

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В.И. Петров, О.Н. Смусева, Ю.В. Соловкина, А.В. Караваев

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

STATIN SAFETY ASSESSMENT IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

V.I. Petrov, O.N. Smuseva, Yu.V. Solovkina, A.V. Karavaev

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

© Коллектив авторов, 2012

Проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование для выявления случаев назначения общей креатинкиназы пациентам с ишемической болезнью сердца в стационарах и данных о переносимости гиполипидемической терапии у этой категории больных. На втором этапе исследования был проведен активный мониторинг безопасности фармакотерапии статинами, а именно показателей поражения мышечной ткани.

В трех стационарах города за год сделано 269 исследований общей креатинкиназы, но только 9 из них определялись у пациентов с ишемической болезнью сердца, получавших гиполипидемическую терапию. Однако при активном мониторинге у трети пациентов, принимающих статины, выявлялись боль/слабость в мышцах. В большинстве случаев симптомы поражения мышечной ткани возникли в течение первого года терапии статинами. Из них повышение общей активности креатинкиназы определялось у трех пациентов. Однако наличие нормальных значений этого показателя у пациентов с наличием болевого синдрома не позволяет полностью исключить статин-индуцированную миалгию.

Ключевые слова: мониторинг неблагоприятных побочных реакций, статины, креатинкиназа, статин-индуцированная миопатия.

Retrospective pharmacoepidemiologic study was carried out to define a number of creatine kinase analysis administration and to obtain data of statin tolerance in patients with ischemic heart disease. At the next stage active statin safety monitoring was carried out to reveal muscle damage markers.

Results of study. During a year in three hospitals 269 creatine kinase tests were made, but just 9 of them were administered to patients with ischemic heart disease. Active statin safety monitoring showed a third of patients receiving statins has muscle pain/weakness. In most of cases those symptoms occurred during the first year of lipid-lowering therapy. Increased creatine kinase levels were in three participants. Statin-induced myalgia could not be excluded in other patients taking statin with muscle pain.

Key words: adverse drug reaction monitoring, statins, creatine kinase, statin-induced myopathy.

Введение

В соответствии с современными международными и российскими рекомендациями больным с ишемической болезнью сердца (ИБС) показана терапия статинами с целью уменьшения риска серьезных сосудистых и коронарных осложнений [2]. Несмотря на хорошую переносимость, эти препараты могут стать причиной таких серьезных нежелательных лекарственных реакций, как миопатия и рабдомиолиз [4]. Согласно результатам 21 клинических исследований с участием 180 000 пациентов, получавших статины, миопатия была отмечена у 5 пациентов на 100 000 человеко-лет и рабдомио-

лиза у 1,6 пациентов на 100 000 человеко-лет [8]. Однако в данных исследованиях диагноз «миопатия» был выставлен при условии сочетания мышечной боли и повышении уровня креатинкиназы (КК) в 10 и более раз. Наиболее же распространенными симптомами поражения мышечной ткани являются мышечная слабость, миалгия и/или судороги без повышения КК [8, 9]. Эти симптомы чаще всего мало беспокоят пациентов и не акцентируются врачами, но иногда клинические проявления поражения мышечной ткани сильно выражены и требуют отмены терапии статинами [6]. В клинических исследованиях слабость, миалгия и/или

судороги без повышения уровня КК были зарегистрированы в 1,5–3 раза чаще у пациентов, принимающих статины, чем у больных получающих плацебо в эквивалентных дозах [7]. По данным литературы, частота нежелательных лекарственных реакций с учетом минимальных мышечных симптомов достигает 7–25% [4, 9]. По исследованиям других авторов, частота статин-индуцированной миопатии встречается в 5–7% [5]. В реальной клинической практике частота возникновения симптомов поражения мышечной ткани колеблется от 0,3 до 33% [6]. В первичной медицинской документации в стационарах региона нет описания случаев возникновения НЛР статинов [3]. Тем не менее, в инструкциях по применению данных лекарственных средств указывается необходимость выявления симптомов миопатии и периодического определения уровня КК [1]. Широкое применение этих препаратов в настоящее время, а также наличие тенденции к увеличению интенсивности режимов терапии приводит к необходимости оценки безопасности проводимой гиполипидемической терапии [10].

Цель исследования: выявление частоты возникновения симптомов поражения мышечной ткани у пациентов с ИБС, принимающих статины.

Материалы и методы

На первом этапе исследования нами были изучены журналы биохимических лабораторий трех стационаров Волгограда за 2011 г., для выявления всех случаев назначения общей КК пациентам с ИБС, а также изучались истории болезни таких пациентов с повышенным уровнем КК. На втором этапе был проведен активный мониторинг безопасности фармакотерапии статинами. Для определения частоты мышечных симптомов мы опросили пациентов двух кардиологических отделений стационаров Волгограда, принимающих статины, а также исследовали общую активность КК сыворотки крови у этих пациентов. Оценка боли в мышцах/мышечной слабости проводилась с помощью валидизированных «Короткого опросника оценки боли», «Короткого опросника оценки слабости». В исследование были включены пациенты старше 18 лет с диагнозом «Ишемическая болезнь сердца», принимающие статины. Обязательным критерием включения было подписание информированного согласия. Критерии исключения: наследственные, воспалительные и метаболические миопатии, эпилепсия, миастения, недавно

перенесенные травмы скелетных мышц, хирургические вмешательства.

Результаты и их обсуждение

В биохимической лаборатории стационара 1 исследование общей КК в 2011 г. не проводилось. В двух других стационарах за год было сделано 269 исследований данного показателя. У 43% пациентов в стационаре 2 был выявлен повышенный уровень КК, в стационаре 3 этот показатель был больше нормы лишь у 22% пациентов.

В ходе исследования было выявлено 9 пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которым назначены статины и проводилось исследование общей КК. Из них с диагнозом «ИБС: стенокардия напряжения» было 3 пациента (33,33%), «ИБС: нестабильная стенокардия» 3 пациента (33,33%), «ИБС: кардиосклероз» 2 пациента (22,22%), «ИБС: инфаркт миокарда без зубца Q» – 1 пациент (11,11%). Среди них было четверо мужчин, средний возраст которых составил 63 года, и пять женщин, средний возраст 68 лет. Восемь (88,89%) обследованных пациентов принимали аторвастатин в средней суточной дозе 33,3 мг, и только 1 пациент (11,11%) получал симвастатин в дозировке 20 мг. Из всех пациентов, принимающих статины, лишь у одного отмечалось увеличение уровня общей КК. В истории болезни указывалось, что через 26 дней приема аторвастатина в дозе 20 мг в сутки у пациента появились выраженные мышечные боли, уровень КК увеличился в 4,1 раз выше нормы. Кроме того, у этого же пациента были выявлены повышенные показатели печеночных проб: аланинаминотрансферазы – в 1,8 раз; аспаратаминотрансферазы – в 2,3 раза. Показатели мочевины и креатинина сыворотки крови были в норме. Предположительно больному был поставлен диагноз миозит неясного генеза, тем не менее, терапия статинами была отменена. Контрольных исследований КК в истории болезни не было.

При активном мониторинге безопасности фармакотерапии статинами в исследование было включено 116 пациентов. На основании данных опроса все больные были разделены на 3 группы: I – пациенты с наличием мышечных болей/слабости, возникших после начала фармакотерапии статинами; II – пациенты с наличием мышечных симптомов без четкой временной связи с приемом статинов; III – пациенты без признаков поражения мышечной ткани. В I группу были включены 22 пациента (6 муж-

чин, средний возраст $59,20 \pm 12,85$ лет; 16 женщин, средний возраст $70,93 \pm 6,64$ лет), во II – 19 больных (2 мужчин, средний возраст $53,50 \pm 4,95$ лет, и 17 женщин, средний возраст $72,92 \pm 5,99$ лет). Более многочисленной оказалась III группа – 75 человек (40 мужчин, средний возраст $66,39 \pm 12,24$ лет, и 35 женщин, средний возраст $68,0 \pm 9,92$ лет). В I группе 17 пациентов (77,27%) принимали статины до настоящей госпитализации, средняя длительность приема гиполипидемических препаратов составила 2,44 года. До поступления в стационар двое пациентов (9,09%) из этой группы получали статины в высокой дозе (40–80 мг/сут), в стационаре же доля пациентов, получавших высокие дозы статинов возросла и составила 27,27%. Важно, что у большинства пациентов в I группе (17–77,27%) мышечные симптомы возникли в течение первого года приема статинов. Во II группе средняя продолжительность приема статинов составила 1,48 года, 1 пациент получал высокие дозы статинов до госпитализации, в стационаре – 4 из 19 (21,05%). Средняя продолжительность приема статинов оказалась наименьшей в III группе (0,86 года или 10,3 месяца), наименьшей среди трех групп оказалась и доля пациентов, принимавших статины в высоких дозах (до поступления в стационар – 2 из 75 (2,67%), в стационаре – 11 (14,67%). Изменения в гиполипидемической терапии в виде изменения дозы, отмены или замены статина в прошлом имели место у 12 (54,55%) пациентов I группы, 31,58% – II группы и 30,67% III группы. В I и II группах было выявлено 3 (2,59% от общего числа участников) пациента с повышением общей активности КК – $349,03 \pm 76,61$ Ед/л (табл.).

Ретроспективное исследование случаев назначения общей КК в Волгограде показало, что в стационарах очень редко проводится определе-

ние этого показателя для контроля безопасности гиполипидемической терапии. Нами был выявлен лишь один случай поражения мышечной ткани при лечении пациентов с ИБС статинами. Повышение уровня КК в совокупности с характерной клинической картиной было расценено врачами как поражение мышечной ткани, связанное с приемом гиполипидемического препарата, и повлекло за собой его отмену. Активный мониторинг безопасности применения статинов у пациентов с ИБС позволило выявить, что более трети пациентов, принимающих препараты этой группы, имеют боли/слабость в мышцах. В группе, где пациенты отметили появление мышечных болей/слабости после начала терапии статинами, доля пациентов, принимавших высокие дозы статинов, и общая продолжительность их приема были больше, чем в двух других группах. В этой же группе большинство пациентов отметило, что мышечные симптомы возникли в течение первого года приема гиполипидемических препаратов, что соответствует данным литературы [3]. Повышение общей активности КК у 3 пациентов из 41 с мышечными симптомами может свидетельствовать о возможном развитии статин-ассоциированного миозита, однако наличие нормальных показателей общей активности КК не позволяет полностью исключить статин-индуцированную миалгию.

Заключение

Таким образом, необходимо проводить более тщательный контроль безопасности применения статинов у пациентов с ИБС. Для диагностики поражения мышц, связанного с приемом препаратов этой группы, представляется недостаточным лишь опрос пациента и исследование общей активности КК. Необходима комплексная оценка состояния больного, включая

Показатели общей КК у пациентов, принимающих статины

	I группа		II группа		III группа	
	N*	>N**	N	>N	N	>N
Всего пациентов (чел.)	22		19		75	
Определялась КК (чел.)	13		8		16	
Общая КК						
Число пациентов (чел.)	12	1	6	2	16	0
Значения КК (Ед/л)	$58,23 \pm 19,55$	305	$57,05 \pm 51,26$	$371,05 \pm 93,97$	$73,41 \pm 49,22$	0

Примечание: N* – нормальное значение общей КК ($m < 195$ Ед/л, $ж < 170$ Ед/л); N** – значение общей КК выше нормы.

анализ возможных взаимодействий лекарственных препаратов, а также поиск новых методов диагностики этой нежелательной лекарственной реакции.

Литература

1. *Государственный* реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>, свободный.

2. *Диагностика* и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). Всероссийское научное общество кардиологов. – М., 2009. – 80 с.

3. *Смусева, О.Н.* Регистрация нежелательных лекарственных реакций в первичной медицинской документации / О.Н. Смусева, О.В. Шаталова, Ю.В. Соловкина, Н.А. Воронкова // Вестник ВолГМУ. – 2011. – № 4 (40). – С. 37–39.

4. *Arora, R.* Statin-Induced Myopathy: The Two Faces of Janus / R. Arora, M. Liebo, F. Maldonado // Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. – 2006. – Vol. 11, № 2. – P. 105–112.

5. *Ballantyne, C.M.* Risk for Myopathy with Statin Therapy in High-Risk Patients /

C.M. Ballantyne, A. Corsini, M. Davidson [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 2003. – Vol. 63. – P. 553–564.

6. *Bays, H.* Statin safety: an overview and assessment of the data – 2005 / H. Bays // American Journal of Cardiology. – 2006. – Vol. 97. – P. S6–S26.

7. *Hippesley-Cox, J.* Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database / J. Hippesley-Cox J., C. Coupland // British Medical Journal. – 2010. – № 340. – P. 2197.

8. *Law, M.* Statin safety: evidence from the published literature / M. Law, A.R. Rudnicka // American Journal of Cardiology. – 2006. – Vol. 97. – P. 52–60.

9. *Spatz, E.S.* From here to JUPITER: identifying new patients for statin therapy using data from the 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Survey / E.S. Spatz, M.E. Canavan, M.M. Desai // Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. – 2009. – Vol. 2. – P. 41–48.

10. *Thompson, P.D.* An assessment of statin safety by muscle experts / P.D. Thompson, P.M. Clarkson, R.S. Rosenson // American Journal of Cardiology. – 2006. – Vol. 97. – P. 69–76.

О.Н. Смусева

e-mail: son74@mail.ru

Ю.В. Соловкина

e-mail: jsolovkina@gmail.com