



# Статиновая миопатия как клиническая проблема. Можем ли мы помочь?

**Zlatohlavek L.\***

**Автор:**

**Zlatohlavek L.**, 3-е отделение внутренних болезней, 1-й медицинский факультет Карлова университета, Главная Университетская больница, Прага, Чешская Республика

Исследование выполнено при поддержке гранта № NT 14152-3/2013 Внутреннего грантового агентства Министерства здравоохранения Чешской Республики

## **Резюме**

### **Цель**

*Статины снижают уровень холестерина липопротеидов низкой плотности и уменьшают выраженность атеросклероза. К сожалению, статины имеют побочные эффекты – диспепсия, выпадение волос, бессонница и статиновая миопатия. Поэтому в некоторых случаях статины невозможно назначить в достаточной дозе или невозможно назначить вообще. Цель исследования – продемонстрировать влияние коэнзима Q10 (CoQ10) на состояние больных со статиновой миопатией.*

### **Материал и методы**

*Под наблюдением находились 28 пациентов (18 женщин и 10 мужчин), средний возраст  $60,6 \pm 10,7$  лет. Оценивали степень мышечной слабости и болезненности до применения CoQ10 и через 3 и 6 мес. приема препарата. Статистический анализ проводили с использованием теста Фридмана, анализа ANOVA и t-теста Стьюдента.*

### **Результаты и заключение**

*Боль уменьшилась в среднем на 53,8% ( $p < 0,0001$ ), мышечная слабость на 44,4% ( $p < 0,0001$ ). После введения CoQ10 в течение 6 мес., мышечная болезненность и чувствительность значительно снизились.*

### **Ключевые слова**

*Статины, побочные эффекты, статиновая миопатия, коэнзим Q10.*

\* Автор, ответственный за переписку. Тел. +420 22496 2961, Факс +420 22496 6677. E-mail: lukas.zlatohlavek@lf1.cuni.cz

## Введение

Статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазы) значительно снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Этот эффект связан не только с их гиполипидемическим действием путем снижения уровня общего холестерина (ОХС) или ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), но и за счет плейотропных эффектов.

Почти каждому пациенту с повышенным сердечно-сосудистым риском (ССР) показана терапия статинами. Побочные эффекты (ПЭ) могут мешать назначению этих препаратов. Редкие ПЭ, такие как желудочно-кишечные расстройства, выпадение волос, бессонница и т. д. не представляют собой серьезной клинической проблемы. Наиболее важным и наиболее распространенным ПЭ применения статинов является повреждение мышц – миопатия. Распространенность этого состояния оценивается по-разному, и варьируется от 1–5% [1] по данным рандомизированных исследований до 9–20% по результатам, например, исследования PRIMO (The Prediction du Risque Musculaire en Observationnel), в котором преимущественно рассматривалась статиновая миопатия [2]. Различия в распространенности можно объяснить дозами и типами назначенных статинов, сопутствующей терапией, и, в особенности, дизайном исследования [3]. В настоящее время активно обсуждаются генетические полиморфизмы, обеспечивающие предрасположенность к возникновению статиновой миопатии [4].

Этиопатогенез статиновой миопатии не вполне ясен. Статины (рисунок 1) влияют не только на синтез ХС, но и на синтез других веществ. Снижение уровня ХС в крови может способствовать уменьшению его количества в структуре мембраны миоцитов и, впоследствии, к ее нестабильности [5]. Другой возможный механизм связан с влиянием на метаболические процессы, опосредованным изо-

преноидами (фарнезилпирофосфатом и геранилгеранилпирофосфатом). Уменьшение их синтеза может привести к снижению количества регуляторных белков, отсутствие которых приводит к раннему апоптозу. Кроме того, уменьшение продукции этих промежуточных продуктов приводит к ослаблению синтеза CoQ10.

Коэнзим Q10 (убихинон, CoQ10) является липофильным, нерастворимым в воде веществом, которое оказывает влияние на транспорт электронов и производство энергии – Аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях [6]. CoQ10 оказывает антиокислительное действие на митохондрии и мембрану клетки, защищает мембранные липиды от окисления и, тем самым, стабилизирует биологические мембраны [7]. Он также ингибирует окисление ХС ЛНП. CoQ10 частично поступает с пищей (например: кукуруза, орехи, соя, мясо (птица, свинина или говядина), рыба (сардины, скумбрия), брокколи) и частично синтезируется в организме. Его уровень снижается с возрастом [8]. В организме человека он присутствует в (биологически) активной, восстановленной форме (убихинол). В пище он находится в окисленной и смешанной формах. Всасывается CoQ10 (Убихинон) плохо. Более 60% дозы CoQ10, принятой перорально, выделяется с фекалиями. Кроме того, всасывание CoQ10 значительно варьирует, в зависимости не только от потребляемой пищи, но также и от количества жиров в рационе. Натощак всасывание меньше, с приемом жирной пищи всасывание убихинона увеличивается. CoQ10 распределяется в крови равномерно по фракциям липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), ЛНП и липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Максимальная концентрация CoQ10 в сыворотке крови стабилизируется примерно через три-четыре недели ежедневного приема препарата. Затем, при постоянной дозировке, концентрация выходит на плато. Основной маршрут выведения CoQ10 через желчь [9].



Рис. 1. Влияние статинов на ГМГ-КоА-редуктазу.

Целью настоящего пилотного проекта было определить, улучшается ли при применении восстановленной формы кофермента Q10 состояние пациентов с поражением мышц на фоне терапии статинами.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 30 пациентов, получающих терапию статинами и имеющих симптоматику миопатии. Выраженность симптоматики субъективно классифицировалась на умеренную и легкую. За одним пациентом наблюдение было прекращено в связи с отсутствием сотрудничества, второй пациент прекратил участие в исследовании преждевременно. Данные 28 пациентов (18 женщин и 10 мужчин), средний возраст  $60,6 \pm 10,7$  лет с индексом массы тела (ИМТ)  $28,5 \pm 2,5$  кг/м<sup>2</sup> были статистически обработаны. 9 пациентов принимали аторвастатин в суточной дозе (СД) 5, 10 и 20 мг (у 6 пациентов СД составила 20 мг); 7 пациентов получали розувастатин в СД 5, 10, 20, 40 мг; 6 пациентов получали симвастатин в СД 20 мг; 3 пациента получили флувастатин в СД 80 мг; 2 пациента получали ловастатин (первый 40 мг/сут. и второй 10 мг/сут.) и один пациент получил правастатин в СД 10 мг. Дозировка и тип статина не менялись в течение всего периода исследования. В среднем, пациенты получали постоянную СД одного вида статина в течение 3 лет, в то же время, общая длительность лечения статинами составила  $9 \pm 5$  лет. Гиполипидемическая терапия состояла только из статинов, без использования других препаратов (ниацина, фибратов и т. д.). Пациентов с почечной недостаточностью, выраженным нарушением функции печени и явным гипотиреозом не включали в данное исследование.

Дизайн исследования предполагал 4 плановых обследования: 1-е обследование (-1 мес.), 2-е обследование (0 мес.), 3-е обследование (3-й мес.) и 4-е обследование (6-й мес.). Во время каждого обследования собирали анамнез, в т. ч. фармакологический. Пациентам проводили физикальный осмотр, выполняли биохимический анализ крови: печеночные пробы, креатинфосфокиназа, ОХС, ХС ЛНП и ЛВП и отбор проб для определения концентрации СоQ10 в сыворотке. Лабораторные исследования сразу после выходных не проводились. Кроме того, пациенты заполняли шкалу Лайкерта, оценивающую мышечные боли и слабость, где они отмечали степень своей симптоматики по шкале от одного до десяти баллов.

При сравнении оцениваемых параметров: мышечные боли, слабость, лабораторные исследова-

ния, артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), вес, между обследованием № 1 (скрининг) и обследованием № 2 (первоначальное назначение СоQ10), статистически значимых различий не выявлено по любому из рассмотренных параметров, что трактовалось как стабильность состояния больных.

Между обследованием № 2 и обследованием № 4, т. е. в течение 6 мес., пациенты получали восстановленный СоQ10 в дозе 30 мг дважды в сут. (Q max Active, SVUS Pharma a.s.).

Статистический анализ для величин с распределением Гаусса проводили с использованием анализа Анова, Т-теста; для величин с негауссовым распределением использовали тест Фридмана.

Пациенты подписывали информированное согласие перед включением в исследование, само исследование было проведено в соответствии со стандартом «Надлежащей клинической практики» (good clinical practice).

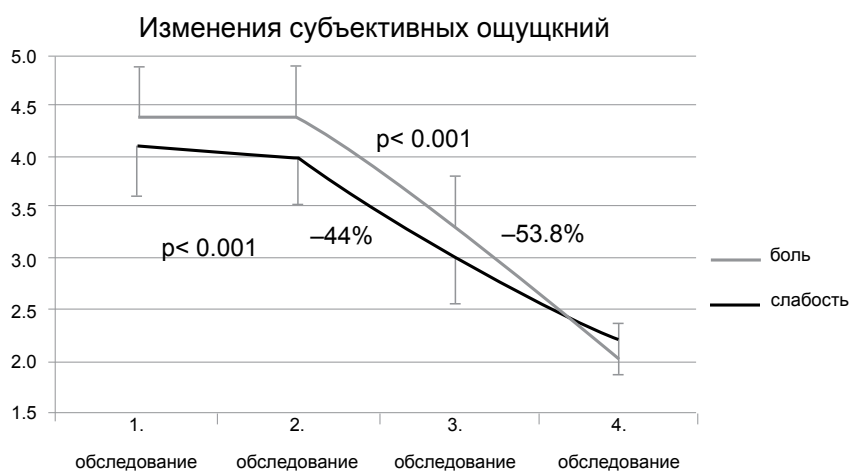
## Результаты

Влияние приема восстановленного СоQ10 на мышечную симптоматику (боли и слабость) оценивали с помощью описанной выше шкалы до введения СоQ10, через 3 мес. и после 6 мес. После 6 мес. применения восстановленного СоQ10 наблюдали статистически значимое ослабление субъективного ощущения мышечных болей и слабости. Мышечные боли уменьшились в среднем на 53,8% ( $p < 0,0001$ ), мышечная слабость на 44,4% ( $p < 0,0001$ ) (рисунки 2 и 3).

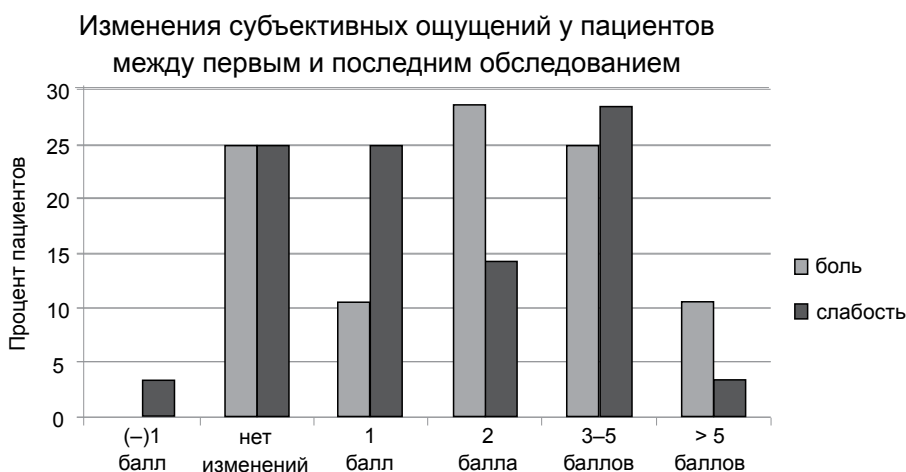
У всех пациентов оценивали содержание креатинкиназы (КК). Уровни КК между разными обследованиями статистически значимо не отличались, но наблюдали значительную вариабельность между разными пациентами.

Кроме того, у пациентов в процессе обследования оценивали уровень СоQ10 в плазме до назначения, на 3-м и 4-м обследовании. После 3 мес. приема восстановленного СоQ10 средний уровень СоQ10 в плазме увеличился на 28% ( $p < 0,02$ ). После 6 мес. приема уровень СоQ10 плазмы вырос в среднем на 194% (с 0,903 мкг/мл до 2,66 мкг/мл ( $p < 0,0001$ )) (таблица 1).

В то же время, биохимические показатели оценивали в качестве вторичных параметров. После введения восстановленного СоQ10 наблюдали статистически значимое увеличение уровня аполипопротеина А-I (Апо А-I). От начального среднего значения  $1,55 \pm 0,2$  г/л на 2 обследовании произошло увеличение до  $2,00 \pm 0,26$  г/л на обследовании 3, что состав-



**Рис. 2.** Изменения субъективных ощущений (%)



**Рис. 3.** Изменения субъективных ощущений (баллы)

ляет увеличение в среднем на 29% ( $p < 0,0001$ ). После 6-месячного приема восстановленного CoQ10 также наблюдали небольшое, но статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение уровня ХС ЛНП.

ССР у пациентов рассчитывался с использованием шкалы SCORE [Systematic Coronary Risk Evaluation] [10]. После 6 месяцев приема CoQ10 наблюдали статистически значимое снижение ССР – с  $8,5 \pm 5,8\%$  до  $4,7 \pm 3,1\%$  ( $p < 0,0002$ ).

## Обсуждение

В связи со значительным увеличением частоты назначения статинов, к сожалению, одновременно наблюдается увеличение распространенности статиновой миопатии [11]. Несколько недавно опубликованных исследований были посвящены влиянию CoQ10 на течение статиновой миопатии, были получены противоречивые данные. В нашем исследовании обнаружено уменьшение мышечных

Таблица 1

**Данные по оцениваемым параметрам**

	Обследование 1	Обследование 2	Обследование 3	Обследование 4
Болезненность (баллы)	$4,4 \pm 2,6$	$4,4 \pm 2,6$	$3,3 \pm 2,5$	$2,04 \pm 2,0$
Слабость (баллы)	$4,1 \pm 2,3$	$4,0 \pm 2,6$	$3,0 \pm 2,4$	$2,2 \pm 1,8$
КФК (мкат/л)	$3,1 \pm 1,94$	$2,84 \pm 1,47$	$3,1 \pm 1,6$	$2,95 \pm 2,27$
Коэнзим Q10 (мкг/мл)	$0,910 \pm 0,34$	$0,903 \pm 0,27$	$1,15 \pm 0,27$	$2,66 \pm 0,59$
Апо А-I (ммоль/л)	$1,5 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,3$
ХС ЛНП (ммоль/л)	$3,1 \pm 0,8$	$3,0 \pm 0,7$	$2,9 \pm 0,6$	$2,7 \pm 0,7$

болей и мышечной слабости после приема восстановленного CoQ10 в течение 6 мес.

Были опубликованы результаты двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования, в котором назначали 200 мг CoQ10 в сут. и 10–40 мг симвастатина 44 пациентам. Хотя наблюдался повышенный уровень CoQ10 в плазме, статистически значимых различий в оценке субъективных параметров между группами плацебо и терапии обнаружено не было. CoQ10 применяли только в течение 12 нед., что может быть слишком коротким периодом времени для получения полного эффекта [12]. В противоположность этому, Caso G, et al. [13] вводили 100 мг CoQ10 или 400 МЕ витамина E 32 пациентам с гиперхолестеринемией и статиновой миопатией. В группе, леченной CoQ10, произошло ослабление мышечной боли на 38%, хотя в группе лечения витамином E никаких различий не было отмечено. Наконец, Mabuchi H, et al. 2007 [8] вводили CoQ10 пациентам, леченым 10 мг аторвастатина с наблюдаемым подъемом уровня КК, аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы. После 16 нед. применения препарата не было никаких изменений контролируемых параметров. Влияния на течение миопатии не было обнаружено. Тем не менее, известно, что уровень КК у пациентов не коррелирует с заявленной степенью дискомфорта.

В настоящем исследовании уровень CoQ10 измерялся в сыворотке. По результатам некоторых исследований [14, 15] показано, что плазменные уровни CoQ10 не в полной мере соотносятся с его внутриклеточным содержанием в миоцитах. Как показано в других работах, уровень CoQ10 в мышце уменьшается после лечения статинами. Напротив, Räävä H, et al 2005 [16] в своей работе опровергают эту теорию. У пациентов, леченных высокими дозами аторвастатина, не было обнаружено изменений уровня CoQ10 в материале биопсии мышечной ткани до и во время назначения статина.

К ограничениям настоящего исследования относятся: анализ группы пациентов, принимавших различные статины, отсутствие группы плацебо и, несомненно, малый размер выборки.

Удивительно хорошая динамика липидограммы у пациентов очень подозрительна в плане более строгого, чем обычно соблюдения пациентами терапевтических рекомендаций.

Хотя эти результаты не могут быть обобщены, они подтверждают ранее опубликованные данные о потенциальных преимуществах назначения

CoQ10 больным с индуцированной статинами миопатией. Эта гипотеза подтверждается обнаруженными патофизиологическими механизмами, опосредующими влияние статинов на скелетные миоциты. Только большое, плацебо-контролируемое, клиническое исследование может окончательно ответить на вопрос, предотвращает ли коэнзим Q10 развитие или, по крайней мере, ослабляет симптоматику мышечной токсичности статинов.

## Литература

1. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*. 2007;370:1781–90.
2. 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;19:403–14.
3. Harper CR, Jacobson TA. Evidence-based management of statin myopathy. *Curr Atheroscler Rep*. 2010;12:322–30.
4. Hubacek JA, Adamkova V, Zidkova K, et al. Statin pharmacokinetics. *Vnitr Lek*. 2008;54:62–7.
5. Carel FS, Stalenhoef AFH. Effect of ubiquinone (coenzyme Q10) on myopathy in statin users. *Curr Opin Lipidol*. 2008;19:553–7.
6. Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18:401–8.
7. De Pinieux G, Chariot P, Ammi-Saïd M, et al. Lipid-lowering drugs and mitochondrial function: effects of HMG-CoA reductase inhibitors on serum ubiquinone and blood lactate/pyruvate ratio. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;42:333–7.
8. Mabuchi H, Nohara A, Kobayashi J, et al. Effects of CoQ10 supplementation on plasma lipoprotein lipid, CoQ10 and liver and muscle enzyme levels in hypercholesterolemic patients treated with atorvastatin: a randomized double-blind study. *Atherosclerosis*. 2007;195:e182–9.
9. Young JM, Molyneux SL, Florkowski CM, et al. Pharmacokinetic comparison of a generic coenzyme Q10 solubilizate and a formulation with soybean phytosterols. *Phytother Res*. 2012;26:1092–6.
10. Vaverková H, Soška V, Rosolová H, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu [Recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia in adulthood, developed by the Board of the Czech Society for Atherosclerosis]. *Cor Vasa*. 2007;49:K73–86. Czech.
11. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003;289:1681–90.
12. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, et al. Effect of coenzyme Q (10) supplementation on simvastatin-induced myalgia. *Am J Cardiol*. 2007;100:1400–3.

13. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol.* 2007;99:1409–12.
14. Laaksonen R, Jokelainen K, Sahi T, et al. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;57:62–6.
15. Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, et al. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am J Cardiol.* 1996;77:851–4.
16. Päivä H, Thelen KM, Van Coster R, et al. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:60–8.