипотиреоза. // РМЖ. 2005. – Т. 230 – №6 – С.295-301. [Petunina NA. Sindrom gipotireoza. RMZh. 2005;230(6):295-301. (In Russ.)]
8. Затеищиков Д.А. Проблемы безопасности статинов. // Фарматека. – 2005. – №8 – С.75–78. [Zateishchikov DA. Problemy bezopasnosti statinov. Farmateka. 2005;8:75–78. (In Russ.)]
9. Муравьева Г.В., Девликамова Ф.И. Нервно-мышечные осложнения при заболеваниях щитовидной железы. // Практическая медицина. – 2013. – №1 – С.38-41. [Murav'eva GV, Devlikamova FI. Nervno-myshechnye oslozhneniya pri zabolevaniyakh

- shchitovidnoi zhelezy. *Prakticheskaya meditsina*. 2013;1:38-41. (In Russ.)]
10. Драпкина О.М., Чернова Е.М., Корнеева О.Н. Статины и миопатия: молекулярные механизмы. // РФК. – 2012. – Т.8. – №3 – С.469-73. [Drapkina OM, Chernova EM, Korneeva ON. Statiny i miopatiya: molekulyarnye mekhanizmy. RFK. 2012;8(3): 469-73. (In Russ.)]
 11. Bar SL, Holmes DT, Frohlich J. Asymptomatic hypothyroidism and statin-induced myopathy. *Can Fam Physician*. 2007;53:428-431
 12. Рудык Ю.С. Безопасность статинотерапии: существует ли проблема? // Здоровье Украины. – 2010. – №5 – С.34-36. [Rudyk YuS. Bezopasnost' statinoterapii: sushchestvuet li problema? Zdorov'e Ukrainy. 2010;5:34-36. (In Russ.)]
 13. Кузнецов В.В., Юрченко Ф.В. Статины в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. // Международный неврологический журнал. – 2007. – Т. 16. – №6. [Kuznetsov VV, Yurchenko FV. Statiny v profilaktike i lechenii serdechno-sosudistykh zabolevaniy. Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal. 2007;16(6). (In Russ.)]
 14. Миронов Л.Л. Рабдомиолиз. // Медицина неотложных состояний. – 2006. – Т.7. – №6 – С. 7-14. [Mironov LL. Rabdomioliz. Meditsina neotlozhnykh sostoyanii. 2006;7(6):7-14. (In Russ.)]
 15. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, et al. Intolerance to statins: Mechanisms and management. *Diabetes Care*. 2013;36(Supplement_2):S325-S330. doi: 10.2337/dcS13-2038
 16. Qari FA. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to the use of simvastatin in undiagnosed hypothyroidism. *Indian Journal of Nephrology*. 2008;18(1):28. doi: 10.4103/0971-4065.41287
 17. Hung YT, Yeung VT. Hypothyroidism presenting as hypercholesterolaemia and simvastatin-induced myositis. *HongKong Med J*. 2000;6(4):423-4.
 18. Ram R, Swarnalatha G, Ramesh V, et al. Rhabdomyolysis induced acute renal failure secondary to statins. *Indian Journal of Nephrology*. 2013;23(3):211. doi: 10.4103/0971-4065.111853.
 19. Yeter E, Keles T, Durmaz T, et al. Rhabdomyolysis due to the additive effect of statin therapy and hypothyroidism: A case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2007;1(1):130. doi: 10.1186/1752-1947-1-130.
 20. Ahn P, Min H-J, Park S-H, et al. Rhabdomyolysis and acute kidney injury associated with hypothyroidism and statin therapy. *Endocrinology and Metabolism*. 2013;28(4):331. doi:10.3803/EnM.2013.28.4.331
 21. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the Primo study. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2006;19(6):403-414. doi: 10.1007/s10557-005-5686-z
 22. Robinson C.D., Bair T.L., Horne B.D., McCubrey O.R., Lappe D.L., Joseph B. Muhlestein J.B., Anderson J.L. Hypothyroidism as a risk factor for statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2014;8(4):401-7. doi:10.1016/j.jacl.2014.05.005
 23. Abbasnazar M, Nakhjavani M, Gogani S. The effects of simvastatin on the serum concentrations of thyroid stimulating hormone and free thyroxine in hypothyroid patients treated with levothyroxine. *Iran J Med Sci*. 2011;36(2):80-3.
 24. Reiner Z et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemia. *EurHeart J*. 2011 Jul;32(14):1769-818. doi:10.1093/eurheartj/ehr158
 25. Grundy SM, Becker D, Clark LT, et al. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-422.
 26. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. American association of clinical endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocrine Practice*. 2012;18(s1):1-78. doi: 10.4158/ep.18.s1.1.
 27. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation*. 2002;106(8):1024-1028. doi: 10.1161/01.cir.0000032466.44170.4.
 28. Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. // РКЖ. – 2012. – №4 (приложение 1). [Aronov DM, Arabidze GG, Akhmedzhanov NM, et al. Diagnostika i korrektsiya narushe-nii lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii. RKZh. 2012;4 suppl.1. (In Russ.)]
 29. Ушкалова Е.А. Миопатии и рабдомиолиз при применении гиполипидемических препаратов. // Фарматека. – 2002. – Т.7. – №8 – С.74-80. [Ushkalova EA. Miopatii i rabdomioliz pri primenenii gipo-kholesterinemicheskikh preparatov. Farmateka. 2002;7(8):74-80. (In Russ.)]
 30. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Шаварова Е.К. Безопасность статинов: реальное и надуманное. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т.6. – №2 – С.105-12. [Kobalava ZhD, Villeval'de SV, Shavarova EK. Bezopasnost' statinov: real'noe i nadumannoe. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2007;6(2):105-12. (In Russ.)]
 31. Вышковский Г.Л., Крылов Ю.Ф., Лобанова Е.Г., и др. РЛС. Энциклопедия лекарств. – М.; 2011. [Vyshkovskii GL, Krylov YuF, Lobanova EG, et al. RLS. Entsiklopediya lekarstv. M.; 2011. (In Russ.)]
 32. Rallidis LS, Fountoulaki K, Anastasiou-Nana M. Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy. *International Journal of Cardiology*. 2012;159(3):169-176. doi:10.1016/j.ijcard.2011.07.048

Петров Александр Владимирович – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия. **Луговая Лия Александровна** – клинический ординатор кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия. **Стронгин Леонид Григорьевич** – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней, ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия. **Некрасова Татьяна Анатольевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия.

Для корреспонденции: Петров Александр Владимирович – a-v-petrov@yandex.ru