

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПРЕДИКТОРОВ СТАТИН-АССОЦИИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В.И. Петров, О.Н. Смусева, Ю.В. Соловкина*

Волгоградский государственный медицинский университет.
400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

Цель. Оценить факторы риска поражения мышечной ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца, принимающих статины.

Материал и методы. В исследование включено 258 больных ишемической болезнью сердца, принимающих статины. Исследовали общую активность креатинкиназы в плазме крови, проводили генотипирование по аллельному варианту SLCO1B1*5. Оценивали связь между принимаемым лекарством и нежелательной реакцией с помощью алгоритма Naranjo.

Результаты. Пациенты с мышечными симптомами, принимали статины значимо дольше (48,8 против 11,9 мес, $p < 0,0001$) и в более высоких дозах, чем больные без миалгии и/или слабости в мышцах. Уровни общей креатинкиназы не различались между группами. Во всех группах были носители аллельного варианта SLCO1B1*5, однако большее их число (58%) было среди пациентов с мышечными симптомами. Носители патологического С-аллеля с мышечными симптомами достоверно дольше принимали статины, чем пациенты без таких симптомов (54,7 против 13,9 мес, $p = 0,0028$).

Заключение. Выявлена ассоциация между наличием мышечных симптомов, носительством аллельного варианта SLCO1B1*5, длительностью приема и дозами статинов. Исследование креатинкиназы не было показательным для диагностики возможного статин-индуцированного поражения мышечной ткани.

Ключевые слова: статины, нежелательная лекарственная реакция, миопатия, SLCO1B1*5, креатинкиназа.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(3):247–250

Integrated assessment of statin-associated muscle damage predictors in patients with ischemic heart disease

V.I. Petrov, O.N. Smuseva, Yu.V. Solovkina*

Volgograd State Medical University. Pl. Pavshih Bortsov 1, Volgograd, 1400131 Russia

Aim. To assess the risk factors of statin-associated muscle damage in patient with ischemic heart disease.

Material and methods. 258 patients with ischemic heart disease treated with statin were included into the study. Total plasma creatine kinase levels were measured and SLCO1B1*5 genotyping was performed. Relationship between statin therapy and adverse events was evaluated by Naranjo algorithm.

Results. Patients with muscle symptoms received statins significantly longer (48.8 vs 11.9 months, $p < 0.0001$) and in higher doses, than patients without muscle pain/weakness. There were not significant differences in creatine kinase levels between patients with and without muscle symptoms. Patients with SLCO1B1*5 genotype were revealed in both groups, but more often (58%) among patients with muscle symptoms. Patients with abnormal C allele having muscle symptoms received statins significantly longer, than these without muscle signs (54.7 vs 13.9 months, $p = 0.0028$).

Conclusion. Association between occurrence of muscle symptoms and SLCO1B1*5 allele carriership, statin dose and therapy duration was revealed. Creatine kinase examination was not valuable for finding of statin-induced muscle damage.

Key words: statins, adverse events, myopathy, SLCO1B1*5, creatine kinase.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(3):247–250

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): jsolovkina@gmail.com

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (статины) — класс препаратов, достоверно увеличивающих продолжительность жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несмотря на недостаточное количество назначаемых препаратов, в 2011 г. в России наблюдался прирост потребления статинов по сравнению с 2010 г. (+26,2%), а весь рынок статинов оценивается в 4,2 миллиарда рублей [1]. В этих условиях актуальны вопросы мониторинга безопасности статинов [2], одним из побочных эффектов которых

является статин-ассоциированная миопатия. SLCO1B1 — ген, кодирующий транспортер органических анионов 1B1. Это мембранный белок, участвующий в захвате статинов (кроме флувастатина) из крови портальной системы и их транспорте в гепатоцит. Носительство аллельного варианта SLCO1B1*5 обуславливает снижение активности транспортера in vitro [3] и снижение клиренса ряда препаратов in vivo [4–6]. У носителей этого варианта риск развития статин-ассоциированного поражения мышечной ткани при приеме высоких доз статинов составляет 60% [7].

Целью нашего исследования явилась оценка факторов риска и поиск предикторов поражения мышечной ткани у пациентов, принимающих статины.

Материал и методы

Проведен опрос и осмотр 258 пациентов с ишемической болезнью сердца, принимавших статины и

Сведения об авторах:

Петров Владимир Иванович — д.м.н., профессор, академик РАМН, зав. кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ

Смусева Ольга Николаевна — к.м.н., ассистент, докторант той же кафедры, руководитель Волгоградского регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств

Соловкина Юлия Владимировна — ассистент той же кафедры

находившихся в кардиологических отделениях НУЗ ОКБ на станции «Волгоград-1» ОАО «РЖД» и ГУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №1». Обязательным критерием включения являлось подписание информированного согласия. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Критерии исключения: воспалительные, метаболические и наследственные миопатии, эпилепсия, миастения, недавно перенесенные травмы скелетных мышц, хирургические вмешательства. Активность общей креатинкиназы (КК) была определена кинетическим методом с использованием сыворотки крови пациентов. Нормальными считали значение общей КК < 195 МЕ/л. Пациенты были генотипированы по аллельному варианту SLCO1B1*5 (Val174Ala, c.521T>C) методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной схемой детекции продуктов в режиме Real Time, после выделения ДНК из лейкоцитов крови. Оценка связи «НЛР–ЛС» проведена с помощью алгоритма Nagano, рекомендованного Всемирной Организацией Здравоохранения.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета StatsDirect Statistical Software (версия 2.7.2). Для описания параметров групп с мышечными симптомами и без них использована дескриптивная статистика – унивариативный анализ данных. Определено отношение шансов (ОШ) с двусторонним 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистическая значимость различий между группами оценена с помощью критерия Манна-Уитни (для количественных переменных) и точного критерия Фишера (для категориальных переменных). Для оценки значимости различий использован двусторонний критерий p , пороговой величиной которого считали 0,05.

Результаты

Стратификация была проведена на основе наличия/отсутствия симптомов поражения мышечной ткани и их временной связи с приемом статинов. Было выделено три группы: I – пациенты, имеющие боли/слабость в мышцах, возникшие на фоне приема статинов ($n=31$); II – мышечные симптомы не имели четкой временной связи с приемом статинов ($n=27$); III – пациенты без мышечных симптомов ($n=200$). Из третьей группы в дальнейшее исследование методом конвертов было включено 35 человек. В I и II группе численно преобладали женщины (в I группе 12 мужчин, средний возраст $61,7 \pm 10,8$ лет, 19 женщин, средний возраст $68,6 \pm 7,6$ лет; во II группе – 10 мужчин, средний возраст $69,5 \pm 3,8$ лет и 17 женщин в возрасте $76,2 \pm 2,2$ лет), в то время как в III группе – мужчины (19 мужчин, средний возраст $64,1 \pm 12,6$ лет, и 16 женщин, средний возраст $73,5 \pm 9,2$ лет), однако эти раз-

личия не были достоверными ($p > 0,05$). Во II группе преобладали пациенты старше 65 лет ($p = 0,0169$ при сравнении I и II групп, $p = 0,0412$ при сравнении II и III групп). Пациенты I группы достоверно дольше принимали статины, средняя продолжительность гиполлипидемической терапии составила 48,8 мес ($p < 0,0001$ при сравнении со II группой, где пациенты принимали статины в среднем 2,9 мес, и III группой со средней продолжительностью терапии 11,9 мес), причем манифестация мышечных симптомов у большинства ($n=19$) пришлось на первый год терапии (ОШ 2,5; 95%ДИ 0,8–7,9; $p = 0,0841$) (рис. 1). Кроме того, доля пациентов I группы, принимавших статины до поступления в стационар, была выше (67,7%), чем в двух других (II – 37,0%, III – 54,3%), хотя эти различия также недостоверны ($p > 0,05$). В стационаре принимали аторвастатин 24 пациента I группы, средняя доза составила 38,3 мг/сут; во II группе – 17 человек (19,4 мг/сут), в III группе – 22 пациента (30,9 мг/сут), $p = 0,0004$ при сравнении доз аторвастатина в I и II группах, $p = 0,0139$ для I и III групп, однако различия доз аторвастатина во II и III группах статистически не значимы ($p = 0,06$). Остальные пациенты в группах принимали симвастатин, средние дозы составили: в I группе – 21,4 мг/сут, в двух других 20 мг/сут. Необходимо отметить, что несмотря на большую длительность приема статинов и большие дозы статинов, лишь у 2 пациентов из I группы были достигнуты целевые уровни ОХС (≤ 4 ммоль/л), и ни у одного – целевые значения ХС-ЛПНП ($\leq 1,8$ ммоль/л) (во II группе – 3 и 0, соответственно; в III группе – 5 и 2 пациентов, соответственно, $p > 0,05$). Число повышенных значений КК было больше в I группе, чем в III (6 из 31 и 4 из 35, соответственно, ОШ 1,62, 95%ДИ 0,34 - 8,7; $p = 0,7315$), во II таковых не наблюдалось. В результате генотипирования по аллельному варианту SLCO1B1*5 в I группе было обнаружено 18 (58%) носителей С-аллеля (генотипы ТС и СС), во II – 10 (37%), в III – 13 (37%), хотя при обработке данных не было выявлено статистически значимых различий. Была проанализирована длительность приема статинов носителями патологического С-аллеля. Оказалось, что она была наибольшей в I группе – 54,7 мес; для сравнения: в III группе – 13,9 мес ($p = 0,0028$). Суточные дозы статинов у носителей С-аллеля с мышечными симптомами и без них не имели достоверных отличий (для аторвастатина: в I группе 40 мг/сут, в III – 38,2 мг/сут ($p > 0,05$); суточная доза симвастатина во всех группах составила 20 мг/сут). Все случаи высоких значений общей КК наблюдались у носителей С-аллеля в I группе; 3 пациента из четырех с повышенным уровнем КК в III группе также были носителями С-аллеля. Среднее значение оценки причинно-следственной связи по шкале Nagano составило для I группы 4,2 бал-

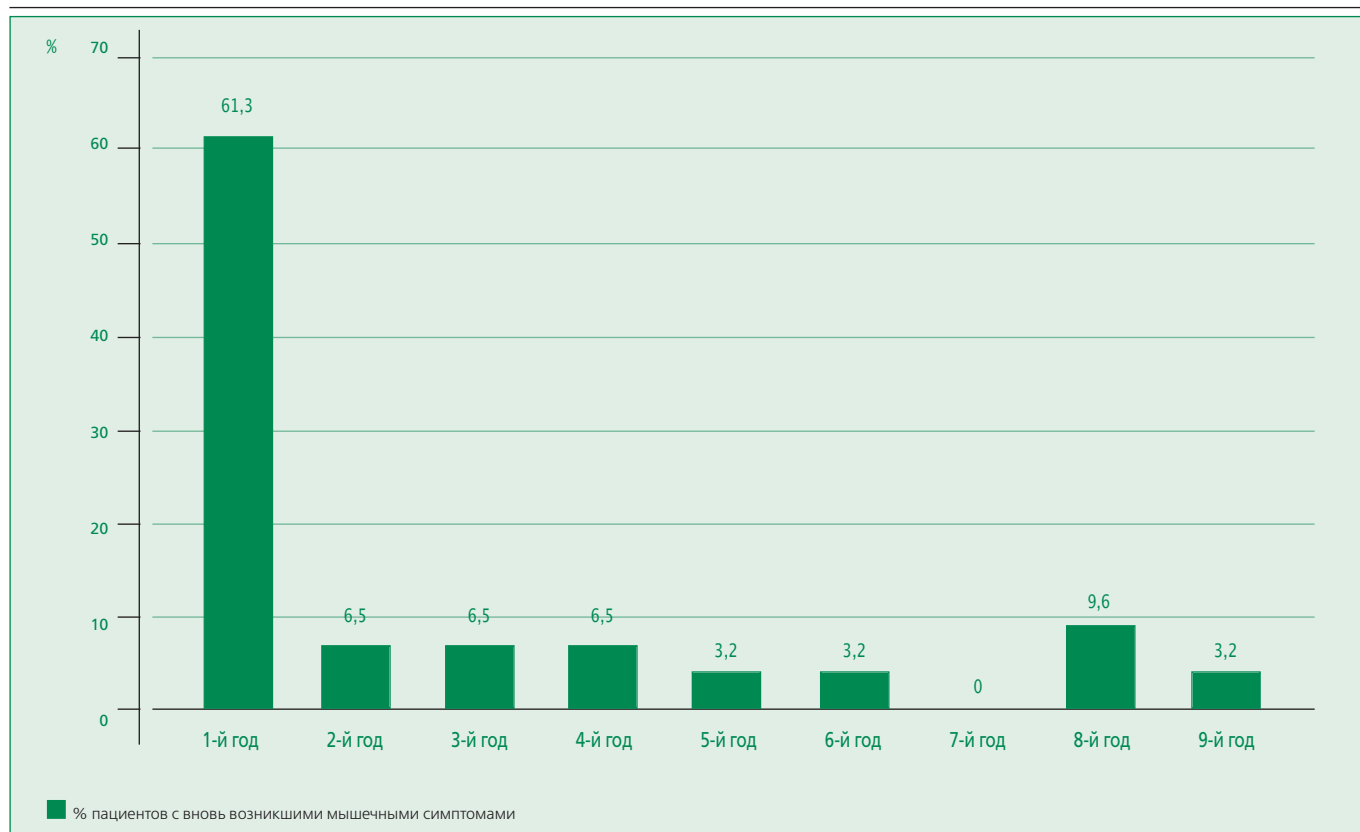


Рисунок 1. Соотношение длительности приема статинов и манифестации мышечных симптомов

ла, для II группы – 0,6 балла, причем у 14 пациентов II группы связь «НЛР–ЛС» оценена как сомнительная. Последнее, очевидно, связано с отсутствием четкой временной связи между началом приема статинов и возникновением мышечных симптомов у пациентов II группы.

Обсуждение

Из 258 пациентов, включенных в исследование, 31 (12%) отметили боли в мышцах, с высокой степенью достоверности связанные с приемом статинов. Была выявлена тенденция связи мышечных симптомов, возникающих на фоне терапии статинами, с женским полом. Достоверно бóльший возраст пациентов II группы, отсутствие четкой временной связи между возникновением мышечной боли/слабости и приемом статинов, а также сомнительная связь «НЛР–ЛС», скорее, свидетельствует о наличии иной причины возникновения мышечных симптомов у этих больных, нежели о статин-ассоциированном поражении мышечной ткани. Достоверно значимым предиктором развития статин-индуцированной миопатии явилась длительность применения статинов (более 1 года) в высоких дозах. Манифестация мышечной боли/слабости пришла на первый год гиполипидемической терапии. Во всех группах были пациенты-носители аллельного варианта SLCO1B1*5, однако бóльшее их число было

в группе пациентов с мышечными симптомами, возникшими на фоне приема статинов (I группа). Носители патологического С-аллеля в I группе достоверно дольше принимали статины – 4,5 года; длительность приема статинов среди носителей С-аллеля, не имевших мышечных симптомов, не превышала двух лет. Необходимо отметить, что уровень общей КК, как и число повышенных значений КК, достоверно не различались между группами, поэтому определение общей КК не следует рассматриваться как основной диагностический критерий статин-индуцированной миопатии.

Заключение

В клинической практике необходимо уделять большее внимание мышечным болям у пациентов, принимающих статины. Ключевым фактором риска развития статин-ассоциированного поражения мышечной ткани явилась длительность приема статинов. За 9 лет наблюдения развитие мышечных симптомов отмечено у 99,9% пациентов, т.е. чем дольше пациент принимает статины, тем больше вероятность развития у него данных нежелательных явлений. Продолжительность гиполипидемической терапии 12 мес и более в сочетании с высокими (40 мг/сут и более) дозами аторвастатина (симвастатин не назначался в дозах свыше 30 мг/сут), либо бóльшая продолжительность приема

статинов (в нашем исследовании — более 4,5 лет) вне зависимости от дозы статина в сочетании носительством аллельного варианта SLCO1B1*5 были ассоциированы с развитием мышечных явлений у пациентов, принимавших статины.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Pugach I.M. Analysis of statin consumption in Russia in 2010–2011. *Good Clinical Practice* 2012; (2):56–62. Russian (Пугач И.М. Анализ потребления статинов в России в 2010–2011 году. *Качественная Клиническая Практика* 2012; (2):56–62).
2. Petrov V.I., Smuseva O.N., Solovkina Yu.V. Statin Safety. *Bulletin VolgGMU* 2012; 4(44): 9–14. Russian (Петров В.И., Смушева О.Н., Соловкина Ю.В. Безопасность статинов. *Вестник ВолгГМУ* 2012; 4(44):9–14).
3. Kameyama Y., Yamashita K., Kobayashi K. et al. Functional characterization of SLCO1B1 (OATP-C) variants, SLCO1B1*5, SLCO1B1*15 and SLCO1B1*15+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells. *Pharmacogenetics and Genomics* 2005; 15: 513–22.
4. Niemi M., Schaeffeler E., Lang T. et al. High plasma pravastatin concentrations are associated with single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide-C (OATP-C, SLCO1B1). *Pharmacogenetics* 2004; 14: 429–40.
5. Pasanen M.K., Fredrikson H., Neuvonen P.J., Niemi M. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 726–33.
6. Pasanen M.K., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenetics and Genomics* 2006; 16: 73–879.
7. The SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. *N Engl J Med* 2008; 359: 789–99.

Поступила: 12.03.2013
Принята в печать: 25.06.2013