



Компенсированный гипотиреоз и прием статинов: симптомы поражения мышц и нарушения мышечного метаболизма

© Л.А. Луговая, Т.А. Некрасова, Л.Г. Стронгин, Н.Г. Беляева*

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Обоснование. В настоящее время не существуют однозначного мнения в отношении безопасности применения статинов у больных гипотиреозом. Исходя из некоторых новых данных, можно предположить, что гипотиреоз даже в состоянии компенсации может способствовать развитию мышечных поражений на фоне приема статинов. В рамках настоящего исследования проводилась проверка данной гипотезы, получившей свое подтверждение.

Цель: изучить характер нарушений мышечного метаболизма на фоне приема статинов при компенсированном гипотиреозе. **Методы.** Одномоментное (поперечное) обсервационное исследование с включением 120 женщин, представленных тремя группами по 40 человек. Основная группа больных, принимавших статины на фоне гипотиреоза (1-я группа), сравнивалась с двумя группами контроля, включая принимавших статины без гипотиреоза (2-я группа) и не принимавших статины с гипотиреозом (3-я группа).

Результаты. У пациентов, принимающих статины на фоне компенсированного гипотиреоза, чаще возникают жалобы на мышечную боль, которые нередко ассоциируются с подъемом маркеров мышечного поражения, а также с наличием С-аллеля в гене *SLCO1B1*5(c.521T>C)*. При компенсированном гипотиреозе относительная частота встречаемости болевого мышечного синдрома, ассоциированного с подъемом КФК, возрастает при уровне ТТГ выше 2,86 мЕд/л. Наличие у пациентов компенсированного гипотиреоза повышает возможность развития СПМ-СПС в 2,7 раза.

Заключение. Компенсированный гипотиреоз не является противопоказанием для статинотерапии. Однако наличие даже компенсированного гипотиреоза у пациентов, принимающих статины, увеличивает возможность развития симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов, и требует дополнительного мониторинга клинико-биохимических параметров мышечного метаболизма (особенно, уровня КФК).

Ключевые слова: гипотиреоз, статины, мышечное поражение.

Compensated hypothyroidism and statin administration: the symptoms of muscle damage and muscle metabolism disorders

© Liya A. Lugovaya, Tatyana A. Nekrasova, Leonid G. Strongin, Natalya G. Beliaeva*

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

BACKGROUND. There is no unequivocal opinion regarding the safety of statin in patients with hypothyroidism. However, based on some new data, it can be assumed that hypothyroidism, even in a stage of compensation, may cause muscle damage in patients receiving statins. As part of this study, this hypothesis was tested, and was confirmed.

AIMS: To study the possibility of muscle damage and the nature of muscle metabolism in patients with compensated hypothyroidism who takes statin.

MATERIALS AND METHODS. The study is transverse and observational with the inclusion of 120 women, subdivided on three groups ($n=40$). The main group of patients with hypothyroidism who took statins (group 1) was compared with two control groups, including those who took statins without hypothyroidism (group 2), and who did not take statins with hypothyroidism (group 3).

RESULTS. Patients taking statins and have compensated hypothyroidism are more likely to develop complaints of muscle pain, which are often associated with the elevation of muscle lesion markers, as well as the presence of the C allele in the *SLCO1B1*5* gene (*c.521T>C*). In patients with compensated hypothyroidism, relative frequency of occurrence of muscle pain syndrome associated with CPK elevation increases with TSH levels above 2.86 mU/L. Compensated hypothyroidism increases the possibility of development of SPM-ATP by 2.7 times.

CONCLUSIONS. Compensated hypothyroidism is not a contraindication for statin therapy. However, the presence of even compensated hypothyroidism in patients taking statins increases the possibility of the development of muscle symptoms associated with taking statins, and requires additional monitoring of the clinical and biochemical parameters of muscle metabolism (especially the level of CPK).

Keywords: hypothyroidism, statins, muscle damage.

Обоснование

Симптомы поражения мышц, связанные с приемом статинов (СПМ-СПС), занимают одно из лидирующих мест среди нежелательных реакций данного класса препаратов [1] и наблюдаются почти у трети больных [2, 3].

Среди факторов риска СПМ-СПС упоминается гипотиреоз, но данные о его роли неоднозначны:

в большинстве работ изучали недиагностированный гипотиреоз [4–6], вопрос же о безопасности статинов при компенсированной тиреоидной недостаточности остается открытым.

В итоге одни рекомендации не содержат ограничений по приему статинов при гипотиреозе [7], по умолчанию позволяя назначать их без предварительной оценки компенсации, другие же, напротив, вво-

дят такие ограничения, и тоже независимо от статуса компенсации (инструкция к розувастатину в дозировке более 40 мг).

О возможной акселерации пагубного влияния статинов на мышечную ткань в условиях гипотиреоза позволяют задуматься некоторые теоретические предпосылки. В первую очередь, это возможность кумуляции статинов за счет замедления метаболизма при тиреоидном дефиците [8]; патогенетическое сходство в механизмах воздействия на мышцы обоих факторов, включая митохондриальную дисфункцию [9, 10]; способность статинов ингибировать селенопротеины, необходимые для синтеза тиреоидных гормонов [11], что неоднократно описывалось в клинических разборах [12, 13].

Среди немногих исследований, так или иначе затрагивающих проблемы приема статинов при гипотиреозе, четыре работы говорят о повышении риска СПМ-СПС на фоне гипотиреоза в 1,57–1,7 раз [14–17]. В половине работ речь шла о высоких дозах статинов и недиагностированном гипотиреозе [16, 17]; часть из них были ретроспективными и не изучали маркеры мышечного поражения. Ни одно из исследований не подразумевало генотипирования по гену *SLCO1B1*5* (с.521Т>С), которое в современных условиях используют для прогнозирования СПМ-СПС (С-аллель в *SLCO1B1*5* (с.521Т>С), повышает риск СПМ-СПМ при генотипе ТС – в 4, а при генотипе СС – в 17 раз [18]).

Таким образом, до настоящего времени недостаточно изучен ряд вопросов, касающихся применения статинов в условиях гипотиреоза, включая оценку вероятности и путей развития СПМ-СПС на фоне невысоких доз статинов и компенсированного гипотиреоза, в их взаимосвязи с маркерами мышечного поражения и результатами генотипирования. Планирование и проведение подобных исследований имеет важное теоретическое значение и полезно с практической точки зрения, в свете прогнозирования осложнений и выбора оптимальной терапии для лиц с компенсированным гипотиреозом и показаниями к приему статинов.

Цель

Изучить характер нарушений мышечного метаболизма на фоне приема статинов при компенсированном гипотиреозе.

Методы

Дизайн исследования

Поведено одномоментное (поперечное) наблюдательное одноцентровое контролируемое нерандомизированное исследование с включением 120 женщин, представленных тремя группами по 40 человек.

Формирование групп происходило параллельно, до достижения запланированного количества пациентов, и подразумевало сплошной характер наблюдения. Основная группа больных, принимавших статины на фоне гипотиреоза (1-я группа), сравнивалась с двумя группами контроля, включая принимавших статины без гипотиреоза (2-я группа) и не принимавших статины с гипотиреозом (3-я группа).

Критерии соответствия

В исследование включали женщин с гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации продолжительностью не менее 6 мес, принимающих (1-я группа) или не принимающих статины (3-я группа), а также пациенток без гипотиреоза, принимающих статины (2-я группа). Компенсированным гипотиреоз считали при содержании тиреотропного гормона (ТТГ) в крови в диапазоне 0,5–5,0 мЕд/л. Больные принимали аторвастатин, симвастатин или розувастатин в невысоких дозировках в течение 6–24 мес, что в целом соответствует периоду возникновения СПМ-СПС [19].

Критериями исключения были высокие дозы статинов (аторвастатин, симвастатин более 40 мг, розувастатин более 20 мг), гипотиреоз в стадии декомпенсации, сахарный диабет, наследственные миопатии в анамнезе, а также оперативные вмешательства и травмы в течение последних 6 мес.

Продолжительность исследования

Исследование начато в декабре 2015 г. и продолжалось до октября 2017 г. Группы больных набирались параллельно, с 2015 по 2017 г. В рамках поперечного исследования все пациентки обследовались однократно.

Описание медицинского вмешательства

Основой исследования было определение симптомов мышечного поражения с помощью стандартных опросников, а также биохимических маркеров мышечных нарушений и полиморфизма гена *SLCO1B1*5* (с.521Т>С) посредством забора образцов крови для проведения соответствующих манипуляций в клинической лаборатории.

Основной исход исследования

Оценивали характер мышечных симптомов, интенсивность мышечной боли и слабости, тиреоидный статус (ТТГ, свободная фракция тироксина (св.Т4)), содержание липидов в крови (общего холестерина (ХС), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ)), маркеров мышечного поражения (активность креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), концентрацию миоглобина крови), определяли генотип *SLCO1B1*5* (с.521Т>С).

Дополнительные исходы исследования

Исследованы особенности показателей мышечного метаболизма в зависимости от наличия гипотиреоза и/или терапии статинами, изучена взаимосвязь между развитием СПМ-СПС у больных гипотиреозом и степенью компенсации тиреоидной недостаточности. Определяли пороговое значение концентрации ТТГ, при превышении которого значительно увеличивается вероятность возникновения симптомов поражения мышц, связанных с подъемом КФК, у больных компенсированным гипотиреозом.

Методы регистрации исходов

Помимо проведения общеклинического обследования, включающего общий осмотр, сбор анамнеза, жалоб и пальпацию щитовидной железы у всех оценивали краткий опросник боли (КОБ) [20] и краткий опросник слабости (КОС) [21].

Проводилось исследование тиреоидного статуса, ряда биохимических показателей, генотипирование в клинико-диагностических лабораториях на базах кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Концентрацию ТТГ и св.Т4 определяли у всех больных с гипотиреозом (1-я и 3-я группы); во 2-й группе для исключения тиреоидной недостаточности оценивали содержание ТТГ. Исследование проводили иммунохемилюминисцентным иммуноферментным методом с реагентами Siemens Immulite 2000 Systems (Великобритания) на анализаторе Immlite 2000™ (Великобритания).

Исследование липидного спектра (ХС, ЛПВП, ЛПНП, ТГ), а также определение ЛДГ проведены на автоматическом анализаторе Fuguro-SA-180 (Япония) с реагентами DiaSys (Германия). Анализ креатинфосфокиназы (КФК) выполнен ферментативным способом на автоматическом анализаторе ВА 400 (Испания) с реагентами фирмы BioSystems (Испания). Титр миоглобина крови исследовали ручным способом в плашке с реагентами «ДС-ЭРИТРО-МИОГЛОБИН» (Россия).

Генотипирование по аллельному варианту гена *SLCO1B1*5(c.521T>C)* осуществляли путем полимеразной цепной реакции с флуоресцентной схемой обнаружения продуктов в режиме реального времени (Real Time) «SNP-ЭКСПРЕСС»-РВ. Для оценки полиморфизма использовали диагностический набор «Мутация *SLCO1B1*» ООО Научно-производственная фирма «Литех».

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «НижГМА» Минздрава РФ (протокол №13 от 05.10.15).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена в программах Statistica 6.0 и MedCalc. Количествен-

ные данные описывались посредством среднего и его стандартного квадратичного отклонения ($M \pm SD$). Характер распределения в выборках оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. По результатам проверки на нормальность распределение значений всех сравниваемых признаков во всех сравниваемых группах было нормальным. Сравнение количественных показателей двух независимых групп проводилось с использованием U-критерия Манна–Уитни; показателей трех независимых групп и более – с использованием H-критерия Краскела–Уоллеса. Качественные данные сравнивали с помощью метода Хи-квадрат и двустороннего точного критерия Фишера. Корреляционный анализ проводили методом Спирмена. Взаимосвязь описательных характеристик групп, а также уменьшение их числа осуществляли путем факторного анализа по методу главных компонент. Для определения связи концентрации ТТГ с клинико-лабораторными изменениями со стороны мышц использовали ROC-анализ. Относительный риск развития СПМ-СПС у пациентов при наличии компенсированного гипотиреоза считали с помощью таблиц сопряженности программы MedCalc. Порог статистической значимости измерений принимался как $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Обследовано 120 женщин, составивших три группы по 40 человек. Первая группа представлена пациентками, принимающими статины на фоне гипотиреоза. Вторая – пациентками без гипотиреоза, принимающими статины. Третья – пациентками с гипотиреозом, не принимающими статины. Все больные с гипотиреозом были медикаментозно компенсированы.

В 1-й и 3-й группах значимо не различалась концентрация ТТГ ($2,7 \pm 1,26$ и $2,5 \pm 1,31$ мЕд/л, $p=0,47$) и св.Т4 ($14,5 \pm 2,74$ и $14,7 \pm 2,75$ пмоль/л, $p=0,92$), принимаемые дозы левотироксина ($64,4 \pm 27,23$ и $77,2 \pm 33,73$ мкг/сут, $p=0,12$), средняя длительность гипотиреоза, составившая 6,8 и 6,4 лет ($p=0,75$). Структура причин гипотиреоза была также близка ($p > 0,05$): преобладал аутоиммунный тиреоидит (92,5 и 87,5% пациенток 1-й и 3-й групп), при небольших долях послеоперационного (5 и 12,5%) и кордарон-индуцированного гипотиреоза (2,5 и 0% больных). Во 2-й группе гипотиреоз исключали путем определения концентрации ТТГ, который в среднем составил $2,0 \pm 0,95$ мЕд/л.

Назначение статинов и их дозирование в 1-й и 2-й группах проводилось лечащими врачами-кардиологами для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Применяли аторвастатин (62,5 и 75,0% в 1-й и 2-й группе), симвастатин (7,5 и 5,0%) и розувастатин (30,0 и 20,0%); не различались

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика исследуемых групп

Параметр	Группа			p	
	1-я (n=40)	2-я (n=40)	3-я (n=40)		
Возраст, года	65±7,01	65,2±7,23	63,0±6,21	0,196	
ИМТ, кг/м ²	29,6±5,08	28,8±4,31	28,8±4,31	0,107	
ИБС	26 (65)	34 (85,0)	12 (30,0)	(1–2) 0,07	(1–2–3) 0,00
Стенокардия	24 (60,0)	31 (77,5)	10 (25,0)	0,14	0,00
ПИКС	6 (15,0)	4 (10,0)	0(0,0)	0,73	0,05
Атеросклероз	27 (67,5)	31(77,5)	24(60,0)	0,45	0,30
ГБ	27 (67,5)	38 (95,0)	28 (70,0)	0,26	0,01
ОНМК	1 (2,5)	3(7,5)	1(2,5)	0,61	1,0
Вертеброгенные нарушения	14 (35,0)	15(37,5)	12(30,0)	1,0	1,0
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	6 (15,0)	2(5,0)	5(12,5)	0,26	0,52
Полинейропатия	4 (10,0)	2(5,00)	3 (7,5)	0,33	0,68

Таблица 2. Липидный спектр в 1-й, 2-й, 3-й группах

Показатель	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=40)	p(1–2–3)	p(1–2)
ХС общий, ммоль/л	4,66±0,89	4,60±0,88	5,88±1,15	<0,001	0,55
ЛПВП, ммоль/л	1,60±0,37	1,62±0,31	1,52±0,36	0,36	0,80
ЛПНП, ммоль/л	2,50±0,65	2,41±0,69	3,31±0,71	<0,001	0,31
ТГ, ммоль/л	1,32±0,50	1,20±0,50	1,71±0,99	0,03	0,33

дозы статинов и длительность их приема (12,3±6,9 мес и 11,1±8,6 мес, $p>0,05$ во всех случаях).

Как видно из табл. 1, группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), частоте острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе ($p>0,05$). Пациенты 1-й и 2-й групп не различались и по частоте ССЗ ($p>0,05$), но в 3-й группе реже отмечались ишемическая болезнь сердца (ИБС) ($p<0,01$), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) ($p=0,05$) и гипертоническая болезнь (ГБ) ($p=0,01$), что закономерно с учетом включения в нее больных без статинотерапии. Группы были сходны по частоте сопутствующей патологии, включая вертеброгенные синдромы, варикозную болезнь вен нижних конечностей и полинейропатии ($p>0,05$).

Основные результаты исследования

При анализе опросников КОБ и КОС установлено, что пациентки 1-й группы, имевшие оба способствующих мышечным поражениям фактора (прием статинов, гипотиреоз), чаще жаловались на мышечную боль, чем женщины в группах контроля с одним фактором риска (67,5, 27,5 и 32,5% в 1-й, 2-й и 3-й группах, $p=0,0006$), характеризовались тенденцией к большей частоте жалоб на слабость (77,5, 55,0 и 55,0%; $p=0,056$, см. рис. 1).

По лабораторным данным, пациентки 1-й и 2-й групп характеризовались близкой степенью коррекции липидного обмена (табл. 2), судя по сопоставимым показателям концентрации общего ХС, ЛПВП, ЛПНП и ТГ ($p>0,05$). В свою очередь, в 3-й группе отмечена значимо большая концентрация общего ХС, ЛПНП и ТГ, ввиду отсутствия статинотерапии ($p<0,05$).

При сочетании статинотерапии и гипотиреоза в наибольшей степени менялись биохимические маркеры мышечных поражений, особенно КФК (167,2±108,82, 120,9±68,25 и 114,0±51,60 Ед/л в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно; $p=0,012$). По ЛДГ и миоглобину межгрупповых различий не было ($p>0,05$), но в 1-й группе средний титр миоглобина превышал норму (73,6, 59,2 и 54,8 соответственно). Активность ЛДГ в среднем оставалась в пределах референсных значений (366,4, 357,8 и 352,0 Ед/л соответственно).

Все 120 женщин генотипировались по *SLCO1B1*5* (с.521Т>С), межгрупповых различий частоты генотипов ТТ, ТС, СС не было ($p>0,05$). Следовательно, особую выраженность мышечных симптомов у больных 1-й группы нельзя связать со случайным попада-

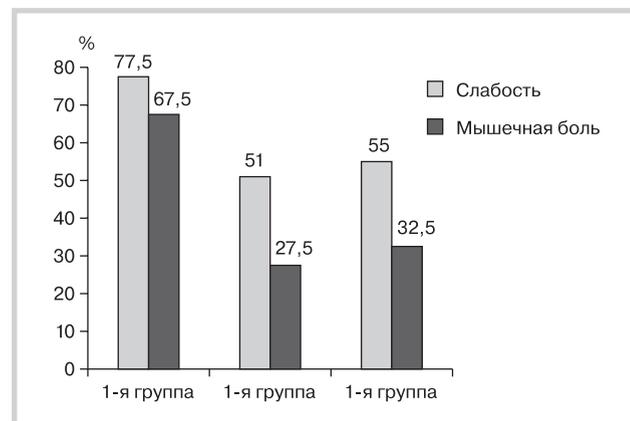


Рис. 1. Частота развития мышечной боли и слабости в 1-й, 2-й, 3-й группах.

нием в нее большего количества генетически предрасположенных к СПМ-СПС пациенток.

Итак, можно констатировать, что проведение статинотерапии больным с компенсированным гипотиреозом, безусловно, способствует коррекции липидного обмена и в этом смысле является эффективным.

В то же время ее безопасность требует уточнения, с учетом большей частоты клинических и биохимических симптомов мышечных поражений в основной группе относительно контроля, при той же степени наследственной предрасположенности к СПМ-СПС по результатам генотипирования.

На следующем этапе работы проводился корреляционный анализ; с учетом выявленных взаимосвязей предполагалось оценить возможные патогенетические механизмы возникновения мышечных симптомов в основной и контрольных группах наблюдения.

В 1-й группе боль в мышцах имела прямую корреляционную связь с биохимическими маркерами мышечного поражения (КФК $R=0,45$, $p=0,004$, ЛДГ $R=0,44$, $p=0,005$, миоглобин $R=0,30$, $p=0,057$), что указывало на органические изменения мышц, а также с длительностью статинотерапии ($R=0,35$, $p=0,026$) и наличием С-аллеля гена *SLCO1B1* ($R=0,35$, $p=0,028$).

Напротив, в обеих контрольных группах боль была достоверно и прямо взаимосвязана лишь с выявлением сопутствующей патологии, особенно вертеброгенных нарушений и варикозной болезни.

Полученные данные подтверждают, во-первых, большую выраженность мышечных поражений, и, во-вторых, особо значимый патогенетический вклад в их развитие, у принимавших препараты данного класса больных с компенсированным гипотиреозом.

Кроме того, по результатам корреляционного анализа, для всего контингента больных с компенсированным гипотиреозом была характерна слабая,

но статистически значимая прямая корреляционная связь ТТГ с наличием мышечной боли ($R=0,25$, $p=0,03$) и с активностью КФК ($R=0,25$, $p=0,028$). Это указывало, что по крайней мере у части больных полнота компенсации гипотиреоза может оказывать определенное влияние на выраженность нарушений мышечного метаболизма.

Для уточнения патогенетической значимости описанных взаимосвязей применили ROC-анализ, с целью установить «порог отсечения» концентрации ТТГ, при превышении которого угроза развития мышечных болей, ассоциированных с подъемом КФК, достоверно возрастает.

При построении ROC-кривых в 1-й группе не было найдено искомой точки отсечения и приемлемую статистическую модель построить не удалось (диагностическая чувствительность модели – 89,5%, специфичность – 38,1%, $p>0,05$). В 3-й группе, напротив, ROC-анализ выявил порог ТТГ в 2,86 мЕд/л (рис. 2), превышение которого предсказывало мышечные поражения у больных с компенсированным гипотиреозом со специфичностью 100%, чувствительностью – 65,7%, при площади под кривой 0,777 (хорошее качество модели) и $p<0,001$.

Таким образом, при гипотиреозе без статинотерапии значимо увеличена частота мышечных симптомов и активность КФК при значениях концентрации ТТГ выше 2,86 мЕд/л. Отсутствие возможности построить аналогичную статистическую модель для принимающих статины пациентов может быть связано с особо весомым вкладом побочных эффектов статинов в развитие у них мышечных нарушений, что маскирует действие других негативных факторов и снижает их относительную значимость.

На следующем этапе было проведено сравнение групп пациентов с гипотиреозом, принимающих и не

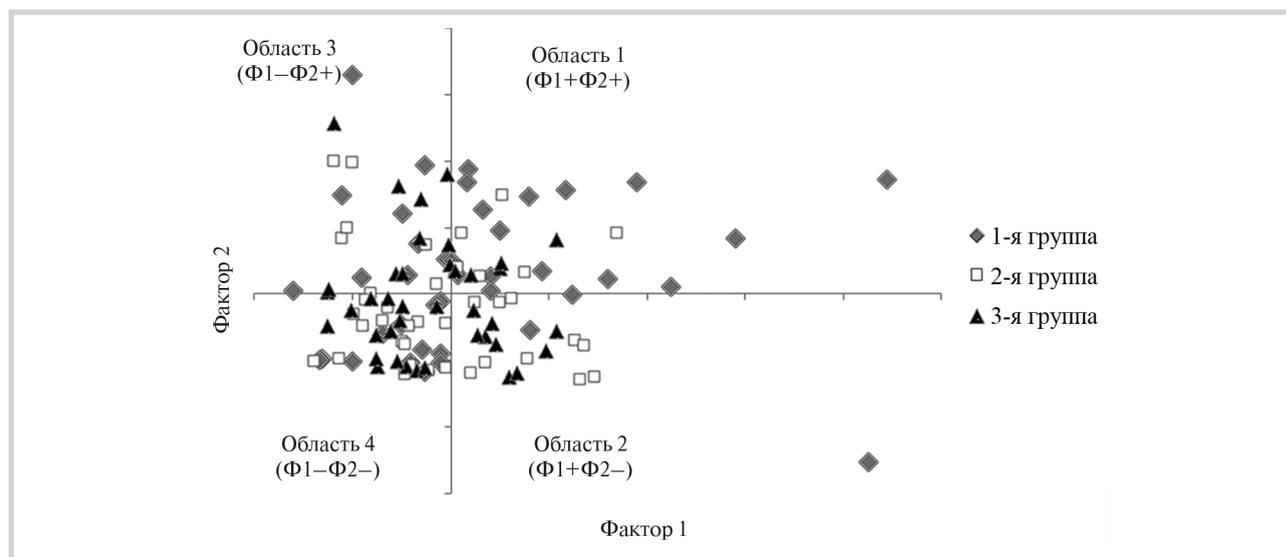


Рис. 2. ROC-кривая для ТТГ и мышечных болей, ассоциированных с повышением активности КФК, для 3-й группы.

Таблица 3. Сравнительная характеристика симптомов мышечных поражений 1-й и 3-й групп в зависимости от концентрации ТТГ

Параметры	1-я группа	3-я группа	p_{1-3}
		Боль, n (%)	
ТТГ 0,5–2,86	16 (64)	4 (17)	0,001
ТТГ >2,86	11 (73)	9 (53)	0,29
$P_{0,5-2,86}$	0,73	0,02	
		Слабость, n (%)	
ТТГ 0,5–2,86	18 (72)	12 (52)	0,23
ТТГ >2,86	13 (87)	10 (59)	0,12
$P_{0,5-2,86}$	0,44	0,53	
		КФК, Ед/л	
ТТГ 0,5–2,86	152±73,8	103±39,5	0,01
ТТГ >2,86	193±150,1	129±62,7	0,26
$P_{0,5-2,86}$	0,65	0,15	
		ЛДГ, Ед/л	
ТТГ 0,5–2,86	364±78,5	336±52,2	0,20
ТТГ 0,5–2,86	370±101,5	373±61,2	0,30
$P_{0,5-2,86}$	0,89	0,03	
		Миоглобин крови, титр	
ТТГ 0,5–2,86	82±96,5	47±29,3	0,045
ТТГ >2,86	60±33,4	66±32,9	0,62
$P_{0,5-2,86}$	0,71	0,03	

принимающих статины, в зависимости от выявленного порогового значения концентрации ТТГ, представленное в **табл. 3**.

Видно, что для пациентов с гипотиреозом, принимающих статины, не характерны значимые различия между подгруппами с разным значением концентрации ТТГ по частоте мышечных симптомов и активности ферментов ($p>0,05$). В тоже время в контрольной группе, напротив, среди лиц с высокой концентрацией ТТГ достоверно чаще возникают жалобы на боли в мышцах ($p=0,02$), повышена активность ЛДГ ($p=0,03$) и содержание миоглобина в крови ($p=0,03$).

Указанные различия между подгруппами внутри 1-й и 3-й групп наблюдения, в целом, подтверждают данные корреляционного и ROC-анализа, о важном вкладе концентрации ТТГ в развитие мышечных поражений у больных с компенсированным гипотиреозом без статинотерапии.

Кроме того, представленные в **табл. 3** данные показывают, что межгрупповые различия между пациентами, принимающими и не принимающими статины, возникают в основном за счет подгрупп с относительно низкой концентрацией ТТГ.

По-видимому, в 1-й группе прием статинов имеет доминирующее влияние на мышечные поражения при концентрации ТТГ ниже 2,86 мЕд/л, что проявляется большей, по сравнению с контролем, частотой развития болевого синдрома (64 и 17%; $p=0,001$), повышением активности КФК ($p=0,01$) и концентрации миоглобина ($p=0,045$). Отсутствие же аналогичных различий между подгруппами с большой концентрацией ТТГ может отражать тот факт, что при увеличе-

нии содержания ТТГ начинает возрастать роль гипотиреозного компонента, и это несколько нивелирует вклад статинов в развитие мышечных изменений.

На следующем этапе работы была уточнена количественная оценка риска СПМ-СПС у больных с компенсированным гипотиреозом с помощью факторного анализа, позволяющего объединить и сократить число характеризующих исследуемые группы параметров. В результате анализа было выделено 2 фактора. Первый фактор ($\Phi 1+$) характеризовался повышением маркеров мышечного поражения (активность КФК, ЛДГ и концентрация миоглобина в крови), второй ($\Phi 2$) – мышечной болью, слабостью и наличием С-аллеля в гене *SLCO1B1*5* (с.521Т>С). Совокупность положительных значений обоих факторов ($\Phi 1+$, $\Phi 2+$) была охарактеризована как «угроза СПМ-СПС». В результате подсчета факторных нагрузок для каждого пациента было определено, что положительные значения обоих факторов, и, соответственно, «угроза СПМ-СПС», чаще определялся в группе пациентов, принимающих статины на фоне гипотиреоза, в отличие от групп сравнения (40%, 15% и 12,5% пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно; $p=0,02$), что наглядно представлено на **рис. 3**.

Конечным шагом являлся расчет угрозы возникновения СПМ-СПС, что было осуществлено с помощью программы MedCalc. В результате количественного сравнения пациентов, имеющих «угрозу СПМ-СПС», в группе пациентов, принимающих статины на фоне гипотиреоза и принимающих статины пациентов без гипотиреоза, было определено, что наличие компенсированного гипотиреоза увеличивает угрозу развития СПМ-СПС в 2,7 раз.

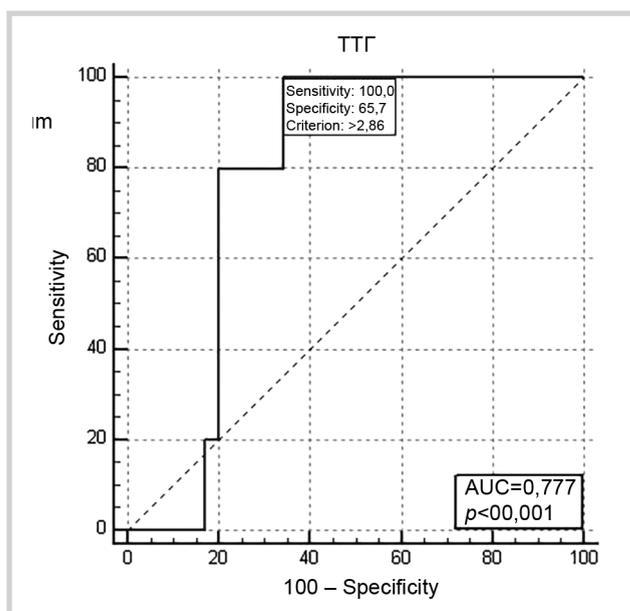


Рис. 3. График распределений пациентов групп исследования, согласно факторным нагрузкам.

Нежелательные явления

Проведение использованных в исследовании медицинских манипуляций не вызывало нежелательных явлений у обследуемых лиц.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

У пациентов, принимающих статины на фоне компенсированного гипотиреоза, чаще возникают жалобы на мышечную боль, которые нередко ассоциируются с увеличением маркеров мышечного поражения, а также с наличием С-аллеля в гене *SLCO1B1*5* (с.521Т>С). При компенсированном гипотиреозе вероятность развития болевого мышечного синдрома, ассоциированного с подъемом активности КФК, возрастает при концентрации ТТГ выше 2,86 мЕд/л. Наличие у пациентов компенсированного гипотиреоза повышает угрозу развития СПМ-СПС в 2,7 раза.

Обсуждение основного результата исследования

В настоящее время не существуют однозначного мнения в отношении безопасности применения статинов у больных гипотиреозом.

Мнение о гипотиреозе как о факторе риска СПМ-СПС относится к недиагностированному, а следовательно, некомпенсированному гипотиреозу [16]. Однако, исходя из некоторых новых данных, можно предположить, что гипотиреоз даже в состоянии компенсации может способствовать развитию мышечных поражений на фоне приема статинов.

В рамках настоящего исследования проводилась проверка данной гипотезы, получившей свое подтверждение.

Пациенты, имеющие гипотиреоз и принимающие статины, достоверно чаще имели мышечную боль и слабость, чем больные с одним фактором риска мышечных поражений (принимали статины или имели гипотиреоз). Только в основной группе боль ассоциировалась с подъемом мышечных ферментов (КФК, ЛДГ и миоглобина крови), имела прямую корреляционную связь с длительностью статинотерапии и с носительством С-аллеля гена *SLCO1B1*5*, что указывает как на большую тяжесть мышечных изменений, так и на особый вклад статинов в их развитие.

С помощью факторного анализа было определено, что угроза развития СПМ-СПС увеличивается при наличии компенсированного гипотиреоза в 2,7 раза.

При этом в нашем исследовании не отмечалось драматических событий при использовании малых и средних доз статинов на фоне компенсированного гипотиреоза, а мышечные симптомы у больных в основном были умеренными. Соответственно, нет оснований считать компенсированный гипотиреоз противопоказанием для назначения статинов. В то же время инициация терапии требует контроля активности КФК не только до, но и, желательно, в первые месяцы после начала приема препарата.

Повышение угрозы развития СПМ-СПС в основной группе возможно ввиду взаимного усугубления, акселерации мышечных расстройств в условиях сочетания приема статинов и компенсированного гипотиреоза. В последнее время появились данные о возможных минимальных метаболических изменениях у пациентов с гипотиреозом даже в состоянии компенсации [22], с чем согласуются и некоторые результаты настоящего исследования. В этом плане характерно, что для больных с компенсированным гипотиреозом была найдена «точка отсечения» концентрации ТТГ, равная 2,86 мМЕ/л, при превышении которой достоверно росла вероятность мышечных поражений.

В группе «гипотиреоз+статины» превышение порогового значения концентрации ТТГ не играло столь весомой роли, вероятнее всего, в связи со значимым дополнительным негативным влиянием статинов на мышечную ткань, маскирующим иные патогенетические воздействия.

Ограничения исследования

Ограничением исследования являлась одномоментность исследования, а, следовательно, невозможность динамического наблюдения за пациентами, в том числе за мышечными симптомами и маркерами мышечного поражения в случае отмены статинов, как подразумевается в соответствии с алгоритмом Naranjo.

Заключение

Компенсированный гипотиреоз не является противопоказанием для статинотерапии. Однако наличие даже компенсированного гипотиреоза у пациентов, принимающих статины, увеличивает угрозу развития симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов, и требует дополнительного мониторинга клинико-биохимических параметров мышечного метаболизма (особенно активности КФК).

Дополнительная информация

Источник финансирования. Проведение настоящего исследования осуществлено на личные средства коллектива авторов.

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

Участие авторов: Л.А. Луговая — сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Т.А. Некрасова — анализ полученных данных, статистическая обработка данных; Л.Г. Стронгин — концепция и дизайн исследования; Н.Г. Беляева — написание текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Raju SB, Varghese K, Madhu K. Management of statin intolerance. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(6):977-982. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.122602>
- Phillips PS, Haas RN, Bannykh S, et al. Scripps Mercy Clinical Research Center. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med.* 2002;137(7):581-585. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00009>
- Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson IA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol.* 2012;6(3):208-215. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.03.003>
- Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Сусеков А.В., и др.; РКО/НОА/РосОКР. *Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза.* Российские рекомендации. В пересмотр. М. 2012;50. Kukharchuk VV, Kononov GA, Susekov AV, et al. RKO/NOA/RosOKR. *Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza.* Rossiiskie rekomendatsii. V peresmotr. M. 2012;50. (In Russ.).
- Карпов Ю.А., Булкина О.С. Европейские рекомендации по лечению дислипидемий — 2016. Липидснижающая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожными коронарными вмешательствами. *Медицинский совет.* 2016;17:18-23. Karpov YuA, Bulkina OS. European recommendations on therapy of dyslipidemias — 2016 Lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary interventions. *Meditsinskii sovet.* 2016;17:18-23. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-18-23>
- Smithson J. Drug induced muscle disorders. *Australian Pharmacist.* 2009;28(12):1056-1062.
- Петров А.В., Луговая Л.А., Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А. Недиагностированный гипотиреоз — фактор риска возникновения рабдомиолиза при терапии статинами. *Клиническая и экспериментальная тиреодология.* 2014;10(4):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: <https://doi.org/10.14341/ket2014426-33>
- Bitzur R, Kohen R, Kamari Y, Harats D. Intolerance to statins: mechanisms and management. *Diabetes Care J.* 2013;36(2):325-330. doi: <https://doi.org/10.2337/dcS13-2038>
- Дамулин И.В., Оразмуратов Г.О. Неврологические нарушения при гипотиреозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(3):82-86. Damulin IV, Orazmuratov GO. Neurologic disorders in hypothyreosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011;111(3):82-86. (In Russ.).
- Затейщиков Д.А. Проблемы безопасности статинов. *Фарматека.* 2005;8:75-78. Zateishchikov DA. Problemy bezopasnosti statinov. *Pharmateca.* 2005;8:75-78. (In Russ.).
- Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation.* 2006;114(25):2788-2797. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624890>
- Kiernan TJ, Rochford M, McDermoff JH. Simvastatin induced rhabdomyolysis and an important clinical link with hypothyroidism. *Int J Cardiol.* 2007;119(3):374-376. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.07.233>
- Kisch E, Segall HS. Interaction between simvastatin and L-thyroxine. *Ann Intern Med.* 2005;143(7):547. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-7-200510040-00025>
- Berta E, Harangi M, Zsíros N, et al. Effect of thyroid hormone status and concomitant medication on statin induced adverse effects in hyperlipidemic patients. *Pharmazie.* 2014;69(6):420-423.
- 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: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.05.005>
- 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: <https://doi.org/10.1007/s10557-005-5686-z>
- Khelif Y. Prevalence of myopathy in subjects on statin therapy attending the national center for diabetes, endocrinology and genetics in Jordan. *Endocrinol Metab Syndr.* 2015;4(4):6-8. doi: <https://doi.org/10.4172/2161-1017.1000204>
- The SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy — a genomewide study. *N Engl J Med.* 2008;359(8):789-799. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801936>
- Ahmad Z. Statin intolerance. *Am J Cardiol.* 2014;113(10):1765-1771. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.02.033>
- Харченко Ю.А. Адекватная оценка боли — залог ее успешного лечения. *Universum: Медицина и фармакология.* 2014;5(4):1-16. Kharchenko YA. Adequate assessment of pain is the pledge of successful treatment. *Universum: Medicine and pharmacology.* 2014;5(4):1-16. (In Russ.). Дата обращения: 31.01.20. URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1229>

21. Mendoza TR, Shelley XW, Cleeland SC, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*. 1999;85(5):1186-1196. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990301\)85:5<1186::AID-CNCR24>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990301)85:5<1186::AID-CNCR24>3.0.CO;2-N)
22. Sindoni A, Rodolico C, Pappalardo MA, et al. Hypothyroid myopathy: a peculiar clinical presentation of thyroid failure. Review of literature. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(4):499-519. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9357-0>

Рукопись получена: 09.03.2019
Одобрена к публикации: 25.01.2020
Опубликована online: 30.01.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

***Беляева Наталия Геннадьевна**, к.м.н. [**Natalya G. Beliaeva**, MD, PhD]; адрес: Россия, 603005, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [address 10/1, Minin and Pozharsky Sq, 603005 Nizhny Novgorod, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-2729>; eLaibrary SPIN: 1930-1366; e-mail: beliaeva_ng@mail.ru

Луговая Лия Александровна, [**Liya A. Lugovaya**, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9920-3139>; eLaibrary SPIN: 3476-0505; e-mail: liya.lugovaya@inbox.ru

Некрасова Татьяна Анатольевна, д.м.н. доцент [**Tatyana A. Nekrasova**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3184-8931>; eLaibrary SPIN: 4439-7479; e-mail: tatnekrasova@yandex.ru

Стронгин Леонид Григорьевич, д.м.н., профессор [**Leonid G. Strongin**, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-2729>; eLaibrary SPIN: 9641-8130; e-mail: malstrong@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Луговая Л.А., Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Беляева Н.Г. Компенсированный гипотиреоз и прием статинов: симптомы поражения мышц и нарушения мышечного метаболизма. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65:6:408-416. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10133>

TO CITE THIS ARTICLE:

Lugovaya LA, Nekrasova TA, Strongin LG, Beliaeva NG. Compensated hypothyroidism and statin administration: symptoms of muscle damage and muscle metabolism disorders. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(6):408-416. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10133>