

ОБЗОРЫ

НАЗНАЧЕНИЕ СТАТИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПОТИРЕОЗОМ: ВОЗМОЖНЫЕ РИСКИ

О.Д. Рымар, С.В. Мустафина, Ю.А. Малышенко

ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Нарушения функции щитовидной железы и нарушения липидного обмена тесно связаны патогенетически. В течение последних лет обсуждается эффект L-тироксина на липидный профиль. По данным различных исследований, нормализация показателей липидного профиля происходит не во всех случаях при достижении эутиреоза.

По данным литературы, посвященной пользе и риску применения статинов при гипотиреозе, декомпенсированный гипотиреоз может способствовать развитию миалгии и/или миоита, сопровождающихся повышением концентрации креатинфосфокиназы у больных, которые принимают статины. Есть несколько публикаций клинических случаев развития рабдомиолиза на фоне лечения статинами у лиц с недиагностированным, некомпенсированным манифестным гипотиреозом. Учитывая риск развития рабдомиолиза, практически во всех случаях следует оценивать уровень ТТГ до начала применения статинов.

Ключевые слова: гипотиреоз, статины, L-тироксин, рабдомиолиз, щитовидная железа.

Нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ) тесно связаны с нарушениями липидного обмена, в первую очередь патогенетически, поскольку гормоны ЩЖ — трийодтиронин (Т₃) и тироксин (Т₄) играют одну из ключевых ролей в липидном и липопротеидном метаболизме. Выраженность нарушений липидного обмена обратно пропорциональна уровню Т₄ и прямо пропорциональна уровню тиреотропного гормона (ТТГ), при этом проатерогенные изменения липидного спектра проявляются уже при субклиническом гипотиреозе (СГ). Тиреоидные гормоны ингибируют образование окисленных липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), тем самым проявляют антиатерогенный эффект. В некоторых исследованиях показано, что тиреоидные гормоны могут стимулировать активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим

A-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) — ключевого фермента биосинтеза холестерина. При гипотиреозе снижено количество рецепторов к ЛПНП в гепатоцитах.

КОРРЕКЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПОТИРЕОЗА

Вопрос коррекции дислипидемии при лечении гипотиреоза остается достаточно сложным и неоднозначным до настоящего времени [1, 2].

G.C. Michalopoulou с соавт. (1998 г.) пришли к выводу, что лицам с высоконормальным ТТГ (2–4,0 Мед/л) и положительными антителами к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), с повышенным уровнем холестерина (>7,5 ммоль/л) возможно назначение препаратов L-тироксина. Однако исследователи подчеркивают, что такие

Рымар Оксана Дмитриевна — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: orymar23@gmail.com

Мустафина Светлана Владимировна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: svetlana3548@gmail.com

Малышенко Юлия Александровна — аспирант лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: doctor-yula@mail.ru

© Рымар О.Д., Мустафина С.В., Малышенко Ю.А., 2012

рекомендации должны быть подтверждены в дальнейших крупных исследованиях [3].

Существует достаточно много противоречивых публикаций и исследований об эффектах приема препаратов L-тироксина на липидный профиль у пациентов с гипотиреозом. По данным ряда исследований, не удается достигнуть компенсации гиперлипидемий при нормализации тиреоидного статуса [4, 5]. По данным J.A. Franklyn и соавт. (1993 г.), скорость и степень снижения уровня липидов зависят от дозы принимаемого L-тироксина; наилучший эффект достигается при длительном его приеме или при назначении супрессивных доз (подавление уровня ТТГ до низких значений). Дозы L-тироксина, которые снижают ТТГ ниже нормы, могут иметь более существенное влияние на липиды, чем дозы, которые восстанавливают ТТГ до нормальных значений [6].

Некоторые одномоментные исследования не выявили значительных различий в содержании холестерина (ОХС) у здоровых лиц и больных СГ [7–9]. В работе T. Diekman et al. (1995) не обнаружено значимого снижения уровня ОХС и атерогенных липопротеидов на фоне заместительной терапии СГ [4]. В работе В.В. Фадеева с соавт. (2005 г.) у части пациентов при проведении заместительной терапии L-тироксином отмечалось улучшение липидного профиля. При детальном анализе этой группы выявлено, что эти пациенты отличались от остальных более высоким исходным уровнем ОХС, меньшим стажем ишемической болезни сердца (ИБС) и меньшим индексом массы тела (ИМТ) [10]. Другие исследователи также отмечали зависимость эффекта заместительной терапии на содержание ОХС от его исходного уровня [11]. S.A. Wiseman et al. (1993 г.) показали, что уровень ОХС в плазме крови больных первичным гипотиреозом снижается при назначении L-тироксина. При этом величина снижения зависит от вариантов генов, кодирующих рецепторы к ЛПНП [12].

По данным мета-анализа (1996 г.), включавшего 148 исследовательских работ, заместительная терапия L-тироксином и нормализация ТТГ приводили к снижению ОХС у пациентов с СГ на 0,4 ммоль/л (95%-й доверительный интервал 0,2–0,6 ммоль/л) независимо от начального уровня в плазме, и ОХС оставался повышенным у большинства пациентов. Однако эффект заместительной терапии L-тироксином на уровень холестерина ЛПНП у пациентов с СГ не был очевидным в большинстве исследований. У больных с манифестным гипотиреозом уровень ОХС снижались в среднем на 1,2 ммоль/л у пациентов с исходным уровнем ОХС до 8 ммоль/л и на 3,4 ммоль/л – при исходном уровне выше

8 ммоль/л. Содержание ХС ЛПВП уменьшалось на фоне заместительной терапии в среднем на 0,16 ммоль/л. Однако, несмотря на проводимую терапию, уровень ОХС оставался повышенным у большинства пациентов. Для таких больных, по мнению авторов, должны быть рассмотрены варианты назначения гиполипидемической терапии и диеты [11].

Уровни различных липопротеидов при длительно существующем СГ до и после назначения L-тироксина изучены N. Caraccio et al. (2002 г.). У 49 пациентов выявлены достоверно более высокие уровни триглицеридов, ЛПНП, Апо-В по сравнению с группой в эутиреозе, коррелирующие с уровнем ТТГ. Повышенные уровни Лп(а) были значительно более частыми у лиц с СГ ($p < 0,05$) и имели связь с сахарным диабетом и / или ИБС в семьях ($p < 0,01$). Через 6 месяцев терапии L-тироксином снизились значения триглицеридов и ЛПНП ($p = 0,003$) в прямой зависимости от соответствующих базовых значений ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). Никаких изменений в уровне Лп(а) после лечения не наблюдалось. Не было изменений в группе плацебо. Авторы делают вывод, что на уровень Лп(а) влияют генетические факторы, а не эффекты гормонов щитовидной железы [13].

СВЯЗЬ МЕЖДУ СГ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ L-ТИРОКСИНОМ

Большой резонанс произвели результаты опубликованного в 2000 г. Роттердамского исследования А.Е. Nak et al. (2000 г.). В нем обследовалась случайная выборка женщин в возрасте $69 \pm 7,5$ года. СГ был выявлен у 10,8 % женщин, при этом его наличие ассоциировалось с большей распространенностью признаков атеросклероза аорты (отношение шансов 1,7). Этот показатель не снижался при его пересчете с учетом индекса массы тела, уровня ОХС и ХС ЛПВП, факта приема β -адреноблокаторов и курения. Риск развития атеросклероза и его осложнений был выше у женщин с СГ, у которых определялись антитела к ЩЖ: отношение шансов для атеросклероза аорты – 1,9, а для инфаркта миокарда – 3,1. Но пока не получено данных, подтверждающих, что этот риск снижается с назначением заместительной терапии L-тироксина [2]. По данным другого исследования, в котором изучалась связь распространенности сердечно-сосудистой патологии и гипотиреоза у 280 пациентов пожилого возраста (средний возраст 75 лет), у 6 % больных был выявлен субклинический, а у 6 % – манифестный гипотиреоз, при этом дислипидемия в этих группах была

выявлена у 83 и 50 % соответственно. Сердечно-сосудистая патология выявлена у 56 % лиц с субклиническим, у 50 % с манифестным гипотиреозом (на фоне заместительной терапии) и у 16 % пациентов – в контрольной группе [14]. В.С. Tanis et al. (1996 г.) исследовали тиреоидный гомеостаз у больных с гиперлипидемией, перенесших инфаркт миокарда. Повышенный уровень ТТГ обнаружен у 27 % женщин старше 60 лет и у 6,7 % мужчин в возрасте до 50 лет. В то же время у всех больных с постинфарктным кардиосклерозом, имевших нормальный уровень ОХС, отмечен нормальный уровень ТТГ [11].

S.K. Kim с соавт. (2009 г.) проведено исследование для определения связи СГ с увеличением толщины интима-медиа общей сонной артерии (С-ІМТ) и как терапия тироксином может повлиять на этот показатель. Пациенты с недавно диагностированным СГ ($n = 36$), явным гипотиреозом (ЯГ) ($n = 40$) и здоровые люди ($n = 32$) приняли участие в этом исследовании. Все пациенты были обследованы: определены липиды в сыворотке крови, измерена С-ІМТ. Пациентам с СГ была измерена С-ІМТ после 18 месяцев терапии левотироксином. У пациентов с ЯГ значимо выше были показатели ОХС и ХС ЛПНП по сравнению с пациентами с СГ и эутиреозом. У пациентов СГ и ЯГ была больше толщина С-ІМТ по сравнению с группой контроля (0,66/– 0,10 и 0,70/– 0,11 против 0,57/– 0,08 мм соответственно, $p < 0,05$). После 12 месяцев лечения 28 из 36 пациентов с СГ завершили исследование. На фоне заместительной гормональной терапии тиреоидными гормонами значительно уменьшилась С-ІМТ (с 0,67/– 0,11 до 0,60/– 0,10 мм, $p = 0,021$) и улучшился липидный профиль. На основе множественного регрессионного анализа выявлено, что снижение уровня ХС ЛПНП было независимо связано с регрессом С-ІМТ. СГ был тесно связан с повышенной С-ІМТ. Заместительная гормональная терапия тиреоидными гормонами привела к регрессии толщины С-ІМТ, обусловленной улучшением липидного профиля [15]. По данным исследований, проведенных в Новосибирске в 2005 г., не получено достоверных отличий у женщин, получающих терапию по поводу гипотиреоза и тиреотоксикоза, от результатов контрольной группы в показателях артериальной жесткости – индекса аугментации [16].

ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОСВЯЩЕННЫЕ ПОЛЬЗЕ И РИСКУ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ ПРИ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В отечественной и зарубежной литературе по вопросу применения статинов при дисфунк-

ции ЩЖ, в частности при гипотиреозе, очень мало исследований [17, 18]. Механизм действия статинов связан с угнетением синтеза холестерина в печени на стадии мевалоновой кислоты вследствие обратимого ингибирования ключевого фермента ГМГ-КоА-редуктазы и увеличением числа и активности печеночных ЛПНП-рецепторов на поверхности клеток, что способствует усилению захвата и катаболизма ЛПНП. У пациентов с гипотиреозом перед назначением статинов должна быть проведена адекватная заместительная терапия тиреоидными гормонами. В. Tomlinson, W. Lan в 2001 г. в своей статье, посвященной применению симвастатинов при гипотиреозе, пришли к выводу, что у больных с компенсированным гипотиреозом и высоким уровнем ОХС, страдающих ИБС, начальная доза данной группы препаратов должна составлять 20 мг, использование меньших «гомеопатических» доз – 5 и 10 мг, авторы считают нецелесообразным. Они также обращают внимание, что у пациентов азиатских стран ответ на прием статинов происходит быстрее, чем у жителей Запада. Вероятно, это связано с тем, что у пациентов азиатских стран содержание холестерина ЛПНП, как правило, ниже, чем у жителей Западного региона.

В своей работе Е.Л. Товажнянская показала, что комбинированное лечение аторвастатин + тироксин в течение 2,5 мес. позволило достоверно снизить у больных гипотиреозом содержание проатерогенных факторов: ОХС – на 31,9 %, ХС ЛПНП – на 39,8 %, и повысить уровень антиатерогенных – ХС ЛПВП. Коррекция нарушений липидтранспортной системы приводила к снижению практически до целевых значений относительного показателя сбалансированности системы атерогенный – антиатерогенный потенциал крови – коэффициент атерогенности на 46,6 % ($p < 0,001$) [17].

Хотя статины хорошо переносятся большинством пациентов, побочные эффекты чаще связаны с жалобами на поражение мышц. Мышечные расстройства, как и дислипидемии, типичны для гипотиреоза. Гипотиреоидные миопатии наблюдаются у 30–40 % больных гипотиреозом. У трети больных наблюдается слабость проксимальных мышц, у многих – болезненные мышечные спазмы, миалгия, скованность. В четверти случаев замедлено сокращение и расслабления мышц. Характерно удлинение фазы расслабления сухожильных рефлексов. Часто отличается повышение активности креатининфосфокиназы (КФК) (вплоть до десятикратного), даже при незначительных проявлениях поражения мышц. Существуют и специфические

синдромы, характерные для определенного возраста. При тяжелом гипотиреозе у детей, чаще у мальчиков, может развиваться синдром Дебре-Семельена: мышечная слабость, замедленность движений и выраженная гипертрофия мышц (облик «младенца Геракла»). У взрослых гипертрофия мышц при гипотиреозе называется синдромом Гофмана. Назначение заместительной гормональной терапии обычно приводит к нормализации липидного профиля и маркеров повреждения мышц таких показателей, как КФК или альдолаза [19–24].

Прием статинов может вызвать клинически значимый миозит, рабдомиолиз, стойкое повышение креатининкиназы, миалгии с повышенной КФК или без нее, мышечную слабость, судороги мышц, повышение уровня печеночных ферментов [25]. По данным литературы, примерно 1–3 % пациентов жалуются на миалгии, у 5 на 100 000 диагностируется миопатия и, вероятно, 1,6 на 100 000 – рабдомиолиз [26]. Рабдомиолиз является самым опасным и потенциально смертельным осложнением статининдуцированной миопатии [27], это – редкий, дозозависимый синдром, развивающийся вследствие повреждения скелетных мышц с появлением в результате этого в крови свободного миоглобина (миоглобинемия). Миоглобин крови фильтруется клубочками почек и появляется в моче. Миоглобинурия вызывает острую почечную недостаточность и в значительных случаях влечет за собой гибель больного. Согласно строгому определению, рабдомиолиз имеется во всех случаях появления признаков повреждения мышц, например при слабовыраженном повышении уровня КФК. Однако в клинической практике термином «рабдомиолиз» обозначают тяжелые поражения мышц, при которых обычно нарушается функция почек. Консультативная группа Национальной образовательной программы США по холестерину (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEPATP III) определяет рабдомиолиз как повышение уровня КФК в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) и более при нарушении функции почек [28], в то время как в соответствии с критериями Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов для установления диагноза рабдомиолиза требуется повышение уровня КФК в 50 раз выше нормального уровня (или более 10 000 МЕ/л) при наличии признаков поражения органов, обычно почек [29]. В современных клинических испытаниях [30] рабдомиолиз определяют только по повышению уровня КФК в 50 раз по сравнению с нормой

(10 000 МЕ/л) как при наличии азотемии, так и в ее отсутствие. Национальной ассоциации липидологов США была возложена задача уточнения определений, причин развития и лечения миопатии, вызванной применением статинов. От группы экспертов по безопасности статинов для мышечной системы (БСМС) требовалось выработать рекомендации, используя данные доказательной медицины, а также основываясь на специально подготовленных вопросах комиссии по изучению данной проблемы. В группу экспертов входили кардиолог, физиолог, специализирующийся на физических нагрузках, а также эксперты по мышечным заболеваниям и профилактической кардиологии. Группа экспертов по БСМС считает желательным изменение существующих определений побочного действия на мышцы гиполлипидемических средств и предлагает следующую схему определения:

– термин «миопатия» должен использоваться как общий термин при определении всех возможных вариантов побочного действия на мышцы. Термин «миопатия с клиническими проявлениями» следует использовать в случае появления жалоб, связанных с изменениями скелетных мышц, включая боли в мышцах (миалгию), слабость в мышцах (по жалобам или результатам объективных тестов) и судороги;

– бессимптомная миопатия должна диагностироваться в случае повышения уровня КФК в отсутствие симптомов поражения мышц или объективных признаков мышечной слабости.

Вместо разных определений рабдомиолиза предложено использовать классы абсолютного повышения концентрации КФК, которые включают:

– слабовыраженное повышение – при уровне КФК выше нормы, но менее чем в 10 раз по сравнению с ВГН;

– умеренное повышение – при повышении уровня КФК в 10 раз и более по сравнению с ВГН, но менее чем в 50 раз по сравнению с ВГН;

– выраженное повышение – при уровне КФК в 50 раз и более по сравнению с ВГН (группа экспертов по БСМС хотела бы подчеркнуть, что даже повышение уровня КФК в 50 раз и более по сравнению с ВГН не обязательно указывает на развитие неблагоприятного клинического исхода, а изменения уровня КФК такой выраженности наблюдаются, например, после физических нагрузок, сопровождающихся повреждением мышц, которые часто остаются без нежелательных последствий) [31, 32].

Эксперты пришли к выводу, что в целом статины безопасны и хорошо переносятся при

использовании в качестве монотерапии, частота возникновения миопатии и рабдомиолиза является низкой, имеется дозозависимый эффект. Отмечено, что при применении розувастатина общая частота возникновения миопатий оказалась ниже по сравнению с другими статинами.

ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ПРЕДИКТОРОМ РИСКА ВОЗМОЖНОГО РАБДОМИОЛИЗА? О ЧЕМ ДОЛЖНЫ ПОМНИТЬ ВРАЧИ, ЧТОБЫ НЕ ДОПУСТИТЬ ЕГО?

Миотоксическое действие статинов зависит от концентрации препарата в крови. Факторами, влияющими на концентрацию статинов в плазме крови, являются возраст старше 70 лет, пол, пониженное питание, сопутствующие заболевания, такие как декомпенсированный диабет, заболевания почек, заболевания печени, гиперкальциемия, алкоголизм и гипотиреоз, полипрогмазия, оперативное вмешательство, избыточное употребление алкоголя и грейпфрутового сока. Лекарственные препараты, которые ингибируют цитохром Р-450 (СYP) 3А4, такие как макролидные антибиотики, фибраты, противогрибковые препараты и циклоспорины, могут вызвать увеличение сывороточных концентраций статинов и повысить риск развития рабдомиолиза [33]. Пациенты, принимающие амиодарон одновременно с симвастатином в дозе более 20 мг в день, имеют повышенный риск развития рабдомиолиза. Точный механизм этого лекарственного взаимодействия не известен. Однако установлено, что амиодарон ингибирует активность изофермента цитохрома Р450 СYP3А4, который метаболизирует симвастатин. Результатом данного взаимодействия может быть увеличение уровня симвастатина в плазме крови, что потенциально увеличивает риск развития рабдомиолиза [34].

Данные клинических исследований [20] показывают, что распространенность статининдуцированной миопатии у населения в целом от 0,1 до 0,2 %; частота этого осложнения при гипотиреозе неизвестна. По данным К. Tokinaga с соавт. (2006 г.), при обследовании 77 пациентов с гипотиреозом выявлено, что 11,7 % лиц с первичным гипотиреозом принимали статины, не имея диагноза гипотиреоза. У этих больных выявили связь выраженного снижения T_4 с повышением КФК [35].

В литературе встречаются публикации отдельных случаев рабдомиолиза при лечении статинами пациентов с недиагностированным гипотиреозом [19, 35–37]. Y.T. Hung, V.T. Yeung (2000 г.) описали клинический случай с участием 52-летней женщины с гипертонической болезнью и дислипидемией, получавшей стати-

ны. У данной больной уровень ОХС составил 8,79 ммоль/л, ТГ — 1,79 ммоль/л, холестерина ЛПНП — 7,38 ммоль/л. Женщине был назначен симвастатин в дозе 5 мг. Спустя три месяца после терапии уровень креатинкиназы (СК) составил 3180 МЕ/л (норма от 0–130 МЕ/л), чтобы избежать развития миозита лечение было прекращено. Уровень СК снизился до 1785 МЕ/л, но через две недели достиг 3502 МЕ/л. В течение следующих нескольких недель остался в пределах 2000 МЕ/л. Женщина отмечала дискомфорт в грудной клетке, при проведении рентгенографии грудной клетки была выявлена кардиомегалия, по данным ЭХО-КГ — признаки перикардита, нарушение сократительной функции левого желудочка. В июле 1998 г. при повторном обращении в клинику у женщины отмечалась небольшая аллопеция, задержка проведения сухожильных рефлексов, уровень ТТГ оказался высоким — 100 мЕд/л, низкий свТ₄ — 2 пмоль/л. Женщине был назначен L-тироксин с последующим разрешением перикарда, после чего уровень СК нормализовался до 97 МЕ/л, ОХС и ХС ЛПНП снизились до 5,66 и 3,84 ммоль/л соответственно. Этот случай подчеркивает нерациональное назначение статинов при отсутствии диагностики гипотиреоза [19].

В 2007 г. в Турции описан случай рабдомиолиза у 56-летнего мужчины с недиагностированным гипотиреозом. У пациента не было в анамнезе ни заболеваний ЩЖ, ни болей в мышцах, связанных с приемом статинов или фибратов. На фоне лечения аторвастатином через две недели появились жалобы на выраженные миалгии и слабость проксимальных мышц конечностей, с которым пациент поступил в стационар (КФК 3471 МЕ/л (норма до 170), СК-МВ 90 МЕ/л (норма до 15)). При дальнейшем обследовании выявлен гипотиреоз: ТТГ > 75 мЕд/л (0,4–4), свТ₃ — 0,85 пг/дл (1,57–4,71), свТ₄ — 0,3 пг/дл (0,85–1,78). Данному пациенту было приостановлено лечение статинами, назначен L-тироксин 100 мкг/утр, через несколько дней состояние улучшилось и через 14 дней нормализовались лабораторные показатели АЛТ, АСТ, снизился уровень КФК до 668 МЕ/л [36]. В Канаде у 55-летнего мужчины на фоне приема розувастатина и эзетимиба диагностирована статининдуцированная миопатия, при обследовании выявлен ТТГ — 114 мЕд/л (0,3–4,2), свТ₄ — 2 пмоль/л (8–21). В терапии отменен розувастатин, назначен L-тироксин, после чего КФК снизился с 4517 МЕ/л (при поступлении) до 153 МЕ/л. Итоговая схема для пациента через 4 мес. выглядела следующим образом: L-тироксин 150 мкг, флувостатин 20 мг, ниацин 500 мг,

эзетимиб 10 мг. Показатель ОХС снизился с 10,8 до 4,2 ммоль/л. Симптомы миопатии отсутствовали [38]. В Польше в 2007 г. описан случай болезни 50-летнего мужчины, получавшего гипополипидемическую терапию и выполнявшего физическую работу. На фоне лечения появилась клиника рабдомиолиза – выявлено повышение КФК, а при дальнейшем обследовании – гипотиреоз. И только при нормализации гормонального статуса отмечалось восстановление лабораторных показателей [39].

Таким образом, статины могут быть фактором риска развития тяжелой миопатии и рабдомиолиза у больных с недиагностированным и некомпенсированным гипотиреозом [35]. Поскольку субклинический или клинически явный гипотиреоз может способствовать развитию миалгии и/или миозита, сопровождающихся повышением концентрации КФК, у больных, принимающих статины, практически во всех случаях следует оценивать уровень ТТГ до начала применения статинов [17, 19]. У пациентов с манифестным гипотиреозом перед назначением статинов должна быть проведена адекватная заместительная терапия тиреоидными гормонами. Вопрос о выборе коррекции дислипидемий при СГ остается открытым.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Gupta A., Sinha R.S.** Echocardiographic changes and alterations in lipid profile in cases of subclinical and overt hypothyroidism // *J. Assoc. Physicians India*. 1996. Vol. 44. P. 546, 551–553.
2. **Hak A.E., Pols H., Visser T.J. et al.** Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women the Rotterdam study // *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 132, N 4. P. 270–278.
3. **Michalopoulou G., Alevizaki M., Piperigos G. et al.** High serum cholesterol levels in persons with 'high-normal' TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism? // *Eur. J. Endocrinol.* 1998. Vol. 138, N 2. P. 141–145.
4. **Diekman T., Lansberg P.J., Kastelein J.J. et al.** Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia // *Arch. Intern. Med.* 1995. Vol. 155, N 14. P. 1490–1495.
5. **Duntas L.H.** Thyroid disease and lipids // *Thyroid*. 2002. Vol. 12. P. 287–293.
6. **Franklyn J.A., Daykin J., Betteridge J. et al.** Sheppard Thyroxine replacement therapy and circulating lipid concentrations // *Clin. Endocrinol.* 1993. Vol. 38, N 5. P. 453–459.
7. **Caron P., Calazel C., Parra H.J. et al.** Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy // *J. Clin. Endocrinol.* 1990. Vol. 33. P. 519–523.
8. **Althaus B.U., Staub J.J., De Luche A.R. et al.** LDL / HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary artery disease // *Clin. Endocrinol.* 1988. Vol. 28. P. 157–163.
9. **Park K.W., Dai H.B., Ojamaa K. et al.** The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries // *Anesth. Analg.* 2002. Vol. 85. P. 734–738.
10. **Фадеев В.В.** Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йододефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. М.: Видар, 2005. 238 с.
11. **Tanis B.C., Westendorp R.G.J., Smelt A.H.M.** Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: A reanalysis of intervention studies // *Clin. Endocrinol.* 1996. Vol. 44, N 6. P. 643–649.
12. **Wiseman S.A., Powell J.T., Humphries S.E., Press M.** The magnitude of the hypercholesterolemia of hypothyroidism is associated with variation in the low density lipoprotein receptor gene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 72, N 1. P. 108–112.
13. **Caracio N., Ferrannini E., Monzani F.** Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 1533–1538.
14. **Mya M.M., Aronow W.S., Gerontol A.** Subclinical hypothyroidism is associated with coronary artery disease in older persons // *Biol. Sci. Med. Sci.* 2002. Vol. 57, N 10. P. 658–659.
15. **Kim S.K., Kim S.H., Park K.S. et al.** Regression of the increased common carotid artery-intima media thickness in subclinical hypothyroidism after thyroid hormone replacement // *Endocr. J.* 2009. Vol. 56, N 6. P. 753–758.
16. **Мустафина С.В., Рымар О.Д., Симонова Г.И. и др.** Функциональное состояние щитовидной железы и липидный профиль // *Атеросклероз*. 2010. Т. 6, № 2. С. 15–20.
17. **Tomlinson B., Lan W.** Hypothyroidism and simvastatin // *HKMJ.* 2001. Vol. 7, N 2. P. 219–220.
18. **Товажнянская Е.Л.** Аторвастатин в лечении больных первичным гипотиреозом с неврологическими осложнениями и гиперлипидемией // *Международ. мед. журн.* 2008. № 2. С. 22–26.
19. **Hung Y.T., Yeung V.T.F.** Hypothyroidism presenting as hypercholesterolaemia and simvastatin-induced myositis // *HKMJ.* 2000. N 6. P. 423–424.
20. **Hamilton C.I.** Statin-associated myopathy // *Med. J. Aust.* 2001. Vol. 175, N 9. P. 486–489.
21. **Lang J., Wang P., Glueck C.** Myopathy associated with lipid lowering therapy in patients with previously undiagnosed or undertreated hypothyroidism // *Clin. Chim. Acta.* 1996. Vol. 254. P. 65–92.
22. **Lin R.T., Liu C.K., Tai C.T. et al.** Hypothyroid myopathy – pathological and ultrastructural study // *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2000. N 16. P. 68–75.
23. **Prudhomme F., Jacotot B.** Muscular toxicity of antilipemic agents revealed during the course of hypothyroidism // *Presse Med.* 2003. N 32. P. 1031–1032.
24. **Łukjanowicz M., Trzcńska-Butkiewicz B., Brzosko M.** Miopatia spowodowana stosowaniem fenofibratu u osoby z nierozpoznaną niedoczynnością tarczycy – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2006. Vol. 115. P. 45–49.

25. **Thompson P.D., Clarkson P., Karas R.H.** Statin-associated myopathy // JAMA. 2003. Vol. 289. P. 1681–1690.
26. **Law M., Rudnicka A.R.** Statin safety: a systematic review // Am. J. Cardiol. 2006. Vol. 97, N 8A. P. 52–60.
27. **Lindner A., Zierz S.** Rhabdomyolysis and myoglobinuria // Nervenarzt. 2003. Vol. 74, N 6. P. 505–515.
28. **Pasternak R.C., Smith S.C., Bairey-Merz C.N. et al.** ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. N 40. P. 567–572.
29. **Omar M.A., Willson J.P., Cox T.S.** Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors // Ann Pharmacother. 2001. Vol. 35. P. 1096–1107.
30. **Barahona M.J., Mauri A., Sucuzza N. et al.** Hypothyroidism as a cause of Rhabdomyolysis // Endocr. J. 2002. N 49. P. 621–623.
31. **Mc Kenney J.M.** An Assessment of Statin Safety // Am. J. Manag. Care. 2006. N 12. P. 310–317.
32. **Thompson P.D., Clarkson P.M., Rosenson R.S.** An Assessment of Statin Safety by Muscle Experts // Am. J. Cardiol. 2006. Vol. 97, N 8. P. 69–76.
33. **Ronaldson K.J., O'Shea J.M., Boyd I.W.** Risk factors for rhabdomyolysis with simvastatin and atorvastatin // Drug Saf. 2006. Vol. 29, N 11. P. 1061–1067.
34. «Interaction between amiodarone (marketed as Zocor and generics) or Simvastatin-combination products (marketed as Vytorin and Simcor): Amiodarone potentiates the risk for simvastatin-associated rhabdomyolysis» // Drug Safety Newsletter, Summer 2008. Vol. 1, N 4.
35. **Tokinaga K., Oeda T., Suziki Y., Matsushima Y.** HMG CoA Reductase Inhibitors might cause high elevations of creatine phosphokinase in patients with unnoticed hypothyroidism // Endocr. J. 2006. Vol. 53. P. 401–405.
36. **Yeter E., Keles T., Durmaz T., Bozkurt E.** Rhabdomyolysis due to the additive effect of statin therapy and hypothyroidism: a case report // J. Med. Case Reports. 2007. 1:130 doi:10.1186/1752-1947-1-130
37. **Finsterer J.** Fibrat/Statin – Myopathie // Nervenarzt. 2003. Vol. 74. P. 115–122.
38. **Simona L., Bar D.T., Holmes J.F.** Asymptomatic hypothyroidism and statin-induced myopathy // Canadian Family Physician. 2007. Vol. 53. P. 428–431.
39. **Kędzia A., Krysiak R., Madej A., Okopień B.** Is every case of muscle damage during hypolipemic therapy the side effect of this therapy? // Polskie archiwum medycyny wewnetrznej. 2007. Vol. 117, N 10. P. 473–476.

THE APPOINTMENT OF STATINS IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM: POSSIBLE RISKS

O.D. Rymar, S.V. Mustafina, Ya.A. Malysenko

Thyroid dysfunction and dyslipidemia are closely connected by pathogenetic reason. During the last few years they have been discussing L-thyroxin influence on lipid profile. According to data obtained in various studies, lipid profile values normalization appears not in every case of euthyroidism. In the literature there is little information about statins administration risk and advantage during hypothyroidism. According to the literature, decompensated hypothyroidism can lead to myalgia and/or myopathy development accompanied by creatine phosphokinase concentration increase in patients on statins. There are several publications of clinical cases of rhabdomyolysis development against the statins treatment background in persons with undiagnosed decompensated manifest hypothyroidism. Thus, taking into account the risk of the rhabdomyolysis development, TSH level should be estimated before statins treatment almost in all cases.

Keywords: hypothyroidism, statins, L-thyroxin, rhabdomyolysis, thyroid.

Статья поступила 10 декабря 2012 г.