

Оригинальные исследования

Неблагоприятные побочные реакции статинов у больных компенсированным гипотиреозом и полиморфизм гена *SLCO1B15 (c.521T>C)**

*Л.Г. Стронгин¹, Л.А. Луговая¹, Т.А. Некрасова¹, Т.В. Королева²,
Н.И. Тарасова³, А.Б. Новицкая³, О.В. Леденцова³, Е.С. Васильева³*

¹ ФГБОУ ВО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

² ГБУЗ НО "Городская клиническая больница №5", Нижний Новгород, Россия

³ ГБУЗ НО "Клинический диагностический центр", Нижний Новгород, Россия

Цель исследования — оценить влияние компенсированного гипотиреоза и полиморфизма гена *SLCO1B1**5 (c.521T>C) на клинико-лабораторные признаки поражения мышц на фоне терапии статинами.

Методы. Оценка симптомов и маркеров мышечного поражения, генотипирование по аллельному варианту *SLCO1B1**5 (c.521T>C) проведены у 33 пациентов с первичным гипотиреозом, получающих статины, у 31 пациента без гипотиреоза, получающих статины, и у 33 пациентов с первичным гипотиреозом, не получающих статины.

Результаты. В группе пациентов с компенсированным гипотиреозом на фоне приема статинов мышечные боли регистрировались чаще по сравнению с другими группами (45,5, 16,1 и 30,3% соответственно, $p = 0,048$). Только в этой группе боли ассоциировались с повышением креатининфосфокиназы ($171,0 \pm 108,12$ и $110,0 \pm 43,81$ Е/д при наличии и отсутствии болей, $p = 0,049$), лактатдегидрогеназы ($369,5 \pm 66,22$ и $305,6 \pm 41,98$ Е/д, $p = 0,007$), титра миоглобина ($90,7 \pm 109,89$ и $41,1 \pm 28,56$, $p = 0,005$), повышением частоты встречаемости аллельных вариантов TC и CC гена *SLCO1B1**5 (c.521T>C) — 68,4 и 28,6%, $p = 0,0027$.

Заключение. Пациенты с компенсированным гипотиреозом имеют повышенный риск статин-индуцированной миопатии, который возрастает при наличии аллельных вариантов TC и CC гена *SLCO1B1**5 (c.521T>C), что требует тщательного мониторинга клинико-биохимических признаков мышечного поражения в случае их выявления.

Ключевые слова: компенсированный гипотиреоз, статины, миопатия, полиморфизм гена *SLCO1B1**5 (c.521T>C).

Side effects of statins in patient with compensated hypothyroidism and *SLCO1B1* *5 (c.521T>C) polymorphism

*Leonid G. Strongin¹, Liya A. Lugovaya¹, Tatyana A. Nekrasova¹, Tatyana V. Koroleva²,
Natalya I. Tarasova³, Anna B. Novitskaya³, Olga V. Ledentsova³, Yelena S. Vasileva³*

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

² City Clinical Hospital № 5, Nizhny Novgorod, Russia

³ Nizhny Novgorod Regional Diagnostic Center, Nizhny Novgorod, Russia

Aim: to assess the influence of compensated hypothyroidism and *SLCO1B1**5 (c.521T>C) gene polymorphism on the clinical and laboratory signs of the muscle damage during statin therapy.

Methods. Assessment of symptoms and markers of the muscle damage and *SLCO1B1**5 (c.521T>C) genotyping were performed in 33 patients with primary hypothyroidism taking statins, in 31 patients taking statins without hypothyroidism and in 33 patients with primary hypothyroidism without statins taking.

Results. Muscle pain was observed more often in the group of the patients with compensated hypothyroidism on the background of statins taking compared with other groups (45,5, 16,1 and 30,3%, respectively, $p = 0,048$). Only in this group the pain was associated with increased levels of creatine-kinase (171.0 ± 108.12 and 110.0 ± 43.81 U/L, in the presence and absence of the pain, $p = 0.049$), LDH (369.5 ± 66.22 and 305.6 ± 41.98 U/L, $p = 0.007$), myoglobin titer (90.7 ± 109.89 and 41.1 ± 28.56 , $p = 0.005$), and more frequent occurrence of TC and CC genotypes of *SLCO1B1**5 (c.521T>C) (68.4 and 28.6%, $p = 0.0027$).

Conclusions. The patients with compensated hypothyroidism have a higher risk of statin-induced myopathy increasing if the TC heterozygotes or CC homozygotes of *SLCO1B1**5 (c.521T>C) gene are present, which requires thorough monitoring of clinical and biochemical muscle damage signs in case of its detection.

Key words: compensated hypothyroidism, statins, myopathy, *SLCO1B1**5 (c.521T>C) polymorphism.

Обоснование

Широкое применение статинов обеспечило существенное снижение кардиоваскулярной смертности [1]. Однако статины не свободны от побочных эффектов, в том числе в отношении мышечной системы. Среди факторов риска статин-индуцированной миопатии (СИМ) называют высокие дозы статинов [2, 3], наличие полиморфизма гена *SLCO1B1**5 (с.521Т>С) [4], а также гипотиреоз [1, 5].

Установлено, что нелеченый гипотиреоз увеличивает возможность развития СИМ в 1,7 раза [6]. Также выявлено, что наличие гипотиреоза может приводить к увеличению риска непереносимости статинов в 1,58 раза [7], повышая тем самым частоту побочных действий, в том числе миопатий.

Существует ряд публикаций, где в качестве одного из факторов риска СИМ рассматривают гипотиреоз, прежде всего недиагностированный и некомпенсированный [8]. Поскольку гипотиреоз является распространенным заболеванием [9], которое рассматривается как один из факторов сердечно-сосудистого риска [10, 11], прием статинов этой группой пациентов является необходимым.

Известно, что генетическая изменчивость белков-транспортёров, участвующих в переносе ксенобиотиков через биологические мембраны при помощи активных и пассивных механизмов, отвечает за фармакокинетику, в частности за разнообразие ответов организма на лекарственную терапию и наличие у пациентов побочных эффектов [12]. По данным исследования SEARCH был выявлен полиморфизм гена *SLCO1B1**5 (с.521Т>С) как генетический маркер развития данного побочного эффекта. Ген *SLCO1B1*, расположенный в коротком плече 12-й хромосомы, кодирует органический анион-транспортный полипептид ОАТР1В1, ответственный за регулирование захвата статинов печенью. Разнообразие одиночных нуклеотидных полиморфизмов (замена тимина (Т) на цитозин (С) в положении 521 цепи) заключается в носительстве или гетерозиготного аллельного варианта ТС, или гомозиготного — СС. Это влечет за собой замену аланина на валин в 174-м положении аминокислотной последовательности (Val174Ala) белка ОАТР1В1, что обуславливает генетическую предрасположенность к статиновой миопатии. Таким образом, у пациентов с генотипом ТС миопатия развивалась в 4,5 раза чаще, а у пациентов с генотипом СС — в 16,9 раза чаще, чем при генотипе ТТ [4]. Частоту же встречаемости генотипов можно представить следующим образом: генотип ТТ — 55–88%, генотип ТС — 11–36%, генотип СС — 0–6% [13, 14].

При этом вопрос влияния компенсированного гипотиреоза на частоту неблагоприятных побочных реакций статинов в зависимости от полиморфизма

гена *SLCO1B1**5 (с.521Т>С) остается неясным, особенно это касается малых и средних доз препаратов.

Цель

Оценить влияние компенсированного гипотиреоза и полиморфизма гена *SLCO1B1**5 (с.521Т>С) на клинико-лабораторные признаки поражения мышц на фоне терапии статинами.

Методы

Дизайн исследования

Наблюдательное одномоментное исследование с параллельными группами, в ходе которого основная группа (пациентки с первичным гипотиреозом, получающие статины) сопоставлялась с двумя контрольными группами (лица без гипотиреоза, получающие статины, и женщины с гипотиреозом, не получавшие терапии статинами).

Критерии соответствия

В исследование приглашали женщин с компенсированным первичным гипотиреозом и/или принимающих на постоянной основе препараты статинного ряда (розувастатин, симвастатин и аторвастатин).

В исследование не принимали тех, у кого доза статинов превышала 20 мг (для розувастатина) или 40 мг (для симвастатина и аторвастатина), а также с ранее диагностированным сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями и врожденными миопатиями.

Условия проведения

Исследование проводилось на клинических базах ГБУЗ НО “Клинический диагностический центр” и ГБУЗ НО “ГКБ №5” Нижнего Новгорода.

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с декабря 2015 г. по апрель 2017 г. Все участники исследования обследованы однократно, за исключением одной пациентки, у которой выявились выраженные изменения клинико-лабораторных показателей, потребовавшие модификации терапии с дальнейшим наблюдением в течение полугода. Данный клинический случай более подробно описан ниже (см. раздел “Результаты”).

Описание медицинского вмешательства

В фокусе исследования были мышечные нарушения, биохимические маркеры миопатии и полиморфизм гена *SLCO1B1*. У всех пациенток тщательно собирались данные анамнеза о мышечных симптомах. Если болевые ощущения в мышцах беспокоили

пациента более двух раз за последние 7 дней, то фиксировалась жалоба на мышечную боль. Локализация боли, ее интенсивность и качественные характеристики описывались по схеме опросников боли BRIEF PAIN INVENTORY (BPI) и Мак-Гилла [16–18]. Кроме того, у всех обследованных путем венепункции в стерильных условиях процедурного кабинета клиники были взяты образцы крови в объеме 10 мл для проведения биохимического исследования и генотипирования.

Основной исход исследования

Оценивали наличие мышечных симптомов и сопутствующих заболеваний. Также у всех больных были определены липидный спектр (общий холестерин (ХС), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ)), маркеры мышечного поражения (креатининфосфокиназа (КФК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), миоглобин крови) и проведено генотипирование по аллельному варианту *SLCO1B1**5.

Методы регистрации исходов

Наряду с общеклиническим исследованием с использованием стандартных лабораторных методик и инструментальными данными для диагностики сопутствующих заболеваний у всех больных были оценены липидный спектр (общий ХС, ЛПВП, ЛПНП, ТГ), а также маркеры мышечного поражения — КФК, ЛДГ, миоглобин крови. Исследование липидного спектра и уровня ЛДГ проводилось на базе ГБУЗ НО “Клинический диагностический центр” с помощью автоматического анализатора Furuno-CA-180 и набора реагентов фирмы DiaSys (Германия). На базе ГБУЗ НО “ГКБ №5” осуществлялось определение КФК с использованием автоматического анализатора ВА 400 и набора реагентов BioSystem и миоглобина крови ручным методом в плашке с диагностической системой реагентов “дс-эритро-миоглобин”.

Все пациенты были генотипированы по аллельному варианту *SLCO1B1**5 методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной схемой детекции продуктов в режиме реального времени (Real Time) “SNP-ЭКСПРЕСС” — РВ. Исследование проводилось на базе ГБУЗ НО “Клинический диагностический центр”. Для определения полиморфизма использован набор “Мутация *SLCO1B1*”, производитель ООО Научно-производственная фирма “Литех”.

Анализ в подгруппах

Всех участниц исследования делили на три группы наблюдения. При формировании групп учитывали наличие или отсутствие у участницы исследования компенсированного первичного гипотиреоза и/или

терапии статинами. В группу 1 вошли лица с первичным гипотиреозом, получающие статины, в группу 2 — без гипотиреоза, получающие статины, в группу 3 — больные с первичным гипотиреозом, не получающие статины.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ НО “ГКБ №5” Нижнего Новгорода (протокол №18 от 06.10.2015).

Статистический анализ

При статистической обработке полученных данных для анализа количественных показателей в двух группах использовали критерий Манна–Уитни, для количественных сравнений в трех группах — критерий Краскела–Уоллиса. Множественные попарные сравнения между группами не проводились. Для сравнения качественных характеристик использовали χ^2 . Для описания выборок применяли среднее и его стандартное отклонение. Качественные характеристики описывались в %. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Обследовано 97 женщин, из числа которых были сформированы три группы больных. В группу 1 (33 человека) вошли пациентки с первичным гипотиреозом, получающие статины, в группу 2 (31 пациентка) были включены женщины без гипотиреоза, получающие статины, в группу 3 (33 пациентки) — лица с первичным гипотиреозом, не получающие статины. Пациенты 1-й и 3-й групп были медикаментозно компенсированы и не имели статистически значимых различий по уровням тиреотропного гормона (ТТГ) ($3,51 \pm 3,04$ и $2,55 \pm 1,63$ мЕд/л соответственно; $p = 0,1$) и св.Т₄ ($14,4 \pm 2,33$ и $14,8 \pm 2,96$ пмоль/л; $p = 0,59$). Также не различались дозы левотироксина ($65,5 \pm 25,9$ и $74,9 \pm 34,4$ мкг соответственно, $p = 1,0$). Причиной гипотиреоза был хронический аутоиммунный тиреоидит в 86,4% случаев, послеоперационный гипотиреоз составлял 12,1% случаев, кордарон-индуцированный гипотиреоз — 1,5%. Отсутствие гипотиреоза у пациентов группы 2 было подтверждено исследованием ТТГ. Показания к назначению статинов в группах 1 и 2, как и их дозы, определялись лечащими врачами. В большей степени они применялись для вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС). Длительность приема статинов составляла от полугода до двух лет, что соответствовало времени возникновения СИМ [15].

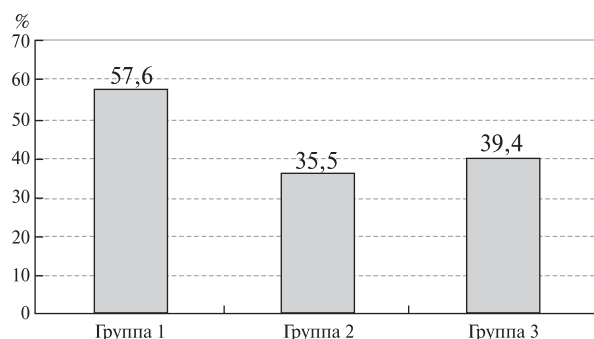
Основные результаты исследования

В таблице 1 приведены сравнительные характеристики пациентов сформированных групп. Группы не имеют статистически значимых различий по возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Между группами 1 и 2 нет различий по частоте ИБС, в том числе постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), но в группе 3 ИБС наблюдалась достоверно реже. В группе 3 реже встречается и артериальная гипертензия. Меньшая распространенность сердечно-сосудистой патологии в группе пациентов, не получающих статины, представляется закономерной. Между группами не было различий по частоте острого нарушения мозгового

кровообращения (ОНМК) в анамнезе, распространенности вертеброгенных синдромов и варикозной болезни, а также по долям больных с различными аллелями гена *SLCO1B1**5. Группы различались по уровню трансаминаз (АлАТ и АсАТ), в основном за счет их большего уровня в группе 2, но среднее значение их оставалось существенно ниже верхней границы нормы. Уровни общего ХС были выше в группе 3, а в группах 1 и 2 между собой не различались. В то же время средний уровень ХС-ЛПНП существенно превышал верхнюю границу зоны рекомендуемых целевых значений для пациентов высокого цереброваскулярного риска. По показателям мочевой кисло-

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп

Показатель	Группа			p
	1 (n = 33)	2 (n = 31)	3 (n = 33)	
Возраст, лет	65,5 ± 6,45	66,0 ± 7,60	63,6 ± 7,05	0,37
ИМТ, кг/м ²	29,4 ± 5,12	29,0 ± 4,11	32,1 ± 6,21	0,11
ИБС, %	24 (72,7%)	27 (87,1%)	8 (24,2%)	0,000
в том числе ПИКС, %	4 (12,1%)	4 (12,9%)	3 (9,1%)	0,78
Артериальная гипертензия, %	27 (81,8%)	30 (96,8%)	22 (66,7%)	0,045
ОНМК, %	1 (3,03%)	2 (6,5%)	1 (3,03%)	0,76
Вертеброгенные синдромы, %	9 (27,3%)	12 (38,7%)	11 (33,3%)	0,55
Варикозная болезнь, %	6 (18,2%)	1 (3,2%)	5 (15,2%)	0,48
Генотип <i>SLCO1B1</i> *5				
ТТ, %	16 (48,5%)	19 (60,3%)	17 (51,5%)	0,41
ТС, %	15 (45,5%)	8 (25,8%)	12 (36,4%)	0,22
СС, %	2 (6,0%)	4 (12,9%)	4 (12,1%)	0,53
АлАТ, Е/л	23,8 ± 9,46	28,9 ± 31,93	20,4 ± 16,14	0,006
АсАТ, Е/л	24,7 ± 7,20	27,4 ± 27,85	24,9 ± 11,71	0,031
Общий ХС, ммоль/л	4,8 ± 0,78	4,8 ± 1,30	5,8 ± 1,07	0,000
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,6 ± 0,64	2,6 ± 0,95	3,2 ± 0,66	0,000
ТГ, ммоль/л	1,4 ± 0,53	1,2 ± 0,46	1,7 ± 1,06	0,25
Креатинин, мкмоль/л	83,7 ± 15,90	83,9 ± 14,1	84,6 ± 15,3	0,28
Мочевая кислота, ммоль/л	308,7 ± 69,7	320,8 ± 83,60	331,7 ± 75,4	0,72
К, ммоль/л	4,45 ± 0,48	4,48 ± 0,53	4,44 ± 0,40	0,31
Na, ммоль/л	142,2 ± 3,53	142,9 ± 2,08	142,0 ± 2,28	0,20
Ca, ммоль/л	2,16 ± 0,27	2,20 ± 0,22	2,20 ± 0,11	0,99
Mg, ммоль/л	0,89 ± 0,17	0,91 ± 0,16	0,85 ± 0,12	0,34
P, ммоль/л	1,17 ± 0,17	1,12 ± 0,16	1,16 ± 0,20	0,63
Аторвастатин				
Получают, %	22 (66,7%)	25 (80,6%)	—	0,16
Средняя доза, мг	19,5 ± 5,75	20,8 ± 6,40	—	0,89
Симвастатин				
Получают %	3 (9,1%)	2 (6,5%)	—	0,53
Средняя доза, мг	23,3 ± 5,77	15,0	—	0,80
Розувастатин				
Получают, %	8 (24,2%)	4 (12,9%)	—	0,20
Средняя доза, мг	12,5 ± 4,63	12,5 ± 5,0	—	1,0
Длительность приема статинов, мес	12,2 ± 6,81	11,6 ± 9,59	—	0,13



Частота мышечных болей в исследуемых группах.

ты, креатинина и электролитов плазмы различий между пациентами исследуемых групп выявлено не было. Группы 1 и 2 не имели достоверных различий по структуре принимаемых статинов, их дозам и длительности приема.

Жалобы на мышечные боли чаще наблюдались в группе 1, в которую были включены пациенты с гипотиреозом, принимающие статины (рисунок).

Боль в икроножных мышцах, считающаяся характерной для СИМ [6, 19], также чаще наблюдалась в группе 1 по сравнению с группами 2 и 3 (45,5, 16,1 и 30,3% соответственно; $p = 0,048$), преимущественно за счет разницы между группами 1 и 2 ($p = 0,011$). О вкладе побочного действия статинов в генез мышечных болей в группе 1 свидетельствует и чаще наблюдаемый их «сводящий» характер (36,4, 12,9 и 12,1% соответственно; $p = 0,014$).

Таким образом, у пациентов группы 1 мышечные боли наблюдались чаще и имели характерные

для СИМ локализацию и характер. Для подтверждения их связи с приемом статинов представлялось важным оценить степень ассоциации этих симптомов с биохимическими маркерами и полиморфизмом гена *SLCO1B1**5 (с.521T>C). Для проведения оценки пациенты каждой группы разделены на имеющих и не имеющих жалобы на мышечные боли. Результаты сравнения таких подгрупп по указанным параметрам в рамках каждой из исследуемых групп показаны в табл. 2.

В группе 1 мы видим четкую ассоциацию мышечной боли с биохимическими маркерами СИМ — средние значения КФК, миоглобина и ЛДГ достоверно выше в подгруппе пациентов с жалобами на мышечные боли. Кроме того, фоном мышечных болей в этой подгруппе группы 1 является большая частота генотипов СС и ТС, с которыми связана генетическая предрасположенность к СИМ. В группе 2, где пациенты также принимали статины, такие ассоциации обнаружены не были: в подгруппах с наличием и отсутствием мышечных болей различий по значению биохимических маркеров, как и по характеру полиморфизма гена *SLCO1B1**5 (с.521T>C), выявлено не было. Не было ассоциации с биохимическими маркерами и у больных 3-й группы, которые страдали компенсированным гипотиреозом и не принимали статины, что свидетельствует в пользу того, что мышечные боли у них в основном не были порождены самим гипотиреозом. Следовательно, мышечные боли у больных 1-й группы не только наблюдались чаще, но и по своим клинико-биохимическим проявлениям и ассоциации с предрасполагаю-

Таблица 2. Биохимические маркеры миопатии и полиморфизм гена *SLCO1B1* в зависимости от наличия мышечных болей

Показатель	Группа		
	1	2	3
КФК, Ед/л			
«+» мышечная боль	171,0 ± 108,12	138,7 ± 62,54	124,9 ± 61,86
«-» мышечная боль	110,0 ± 43,81	115,1 ± 62,59	144,9 ± 106,92
<i>p</i>	0,049	0,22	0,94
ЛДГ, Е/л			
«+» мышечная боль	369,5 ± 66,22	324,6 ± 53,35	343,5 ± 50,29
«-» мышечная боль	305,6 ± 41,98	356,3 ± 69,02	350,1 ± 55,40
<i>p</i>	0,007	0,22	0,83
Миоглобин крови, титр			
«+» мышечная боль	90,7 ± 109,89	69,8 ± 68,36	42,9 ± 28,76
«-» мышечная боль	41,1 ± 28,56	58,4 ± 34,15	56,0 ± 34,24
<i>p</i>	0,005	0,92	1,00
Аллельные варианты ТС и СС <i>SLCO1B1</i> *5 (с.521T>C), %			
«+» мышечная боль	68,4	36,4	38,5
«-» мышечная боль	28,6	40,0	55,0
<i>p</i>	0,027	0,65	0,28

щими к СИМ аллелями гена *SLCO1B1**5 (с.521T>C) имеют иной характер, чем боли у пациентов других подгрупп, — они в большей степени сопряжены с СИМ.

Нежелательные явления

Проведенные медицинские манипуляции не вызвали нежелательных явлений у включенных в исследование женщин.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В группе пациентов с компенсированным гипотиреозом на фоне приема статинов мышечные боли регистрировались чаще по сравнению с обеими контрольными группами. Только в основной группе наблюдения боли ассоциировались с повышением КФК, ЛДГ, титра миоглобина, увеличением частоты встречаемости аллельных вариантов ТС и СС гена *SLCO1B1**5 (с.521T>C).

Обсуждение основного результата исследования

Механизмы, лежащие в основе акселерации мышечных проявлений у больных с компенсированным гипотиреозом на фоне приема статинов, требуют дальнейшего изучения; отчасти они могут определяться особенностями изучаемой популяции. Как стало известно в последние годы, больные с компенсированным гипотиреозом не равнозначны здоровым лицам в плане наличия некоторых симптомов и жалоб [13]. Формально по уровням ТТГ и T_4 пациенты с наличием и отсутствием мышечных симптомов не отличались в группах 1 и 3. Но могли иметь место и некоторые неучтенные, не попавшие в сферу интересов исследователей метаболические изменения, связанные с особенностями компенсации у конкретного больного и способствующие акселерации у него мышечных нарушений.

Справедливости ради надо отметить, что повышение риска СИМ у больных компенсированным гипотиреозом при использовании малых и средних доз не является драматическим. В нашем исследовании отменить статины пришлось только у одной пациентки. Приводим описание этого случая.

Описание случая

Больная П., 62 лет, предъявляла жалобы на слабость и снижение силы в нижних конечностях, а также на мышечные боли сводящего характера в области передней поверхности бедер и икроножных мышц обеих ног. Больная страдает гипотиреозом с 2015 г.

вследствие перенесенной тиреоидэктомии по поводу многоузлового зоба. Получает заместительную терапию левотироксином в дозе 87,5 мкг. На момент обследования находится в состоянии компенсации (ТТГ 3,22 мЕд/л). В связи с выявлением гиперлипидемии при плановом обследовании около года принимала аторвастатин в дозе 20 мг/сут. На старте терапии чувствовала себя удовлетворительно. Около полугода назад появились вышеизложенные симптомы. При обследовании пациентки было выявлено повышение уровней маркеров мышечного поражения. Уровень КФК составил 539 Ед/л, ЛДГ — 513 Ед/л, титр миоглобина крови — 1:128. По результатам генотипирования пациентка имела полиморфизм гена *SLCO1B1**5 (с.521T>C) в сторону генотипа СС. Согласно рекомендациям кардиолога, доза аторвастатина была снижена до 10 мг/сут. Спустя 1,5 мес симптомы остались прежние, однако маркеры мышечного поражения продолжали расти (КФК — 646 Ед/л, ЛДГ — 560 Ед/л). В результате повторной консультации кардиолога аторвастатин был отменен.

Представление о гипотиреозе как факторе риска СИМ преимущественно относится к недиагностированному и в силу этого декомпенсированному гипотиреозу [8, 20]. Существует единое мнение, что назначению статинов у больных гипотиреозом должна предшествовать компенсация тиреоидной недостаточности, и, очевидно, должен проводиться скрининг на гипотиреоз у пациентов перед назначением этих препаратов. По отношению к компенсированному гипотиреозу этот аспект изучен мало, в руководствах по лечению дислипидемий он практически не отражен. Поэтому, несмотря на то что инструкции по применению разных статинов упоминают о необходимости осторожности при наличии факторов риска рабдомиолиза, среди которых упоминается и гипотиреоз, и даже содержат противопоказания к применению дозы 40 мг для розувастатина, наличие компенсированного гипотиреоза обычно не рассматривается в широкой практике как состояние с повышенным риском СИМ.

Проверка этой “нулевой гипотезы”, осуществленная в рамках настоящего исследования, не подтвердила ее справедливость. Пациенты, у которых статины применялись на фоне компенсированного гипотиреоза, достоверно чаще предъявляли жалобы на мышечные боли, чем пациенты на терапии статинами без гипотиреоза, а равно пациенты с компенсированным гипотиреозом без терапии статинами. Более того, мышечные боли имели ассоциацию с клинико-лабораторными признаками СИМ только в 1-й группе. Также они имели очевидную связь с генотипами СС и ТС гена *SLCO1B1**5 (с.521T>C),

повышающими риск СИМ. Ничего этого не наблюдалось в группе, где лечение статинами проводилось у пациентов без гипотиреоза, как и не было следствием самого по себе компенсированного гипотиреоза.

Таким образом, пациенты с компенсированным гипотиреозом имеют повышенный риск развития СИМ, который увеличивается при полиморфизме гена *SLCO1B1**5 (с.521Т>С) в сторону аллельных вариантов ТС и СС. Это должно учитываться при лечении данной категории больных, которые как минимум нуждаются в тщательном мониторинге любых возникающих у них мышечных симптомов.

В практическом плане проведение генотипирования у лиц с компенсированным гипотиреозом, получающих статины, может быть целесообразным при возникновении некоторых неоднозначных клинических ситуаций. К ним можно отнести, например, появление миалгий и умеренного увеличения КФК у больного с явными показаниями к продолжению липидкорректирующей терапии. Согласно принятым в настоящее время подходам, алгоритм действий в таких случаях предусматривает повторные исследования КФК, мониторинг симптомов, рассмотрение возможности временной отмены статинов, оценки в последующем целесообразности возобновления лечения тем же или другим статином, перехода к низкодозовой терапии, комбинированному или альтернативному лечению. Очевидно, что в подобной клинической ситуации выявление полиморфизма *SLCO1B1**5 (с.521Т>С) в сторону аллельных вариантов ТС и СС стало бы аргументом в пользу более раннего назначения альтернативного препарата и помогло бы сократить время принятия соответствующего решения специалистом.

Ограничения исследования

К ограничениям настоящего исследования относится его поперечный характер. Отсутствие данных о возможной динамике мышечных симптомов и биохимических маркеров миопатий при изменении дозы или, в случае необходимости, при отмене статинов затрудняет верификацию генеза миопатии и ограничивает возможность подтвердить или опровергнуть ее статин-индуцированный характер (в обеих группах пациенток, получавших терапию статинами).

Заключение

Применение статинов у пациентов с компенсированным гипотиреозом сопровождается повышением риска развития статин-индуцированных миопатий.

Вероятность развития статин-индуцированных миопатий у больных гипотиреозом возрастает при

аллельных вариантах СС и ТС гена *SLCO1B1**5 (с.521Т>С).

Использование статинов у больных компенсированным гипотиреозом требует тщательного мониторинга клинико-биохимических признаков миопатий и генотипирования по *SLCO1B1**5 (с.521Т>С) в случае их выявления.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проведено на личные средства авторского коллектива и при поддержке ГБУЗ НО “ГКБ №5” Нижнего Новгорода.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Согласие пациента. Медицинские данные пациента публикуются в настоящей статье с письменного информированного согласия.

Список литературы [References]

1. 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 (V пересмотр). // Российский кардиологический журнал. — 2012. — №4 S1. — С. 2–32. [Aronov DM, Arabidze GG, Akhmedzhanov NM, et al. Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiyskie rekomendatsii (V peresmotr). *Russian journal of cardiology*. 2012;(4 S1):2-32. (In Russ.)]
2. Драпкина О.М., Чернова Е.М., Корнеева О.Н. Статины и миопатия: молекулярные механизмы. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2012. — Т. 8. — №3. — С. 469–473. [Drapkina OM, Chernova EM, Korneeva ON. Statins and myopathy: molecular mechanisms. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(3):469-473. (In Russ.)] doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-3-469-473.
3. Smithson J. Drug induced muscle disorders. *Australian pharmacist*. 2009;28(12):1056-1062.
4. Group SC, Link E, Parish S, et al. *SLCO1B1* variants and statin-induced myopathy — a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008;359(8):789-799. doi: 10.1056/NEJMoa0801936.
5. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-1818. doi: 10.1093/eurheartj/ehrl58.
6. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients — the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19(6): 403-414. doi: 10.1007/s10557-005-5686-z.
7. Robison CD, Bair TL, Horne BD, et al. Hypothyroidism as a risk factor for statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2014;8(4):401-407. doi: 10.1016/j.jacl.2014.05.005.
8. Петров А.В., Луговая Л.А., Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А. Недиагностированный гипотиреоз — фактор риска возник-

- новения рабдомиолиза при терапии статинами. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2014. — Т. 10. — №4. — С. 26–33. [Petrov AV, Lugovaya LA, Strongin LG, Nekrasova TA. Undiagnosed hypothyroidism as risk factor of statin-induced rhabdomyolysis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2014;10(4):26-33. (In Russ.)] doi: 10.14341/ket2014426-33.
9. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Руководство для врачей. — М.: ПКИ Соверо-пресс; 2002. [Fadeev VV, Mel'nichenko GA. *Gipotireoz. Guidelines for doctors*. Moscow: RKI Sovero-press; 2002. (In Russ.)]
 10. Волкова А.Р., Дора С.В., Беркович О.А., и др. Субклинический гипотиреоз — новый фактор сердечно-сосудистого риска. // Терапия. — 2016. — №6. — С. 23–28. [Volkova AR, Dora SV, Berkovich OA, et al. Subclinical hypothyroidism — new cardiovascular risk factor. *Therapy*. 2016;(6):23-28. (In Russ.)]
 11. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Косарева О.В., и др. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания. // Фарматека. — 2015. — № 17. — С. 36–41. [Verbovoi AF, Sharonova LA, Kosareva OV, et al. Hypothyroidism and cardiovascular diseases. *Pharmateca*. 2015;(17):36-41. (In Russ.)]
 12. Котловский М.Ю., Покровский А.А., Котловская О.С., и др. Ген SLCO1B1 в аспекте фармакокинетики. // Сибирское медицинское обозрение. — 2015. — №1. — С. 5–15. [Kotlovskiy MY, Pokrovskiy AA, Kotlovskaya OS, et al. SLCO1B1 gene in the aspect of pharmacogenetics. *Siberian medical review*. 2015;(1):5-15. (In Russ.)]
 13. Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, et al. The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(1):112-117. doi: 10.1038/clpt.2012.57.
 14. Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Прокофьев А.Б. Прикладные аспекты применения фармакокинетического тестирования по SLCO1B1 для прогнозирования развития статин-индуцированной миопатии применения статинов. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2013. — Т. 9. — №6. — С. 698–700. [Sychev DA, Shuev GN, Prokofiev AB. Applied aspects of SLCO1B1 pharmacogenetic testing for predicting of statin-induced myopathy and personalization of statins therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(6):698-700. (In Russ.)] doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-6-698-700.
 15. Ahmad Z. Statin intolerance. *Am J Cardiol*. 2014;113(10):1765-1771. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.02.033.
 16. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*. 1994;23(2):129-138.
 17. Melzack R. *Pain measurement and assessment*. New York: Raven Press, 1983.
 18. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain*. 1987;30(2):191-197. doi: 10.1016/0304-3959(87)91074-8.
 19. Stock J. Statin-associated muscle symptoms EAS Consensus Panel paper focuses on this neglected patient group. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):346-350. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.049.
 20. Рымар О.Д., Мустафина С.В., Малышенко Ю.А. Назначение статинов у пациентов с гипотиреозом: возможные риски. // Атеросклероз. — 2012. — Т. 8. — №2. — С. 32–38. [Rymar OD, Mustafina SV, Malyschenko YA. The appointment of statins in patients with hypothyroidism: possible risks. *Atherosclerosis*. 2012;8(2):32-38. (In Russ.)]

Информация об авторах [Authors info]

Стронгин Леонид Григорьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней, член правления Российской ассоциации эндокринологов [Leonid G. Strongin, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2645-2729>; eLibrary SPIN: 9641-8130; e-mail: malstrong@mail.ru

Луговая Лия Александровна, аспирант кафедры эндокринологии и внутренних болезней [Liya A. Lugovaya, MD];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9920-3139>; eLibrary SPIN: 3476-0505; e-mail: liya.lugovaya@inbox.ru

Некрасова Татьяна Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней [Tatyana A. Nekrasova, MD, PhD];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3184-8931>; eLibrary SPIN: 4439-7479; e-mail: tatnecrasova@yandex.ru

Королева Татьяна Викторовна, заведующая отделением кардиологии, врач-кардиолог [Tatyana V. Koroleva, MD];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5427-9276>; eLibrary SPIN: 3947-0153; e-mail: gkb5@sandy.ru

Тарасова Наталья Ивановна, к.м.н., заведующая областным тиреоидологическим центром, врач-эндокринолог [Natalya I. Tarasova, MD, PhD];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3450-7021>; eLibrary SPIN: 7403-7066; e-mail: diagnostic.nn@gmail.com

Новицкая Анна Борисовна, к.м.н., врач-эндокринолог [Anna B. Novitskaya, MD, PhD];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0575-4920>; eLibrary SPIN: 3260-0752; e-mail: diagnostic.nn@gmail.com

Леденцова Ольга Владимировна, к.м.н., врач-эндокринолог [Olga V. Ledentsova, MD, PhD];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9207-9371>; eLibrary SPIN: 4688-6139; e-mail: diagnostic.nn@gmail.com

Васильева Елена Сергеевна, врач лабораторный генетик [Yelena S. Vasileva, MD];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0546-0877>; eLibrary SPIN: 5426-7302; e-mail: diagnostic.nn@gmail.com

Как цитировать

Стронгин Л.Г., Луговая Л.А., Некрасова Т.А., Королева Т.В., Тарасова Н.И., Новицкая А.Б., Леденцова О.В., Васильева Е.С. Неблагоприятные побочные реакции статинов у больных компенсированным гипотиреозом и полиморфизм гена *SLCO1B1**5 (с.521Т>С). // Клиническая и экспериментальная тиреология. — 2017. — Т. 13. — №3. — С. 36–44. doi: 10.14341/ket2017336-44

To cite this article

Strongin LG, Lugovaya LA, Nekrasova TA, Koroleva TV, Tarasova NI, Novitskaya AB, Ledentsova OV, Vasileva YS. Side effects of statins in patient with compensated hypothyroidism and *SLCO1B1**5 (с.521Т>С) polymorphism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2017;13(3):36-44. doi: 10.14341/ket2017336-44

Рукопись получена: 17.06.2017. **Одобрена:** 28.11.2017. **Опубликована online:** 10.12.2017.

Received: 17.06.2017. **Accepted:** 28.11.2017. **Published online:** 10.12.2017.