

УДК 615.24.244

## СТАТИНОВА МІОПАТІЯ ТА ШЛЯХИ ЇЇ ПОДОЛАННЯ

*Деримедвідь Л.В., Верейтинова В.П.*

**Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**

**Вступ.** На сьогоднішній день у медицині та фармації досить гостро стоїть проблема створення не тільки ефективних але й безпечних ліків. Особливо актуально це стосується препаратів, які застосовують тривалий час, а інколи й протягом усього життя. До цих класів препаратів відносять гормональні ліки, гіпотензивні ліки, гіполіпідемічні засоби, ферменти, тощо.

Поява побічних реакцій на ліки не тільки зменшує комплаєнс пацієнта, але й може становити загрозу життю.

Побічна реакція (ПР) – будь-яка небажана негативна реакція, яка виникає під час застосування лікарських засобів. ПР поділяються на передбачувані та непередбачувані, а в залежності від наслідків для здоров'я людини – на серйозні та несерйозні.

Серйозна ПР – це будь-який несприятливий клінічний прояв під час застосування лікарського засобу (незалежно від дозування), який представляє загрозу для життя та навіть призводить до смерті, вимагає госпіталізації або подовження терміну госпіталізації, призводить до тимчасової або значимої непрацездатності, інвалідизації, є причиною появи новоутворень у людини, вродженої аномалії чи вади розвитку плода. Якщо ж ПР не мала зазначених вище наслідків для організму людини, її слід розцінювати як несерйозну.

Однією з серйозних побічних реакцій на ліки є розвиток рабдоміолізу (РМ) та міопатії. Міопатія – це патологія, яка розвивається внаслідок порушень обміну речовин в м'язі, і призводить до атрофії м'язових волокон. Рабдоміоліз – це грубе порушення цілісності м'язових волокон скелетних м'язів, що супроводжується значним підвищенням рівня креатінфосфокінази (КФК) крові. Найчастіша причина смерті при РМ патології – порушення серцевого ритму внаслідок гіперкаліємії. За даними багатьох досліджень щодо поширеності РМ, значне число випадків залишаються недіагностованими. Рівень смертності при РМ досягає 10%, а вірогідність летального наслідку істотно збільшується при приєднанні ниркової недостатності.

Причини РМ діляться на травматичні (синдром тривалого здавлення, синдром позиційної ішемії, судоми, значне фізичне навантаження) та нетравматичні (гіпокаліємія, м'язова дистрофія, запальні захворювання м'язів (дерматоміозит), інфекції (лептоспіроз, леогінелез, грип та ін.), використання деяких ліків. При РМ у системний кровотік надходить велика кількість внутрішньоклітинних субстанцій (гістаміну, серотоніну, лізосомальних і мітохондріальних ферментів, оліго- і поліпептидів) з наступним розвитком ендотоксикозу. Надходження в загальний кровотік продуктів руйнування м'язів веде до розвитку гострої ниркової недостатності, появи поліорганної недостатності, що становить загрозу для життя хворого. РМ проявляється міалгіями, м'язовою стомлюваністю і міоглобулінурією. Найбільш частою причиною РМ та міопатії серед лікарських препаратів, ймовірно, є статини.

**Мета досліджень.** Метою досліджень було проведення аналізу літературних даних щодо розвитку статинової міопатії та шляхів її подолання. Статини – гіполіпідемічні засоби, які рекомендовані для призначення всім хворим на ішемічну хворобу серця (ІХС), атеросклероз (рівень доказовості А) та при інших захворюваннях.

**Методи досліджень:** інформаційно-аналітичні.

**Результати та їх обговорення.** За механізмом дії статини є інгібіторами гідроксиметилглутарил СоА-редуктази (HMG-CoA-редуктази), ферменту, що регулює синтез холестеролу. Типовими ПР при застосуванні статинів є алергічні реакції, запаморочення, головний біль; безсоння; загальне нездужання; погіршення короткочасної пам'яті; сонливість; прискорене серцебиття; збільшення проникності кровоносних судин; бронхіт; риніт; астеничний синдром; запор або діарея, метеоризм; біль у животі; гепатит, жовтяниця; катаракта; панкреатит; болі в суглобах та м'язах – від міалгії до розвитку рабдоміолізу.

Згідно з даними рандомізованих контрольованих досліджень скарги на міалгію пред'являють приблизно 5-7% пацієнтів, що приймають статини. У дослідженні PRIMO міотоксичні ПР на фоні використання статинів з'являлися в середньому через місяць після початку терапії

Збільшення ймовірності ПР із боку м'язів спостерігається при збільшенні дози препаратів (рівень доказів 1А). До факторів, що підвищують ризик розвитку міопатії, відносяться: літній вік, жіноча стать, гіпотиреоз, супутні порушення функції нирок і печінки; супутнє призначення антибіотиків-макролідів (еритроміцин та ін.), даназолу, нікотинової кислоти, фібратів (гемфіброзилу), протигрибкових засобів (азолів), верапамілу, аміодарону, а також при вживанні грейпфрутового соку. Ці ліки можуть викликати м'язові ПР як у комбінації зі статинами, так і самостійно.

Також є данні про те, що ймовірність розвитку та виразність проявів міопатії збільшуються при поєднанні терапії статинами та фізичних навантажень (майже 25% пацієнтів із високою фізичною активністю на тлі використання статинів відчувають м'язову слабкість, болі в м'язах і судом). Існують данні і про генетично обумовлений поліморфізм метаболізму статинів.

Одним із вірогідних механізмів виникнення міотоксичних ПР на фоні використання статинів вважають внутрішньоклітинне виснаження необхідних метаболітів і дестабілізацію клітинних мембран. Відомо що статини можуть порушувати процес окислення жирних кислот, зменшувати вміст коферменту Q<sub>10</sub>. Коензим Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) – жиророзчинний антиоксидант, є важливим ко-фактором ланцюга переносу електронів у мітохондріях. В організмі людини кофермент Q синтезується з мевалонової кислоти і похідних тирозину і фенілаланіну, а також потрапляє із продуктами харчування (яловичиною, макрелью, тунцем, кунжутною олією, тощо).

Статини блокують синтез фарнезил фосфату, проміжного продукту в синтезі CoQ<sub>10</sub>) і посилюють деградацію білка у міоцитах шляхом зміни активності атрогіна-1 і убіквітину. На наш погляд, важливим фактором

виникнення статинової міопатії може бути й генетична схильність пацієнтів до метаболічної міопатії та м'язових розладів.

У дослідженнях Räävä H et al., (2005) було встановлено, що на фоні високодозової терапії статинами спостерігається зниження концентрації CoQ<sub>10</sub>. Тому логічно припустити, що додавання до ліпофільних статинів коензиму Q<sub>10</sub> дозволить зменшити ймовірність статинової міопатії.

Аналізуючи результати закордонних рандомізованих досліджень щодо доцільності даних комбінацій за останні роки було виявлено суперечливі результати. Результати подвійного сліпого плацебо контрольованого рандомізованого дослідження і мета-аналізу не виявили переваги даної комбінації [2,4].

У той же час у дослідженнях фахівців Карлового університету (Прага) після шестимісячного введення коензиму Q<sub>10</sub> спостерігались статистично значущі зменшення інтенсивності болю в м'язах (знизилися в середньому на 53,8% (p < 0,0001), а м'язова слабкість зменшилась на 44,4% (p < 0,0001) [5].

Згідно даних FDA додавання до статинів коензиму Q<sub>10</sub> зменшує ймовірність розвитку РМ та міопатії [3]. Також позитив вплив застосування коензиму Q<sub>10</sub> на фоні терапії статинами було описано у роботах [1].

**Висновки.** Враховуючи те, що коензим. Q<sub>10</sub> покращує стан вуглеводного обміну, покращує артеріальний тиск при гіпертонічній хворобі, чинить помірну кардіопротекторну дію та в деяких випадках зменшує прояви міопатії та РМ, ми вважаємо перспективним створення комплексного препарату, що містить статини та коензим. Q<sub>10</sub>.

#### Список літератури

1. Барна О.М.. Можливості коензиму Q10 в кардіологічній практиці: від корекції окислювального стресу до кардіологічного континууму// Ліки України. 2013. –№6 (172). – С. 19-26
2. Banach M., Serban C., Sahebkar A., et al., Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effects of Coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clinic Proc* 2015;90:24—34
3. Peter H. Langsjoen. The clinical use of HMG CoA-reductase inhibitors (statins) and the associated depletion of the essential co-factor coenzyme Q<sub>10</sub>; a review of pertinent human and animal data// [https://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/02/may02/052902/02p-0244-cp00001-02-exhibit\\_a-vol1.pdf](https://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/02/may02/052902/02p-0244-cp00001-02-exhibit_a-vol1.pdf).
4. Taylor B.A., Lorson L., White C.M., Thompson P.D. A randomized trial of Coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis* 2015;238: 329—335.
5. The effect of coenzyme Q10 in statin myopathy/ Zlatohlavek L1, Vrablik M, Grauova B, Motykova E, Ceska R.// *Neuro Endocrinol Lett.* 2012;33 Suppl 2:98-101.