

УДК: 615.272.4.065

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ АТОРВАСТАТИНА В ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ БОЛЬНЫХ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

Кутепов В.А., Махлаев В.С.

Научный руководитель: к.м.н. Соболева Н.И.

Курский государственный медицинский университет, Курск, e-mail: sobolevani@yandex.ru

Для оценки неблагоприятных побочных влияний гиполипидемической терапии аторвастатином было проведено клиническое и гериатрическое обследование лиц пожилого возраста. В исследование включались 64 пожилых пациента, страдающие ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения, ИФК, НИА, ИФК, получающие бисопролол, лизиноприл. Им также был назначен аторвастатин в дозе 10 мг в сутки в течение 6 месяцев. В работе использовались методы определения показателей композиционного состава тела методом биоимпедансометрии с использованием анализатора Tanita BC-582, абсолютной и относительной величины силы мышц кисти с помощью ручного динамометра ДК-50. Для анализа модуляции высших мозговых функций был использован MoCA-тест. Состояние эмоциональной сферы и ее динамики оценивали с помощью шкалы депрессии Гамильтона (HRDS) (1959 г.). Для оценки влияния гиполипидемической терапии на функции поддержания равновесия использовали пробу Яроцкого. Модификацию передвижения в пространстве исследовали с помощью теста «Встань и иди». На фоне гиполипидемической терапии отмечено замещение мышечной массы жировой тканью, приводившее к достоверному снижению абсолютной и относительной величины силы кисти. По окончании исследования зафиксировано снижение беглости речи больных, формирование склонности к депрессивным расстройствам. У большей части пациентов использование аторвастатина приводило к нарушению равновесия, выявляемого с помощью пробы Яроцкого. При применении статины выявлено удлинение времени выполнения теста «Встань и иди», свидетельствовавшее о формировании нарушений вставания и ходьбы, служащих факторами риска развития падений лиц старшего возраста. Подобные изменения могут усиливать выраженность инволютивных изменений, что обуславливает необходимость патогенетически и геронтологически обоснованного подхода к назначению препаратов группы статинов.

Ключевые слова: статины, композиционный состав тела, мышечная сила, когнитивные функции, пожилой возраст.

UNDESIRABLE ADVERSE REACTIONS OF ATORVASTATIN IN STATIN THERAPY IN OLDER PATIENTS

Kutevov V. A., Maglev V. S.

Scientific supervisor: Soboleva N. I.

Kursk state medical University, Kursk, e-mail: sobolevani@yandex.ru

To assess the adverse side effects of lipid-lowering therapy with atorvastatin, a clinical and geriatric examination of elderly people was conducted. The study included 64 elderly patients suffering from coronary heart disease, stable angina, IAFK, NIA, IAFK, receiving bisoprolol, lisinopril. They were also prescribed atorvastatin at a dose of 10 mg per day for 6 months. The methods of determining the indicators of the compositional composition of the body by bioimpedance method using Tanita BC-582 analyzer, absolute and relative strength of the muscles of the hand using a hand dynamometer DC-50 were used. The MoCA test was used to analyze the modulation of higher brain functions. The state of the emotional sphere and its dynamics were assessed using the Hamilton depression scale (HRDS) (1959). Yarotsky's sample was used to assess the effect of lipid-lowering therapy on balance maintenance functions. The modification of movement in space was investigated with the help of the "Stand up and go" test. Against the background of lipid-lowering therapy, the replacement of muscle mass with adipose tissue was noted, which led to a significant decrease in the absolute and relative values of hand strength. At the end of the study, there was a decrease in the fluency of speech of patients, the formation of a tendency to depressive disorders. In most patients, the use of atorvastatin led to an imbalance detected by the Yarotsky test. When using statin revealed lengthening the time of the test "Get up and go", indicating the formation of disorders of standing and walking, serving as risk factors for falls of older persons. Such changes may increase the severity of involutive changes, which necessitates a pathogenetically and gerontologically sound approach to the appointment of drugs of the statin group.

Key words: statins, body composition, muscle strength, cognitive functions, old age.

Аторвастатин остается одним из самых назначаемых гиполипидемических средств, особенно из группы статинов. Их назначение при повышении уровня холестерина и

липопротеинов низкой плотности в условиях невозможности коррекции их уровня с помощью диеты при ишемической болезни сердца (ИБС) считается общепризнанным.

Гиполипидемическое действие статинов заключается в подавлении в печени биосинтеза холестерина по меволоновому пути [9]. Данный процесс неизменно сопровождается значительным снижением производства коэнзима Q10, ядерного фактора каппа-B (NF-κB), а также вызывает нарушение производства таупротейна, селенопротеина и долихоллов [1, 3, 8].

Доказано, что применение статинов приводит к свободнорадикальному повреждению не только жиров, но и всех органических молекул. Их активное воздействие способствует торможению окислительного фосфорилирования, снижению уровня убихинона [7, 10]. А при использовании аторвастатина описано ускорение апоптоза мышечных клеток из-за активации нелизосомных эндонуклеаз [1, 2, 3].

Но нельзя забывать, что холестерин выполняет в организме важнейшие функции, а снижение его уровня сопровождается подавлением его жизненно необходимых эффектов: синтез стероидных гормонов, витамина D, желчных кислот, поддержание иммунологической активности организма, регуляция проницаемости плазмолемм и поддержание их устойчивости, передача нейротрансмиттеров, обеспечение клеточной устойчивости к перепаду температур [2, 3].

В литературе описаны состояния, развивающиеся вследствие подавления основных функций холестерина: повышение уровня трансаминаз [2], «статиновая миопатия» [4, 5], рабдомиолиз [6], периферическая нейропатия [6], нарушения эмоциональной и когнитивной сферы [4, 6], болезнь Паркинсона, сахарный диабет 2-ого типа [7], хронический панкреатит [5, 8], сахарный диабет [3], эректильная дисфункция, катаракта.

Такие дополнительно повреждающие факторы как пожилой и старческий возраст, принадлежность к женскому полу, дефицит массы тела, сопутствующая патология печени и почек, сахарный диабет, гипотиреоз, полипрагмазия, избыточное употребление алкоголя, особенности диеты [2, 8, 9] значительно повышают риск развития неблагоприятных побочных реакций статинов.

Если необходимость терапии статинами как средству профилактики при заболеваниях сердечно-сосудистой системы доказана, то данные о ее влиянии на стареющий организм немногочисленны, не учитывают совместного влияния препарата и инволютивных модификаций организма, что и определяет интерес к рассматриваемому вопросу.

Цель работы: оценка риска развития и выраженности неблагоприятных побочных реакций терапии аторвастатином у лиц пожилого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы исследования

В ходе исследования нами было обследовано 64 пациента 60-75 лет (средний календарный возраст – $65,81 \pm 0,78$ лет), страдающих ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения, ПФК, НША, ШФК. Все обследуемые получали бисопролол в дозе 10 мг/сутки, лизиноприл в дозе 10 мг/сутки. Им также был назначен аторвастатин в дозе 10 мг в сутки в течение 6 месяцев.

В группах исследования преобладали женщины.

Перед включением в исследование пациентами дано согласие на участие в нем. По окончании лечения повторно исследовались изучаемые показатели.

В работе использовались методы определения показателей композиционного состава тела методом биоимпедансметрии с использованием анализатора Tanita BC-582 (Япония), силы мышц кисти с помощью ручного динамометра ДК-50 с вычислением относительной величины силы кисти. Для анализа модуляции высших мозговых функций был использован МоСА-тест. Состояние эмоциональной сферы оценивали с помощью шкалы депрессии Гамильтона (HRDS) (1959 г.). Модификацию передвижения в пространстве и равновесия исследовали с помощью теста «Встань и иди» (TimedUpandGoTest).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программ MicrosoftExcel 2010.

Результаты исследования

В амбулаторных картах пациентов жалоб пациентов на побочные эффекты гиполипидемического средства лечащими врачами зафиксировано не было. Также ни в одном из случаев не была произведена липидограмма с отражением степени атерогенности дислипидемии.

Показатель общего холестерина наблюдаемых до включения в исследование достигал $6,72 \pm 0,69$ ммоль/л. Через 6 месяцев проводимой терапии целевые значения уровня холестерина достигнуты не были – $5,24 \pm 0,41$ ммоль/л ($p > 0,05$).

Влияния терапии аторвастатином на вес тела обследованных не зафиксировано: средняя масса больных до начала терапии составляла $83,47 \pm 0,71$ кг и после значительно не изменялась – $84,08 \pm 0,83$ кг ($p > 0,05$). При этом в композиционном составе тела обследованных были отмечены существенные перестройки. Так базовые показатели композиционного состава тела обследованных были следующие: уровень общего жира (ОЖ) составлял $29,88 \pm 0,61\%$, висцерального жира (ВЖ) – $10,11 \pm 0,37$ у.е. и мышечная масса (ММ) – $39,36 \pm 0,43$ кг. Если доля общего жира в композиционном составе тела на фоне приема аторвастатина достоверно не изменялось – $31,06 \pm 0,73\%$ ($p > 0,05$), то качественные изменения

распределения жировой ткани были выявлены. Так объем висцерального жира увеличивался до $14,34 \pm 0,41$ у.е. ($p < 0,05$), что соответствовало уже высокому уровню его содержания.

При этом мышечная масса обследованных уже через 6 месяцев приема препарата достоверно снижалась до $- 32,94 \pm 0,56$ кг ($p < 0,01$). Подобное уменьшение при параллельном возрастании содержания общего и висцерального жира может свидетельствовать о ее жировом замещении, формировании саркопенического ожирения.

Модификации подвергались не только количественные показатели, но и качественные, в первую очередь, функциональные: абсолютная величина силы мышц кисти обследованных до исследования достигала $15,22 \pm 0,38$ кг, тогда как у лиц, получающих аторвастатин в течение 6 месяцев, данный показатель уменьшался до $10,24 \pm 0,42$ кг ($p < 0,01$).

Исходная относительная величина силы мышц кисти наблюдаемых составляла $18,23 \pm 0,19\%$, у лиц после 180-дневной гиполипидемической терапии зарегистрировано статистически значимое изменение соответствующего показателя до $12,18 \pm 0,23\%$ ($p < 0,01$), что подтверждает не только потерю мышечной массы, но и ее функциональное истощение.

Оценка когнитивных функций с помощью МоСА-теста достоверных изменений не выявила. Так общее количество баллов, полученных пациентами до начала гиполипидемической терапии, составило $27,86 \pm 0,23$ баллов. По истечении 6 месяцев терапии аторвастатином данный показатель снижался до $25,84 \pm 0,31$ баллов ($p > 0,05$).

При этом один из разделов МоСА-теста – беглость речи – у всех обследованных был оценен в один балл (испытуемый называл более 11 слов или более за 60 секунд) как до назначения гиполипидемической терапии, так и после 6 месяцев приема аторвастатина. Но если до начала терапии пациенты демонстрировали результат, равный $21,36 \pm 1,08$ слов, то по окончании исследования – $16,84 \pm 0,71$ слов ($p < 0,001$).

У больных ИБС до включения в исследование не были выявлены эмоциональные нарушения – их суммарный балл при оценке с помощью шкалы Гамильтона составлял $4,91 \pm 0,27$ баллов. У части больных (31,81%) изменения эмоциональной компоненты в ходе наблюдения выявлено не было. У остальных отмечалось значимое возрастание показателя до $9,41 \pm 0,32$ баллов ($p < 0,001$), что соответствовало легкому депрессивному расстройству.

При исследовании модификации передвижения в пространстве и равновесия время выполнения теста «Встань и иди» изменялось с исходного $7,38 \pm 0,24$ секунд до $13,01 \pm 0,37$ секунд после 6 месяцев терапии аторвастатином ($p < 0,05$). При этом 32,81% обследованных выполняли пробу с результатом более 14 секунд, что служило маркером высокого риска падений.

Выводы:

1. При терапии аторвастатином отмечена как качественная, так и количественная перестройка композиционного состава тела: уменьшение мышечной массы со снижением абсолютной и относительной мышечной силы и возрастание уровня висцерального жира.
2. По окончании исследования зафиксировано снижение беглости речи больных.
3. Применение данного лекарственного средства приводило к формированию склонности к депрессивным расстройствам у 68,19% пациентов.
4. Удлинение времени выполнения теста «Встань и иди» при применении статина свидетельствовало о формировании изменений статодинамической функции в виде нарушений вставания и ходьбы, а у 32,81% обследованных служило маркером высокого риска падений.

Таким образом, коррекция гиперхолестеринемии аторвастатином у пожилых больных ишемической болезнью сердца приводила к уменьшению мышечной массы с параллельным замещением ее жировой тканью, достоверному снижению параметров силы мышц, значимым нарушениям когнитивных функций, склонности к депрессии, нарушению равновесия и координации движений, а, следовательно, – прогрессированию основных гериатрических синдромов. Соответствующие изменения обуславливают необходимость постоянного мониторинга за состоянием пациентов при терапии статинами, раннего выявления возможных побочных реакций, а также патогенетически обоснованного подхода к назначению наиболее безопасных и эффективных препаратов этого класса особенно у лиц старшего возраста.

Литература

1. Stroes E.S. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management// Eur. Heart J. 2015. Vol. 36. P. 1012-1022.
2. Bays H. An Assessment by the Statin Liver Safety Task // J. Clin. Lipidology. 2014. Vol. 8. P. S47-S57.
3. Rojas-Fernandez C.H. An Assessment by the Statin Cognitive Safety/ C.H. Rojas-Fernandez, L.B. Goldstein, A.I. Levey et al. // J. Clin. Lipidology. 2014. Vol. 8. P. S5-S16.
4. Ridker P.M. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial/ P.M. Ridker, A. Pradhan, J.G. MacFadyen et al. // Lancet. 2012. Vol. 380. P. 565-571.
5. Parker B.A. Effect of statins on skeletal muscle function// Circulation. 2013. Vol. 127. P. 96-103.
6. Rosenson R.S., Baker S.K., Jacobson T.A., et al. An Assessment by the Statin Muscle Safety // J. Clin. Lipidology. 2014. Vol. 8. P. S58-S71.

7. Toth P.P., Harper C.R., Jacobson T.A. Clinical characterization and molecular mechanisms of statin myopathy // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2008. Vol. 6(7). P. 955-969.
8. Di Stasi S.L., MacLeod T.D., Winters J.D., Binder-Macleod S.A. Effects of statins on skeletal muscle: a perspective for physical therapists. // *Phys. Ther.* 2010. Vol. 90(10). P. 1530-1542.