

Безопасность статинов в клинике внутренних болезней

И.С. Манякин, Е.А. Басова, Н.В. Ступров, Г.Н. Кобыляну

Кафедра общей врачебной практики РУДН
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

На сегодняшний день статины широко используются у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, поэтому практическим врачам важно помнить о возможных осложнениях при их использовании. В статье приводится информация об осложнениях, вызываемых статинами, со стороны печени, мышечной ткани, почек, глаз, периферической нервной системы; уделяется внимание механизмам развития побочных реакций. В целом, статины при правильном использовании являются безопасными и хорошо переносятся больными.

Ключевые слова: лекарственная безопасность, статины, постмаркетинговая оценка

Сердечно-сосудистая патология – это ведущая причина заболеваемости, потери трудоспособности и смертности на сегодняшний день. Благоприятное влияние статинов на клиническую симптоматику и прогноз больных ишемической болезнью сердца (ИБС) способствовали их быстрому вхождению в повседневную кардиологическую практику. Ввиду того что лечение этими препаратами назначается на неопределённо долгий срок, безопасности применения статинов следует уделять повышенное внимание.

Воздействие на печень

Поражение печени статинами обычно протекает в виде трансаминита, который выражается в бессимптомном подъёме уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), в три раза превышающем норму, при этом в ткани печени наблюдаются минимальные морфологические изменения (лимфоцитарная инфильтрация, незначительное повышение эхогенности) [2]. С увеличением дозы частота трансаминита пропорционально возрастает, т. е. это осложнение является дозозависимым [3].

Морфологически при использовании аторвастатина чаще выявляют признаки холестатического поражения печени, тогда как при приёме симвастатина обычно наблюдается гепатоцеллюлярное повреждение [4]. Дифференцировать тип поражения ткани печени можно с помощью соотношения уровней АЛТ и щелочной фосфатазы (ЩФ): при гепатоцеллюлярном повреждении оно выше 5, при холестатическом – ниже 2, при смешанном – находится в пределах от 2 до 5.

В основе возникновения трансаминита лежат следующие процессы [5]:

- снижение уровня липидов в мембранах гепатоцитов, которое ведёт к повышению их проницаемости;

мости и цитолизу;

- активный метаболизм статинов, который проходит при участии цитохрома Р450 и ведёт к окислительному стрессу и повышенному распаду клеточных лизосом;
- повышение экскреции холестерина через желчь нарушает работу белковых транспортеров желчных кислот, что сопровождается нарушением функции печени;
- повышение уровня Т-лимфоцитов и нейтрофилов, ФНО в ответ на избыток метаболитов статинов в гепатоцитах (может вызвать иммунное поражение клеток).

В постмаркетинговых исследованиях установлено, что при приёме флувастатина в терапевтических дозах 40–80 мг трансаминит развивается чаще, чем при приёме других статинов (относительный риск 3,08) [1]. Этот подъём обычно кратковременный и проходит спонтанно даже при продолжающейся терапии статинами без снижения дозы. На фоне правастатина трансаминит наблюдается реже (относительный риск 1,06) [1]. Низкая гепатотоксичность правастатина связана с его гидрофильностью и метаболизмом без участия цитохрома Р450.

Миопатия

Миопатия – это довольно часто встречающийся побочный эффект, симптомы которого появляются, по усредненным данным, к 14-й неделе постоянного приёма статинов. При повторном применении статинов миопатия может развиться уже на второй неделе. Важнейшим биохимическим маркером статиновой миопатии является повышенный уровень креатинфосфокиназы (КФК) [6].

Предполагают, что на фоне статинов активируются протеинкиназы, что стимулирует апоптоз и, таким

Таблица 1. Некоторые особенности статиновой миопатии

Критерий	Статиновая миопатия	Альтернативный диагноз
Анамнез	Боль или слабость в проксимальных симметричных группах мышц Симптомы становятся более выраженным при нагрузке Симптомы исчезают в течение двух недель после отмены статинов Симптомы появляются в течение двух недель после возобновления приема статинов	Боль или слабость в дистальных асимметричных группах мышц Симптомы наблюдаются вне зависимости от физической нагрузки Симптомы наблюдаются более двух недель после отмены статинов Симптомы не появляются при повторном назначении статинов
Данные физикального обследования	Диффузная слабость в проксимальных мышцах Лёгкая гипорефлексия Нормальная болевая, вибрационная и проприоцептивная чувствительность	Фокальная асимметричная мышечная слабость Гиперрефлексия Нарушение болевой, вибрационной и проприоцептивной чувствительности

образом, разрушение мышечной ткани. Также статины нарушают синтез убихинона (коэнзима Q10), который отвечает за митохондриальное усвоение кислорода (аэробное дыхание). В результате накапливаются продукты анаэробного гликолиза, и развивается болевой синдром в мышцах.

Выделяют следующие факторы риска статиновой миопатии:

- возраст старше 70 лет;
- астеническое телосложение;
- болезни с выраженным застоем кровотока;
- трансплантацию органов в анамнезе;
- послеоперационный период;
- прием статинов в комбинации с фибраратами, никотиновой кислотой, циклоспорином, итраконазолом, кетоконазолом, макролидами (эритромицин, кларитромицин), ингибиторами протеаз (саквинавир, индинавир), верапамилом, амиодароном;
- частое употребление в больших количествах грейпфрутового сока (более 1 л/сут);
- злоупотребление алкоголем [7].

Клинически различают следующие степени тяжести статиновой миопатии:

- бессимптомное повышение уровня КФК;
- миалгии – боли в мышцах или мышечная слабость без повышения уровня КФК;
- миозиты – боли в мышцах с повышением уровня КФК;
- рабдомиолиз – процесс разрушения мышечной ткани с выраженным клиническими симптомами, значительным повышением в крови уровней КФК (в 10 раз и более), креатинина, миоглобинурией и окрашиванием мочи в коричневый цвет.

Показателен пример с высокой частотой развития рабдомиолиза на фоне церивастатина (Липобай) после появления на рынке, хотя безопасность препарата по данным регистрационных исследований вполне удовлетворила контрольные органы западных стран, и это средство было зарегистрировано. Вскоре после регистрации церивастатин был снят с производства

в связи с высокой частотой развития рабдомиолиза на фоне использования препарата. При анализе смертельных случаев было установлено, что назначенная доза препарата часто была выше рекомендуемой, а также во многих случаях церивастатин комбинировался с фибраратами, что повышало риск рабдомиолиза [8]. Данный пример чётко показывает, что факт регистрации препарата совершенно не гарантирует его безопасность. При появлении новых средств нужно пристально мониторировать их переносимость с помощью специальных постмаркетинговых методов.

Согласно данным постмаркетинговых исследований, частота развития миопатий при использовании розувастатина составляет 0,1–0,4 % [9], т. е. является довольно высокой. В связи с этим в некоторых странах рекомендуется не использовать препарат в максимальных терапевтических дозах. Регуляторные органы Великобритании (MHRA и CSM) предложили титровать дозу с 10 мг/сут с переходом через месяц при необходимости на 20 мг/сут. Розувастатин в дозе 40 мг/сут было рекомендовано использовать лишь в исключительных случаях.

Некоторые этапы диагностики статиновой миопатии представлены в табл. 1 [10]. После постановки диагноза статины отменяются на 6 недель и более. Некоторые авторы рекомендуют при коррекции статиновой миопатии использовать убихинон (коэнзим Q10). В дальнейшем следует еще раз пересмотреть вопрос о возможности использования статинов. Повторное их использование в более низкой дозе возможно только у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. При этом рекомендуется использовать другой статин и пристально контролировать клинические и биохимические признаки миопатии. У остальных пациентов следует усилить диету и использовать другие гиполипидемические средства без миотоксичности.

Поражение почек

Поражение почек у пациентов, принимающих статины, совпадает с общей популяцией. При блокаде статинами ГМК-КоА-редуктазы перестаёт синтези-

Таблица 2. Риск возникновения различных побочных эффектов при приёме статинов		
Исследуемые эффекты	Относительный риск развития	
	Женщины	Мужчины
Не принимающие статины	1,00	1,00
<i>Выраженная миопатия</i>		
Симвастатин	3,03	6,14
Аторвастатин	2,90	6,68
Флувастатин	Недостаточно данных	4,79
Правастатин	2,64	4,84
Розувастатин	5,41	4,21
<i>ОПН</i>		
Симвастатин	1,50	1,61
Аторвастатин	1,57	1,63
Флувастатин	2,19	1,16
Правастатин	2,07	1,71
Розувастатин	1,03	1,74
<i>Катаракта</i>		
Симвастатин	1,30	1,31
Аторвастатин	1,30	1,32
Флувастатин	1,26	1,16
Правастатин	1,40	1,31
Розувастатин	1,25	1,56
<i>Выраженное нарушение функции печени</i>		
Симвастатин	1,52	1,54
Аторвастатин	1,53	1,56
Флувастатин	2,53	1,97
Правастатин	1,50	1,21
Розувастатин	1,31	1,46

роваться холестерин, который необходим для построения клеточных мембран почечного эпителия, что может привести к снижению реабсорбции альбуминов и повышению их экскреции с мочой (статиновая тубулопатия). Впервые этот процесс был изучен при использовании розувастатина в дозе 80 мг, а затем выявлен и у других статинов. При снижении дозы статина побочный эффект проходит [11].

Если приём статинов провоцирует рабдомиолиз, то это сопровождается развитием острой почечной недостаточности (ОПН), связанной с миоглобинурией.

Периферическая нейропатия

При использовании статинов возможно развитие периферической нейропатии. Клиническое состояние проявляется симптомами разной степени тяже-

сти, от парестезий и вплоть до потери чувствительности, мышечной слабости и атрофий. Согласно эпидемиологическим данным, частота статиновой нейропатии составляет 1 на 14 тыс. пациентов в год [12]. После отмены статинов симптомы нейропатии обычно регрессируют.

Катаракта

Статины могут способствовать развитию и прогрессированию катаракты (относительный риск 1,3) [1]. Появление её признаков наиболее вероятно в первый год лечения. Развитие статиновой катаракты связывают с изменениями в структуре хрусталика.

Сами статины создают низкие концентрации в хрусталике, однако при совместном использовании с препаратами – ингибиторами цитохрома Р450 (эритромицином, итраконазолом, кетоконазолом) их проникновение в хрусталик увеличивается. После отмены статинов катаракта может частично подвергнуться регрессии.

В таблице 2 представлены данные по рискам развития осложнений на фоне лечения статинами, полученные в крупном когортном исследовании с участием 2 004 692 пациентов 30–84 лет (Великобритания) [1].

Safety of Statins in Internal Medicine Practice

I.S. Manyakin, E.A. Basova, N.V. Sturov, G.N. Kobylyanu

Department of general practice, PFUR, Moscow
Miklukho-Maklaya st. 6, Moscow, 117198

Statins intake in the patients of high cardiovascular risk is rather common. So it's very important for practitioners to take in account to which adverse reactions statin use can lead. This article provides the information on the adverse effects of statins on liver, muscles, kidney, eyes, the peripheral nervous system, in particular, on the mechanisms of these effects, their frequency in clinical practice. According to the analysis of the latest data bases statins are safe and well tolerated.

Key words: drug safety, statins, postmarketing trials.

Список использованной литературы
см. на сайте <http://logospress.ru/zvrach>