

УДК 616.12-009.72-06-085+616.24-007.271-06+615.272.4

Чернобривенко О. О., канд. мед. наук, лікар-кардіолог, завідувач Антигіпертензивного центру КНП «Консультативно-діагностичний центр № 2 Дарницького району м. Києва», м. Київ, Україна

Побічна легенева дія статинів при стенокардії з хронічним обструктивним захворюванням легень: клінічний випадок

Резюме. У статті описано клінічний випадок побічної бронхообструктивної дії аторвастатину в пацієнтки зі стенокардією та супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень. Розглянуто спектр побічних легневих ефектів статинів і тактику лікаря в разі їх виникнення.

Ключові слова: клінічний випадок, статини, побічна дія, ураження легень, тактика лікаря.

Пацієнтка К., 60 років, звернулася до Антигіпертензивного центру КНП «Консультативно-діагностичний центр № 2 Дарницького району м. Києва» 20.01.2016 р. зі скаргами на виражену нудоту, яка виникла на фоні приймання розувастатину (1 місяць у дозі 10 мг/добу). В анамнезі: ішемічна хвороба серця (ІХС) зі стабільною стенокардією II функціонального класу (підтверджено велоергометрією та холтеровським моніторингом електрокардіограми), атеросклероз брахіоцефальних артерій (за даними дуплексного ультразвукового дослідження (УЗД)), дисліпідемія, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, хронічний бронхіт з епізодичним лікуванням інгальційними кортикостероїдами та сальбутамолом, бронхоспазм під час вживання бета-адреноблокаторів, непереносимість нітропрепаратів, алергія на антибіотики пеніцилінового ряду та полівітаміни, остеохондроз шийного відділу хребта з міжхребцевими грижами. Менопауза 5 років, у минулому – тривале вживання гормональних контрацептивів. На момент звернення приймала ще верапаміл 40 мг і триметазидин 35 мг двічі на добу, клопідогрель 75 мг/добу.

Дані клінічного огляду та ЕКГ у стані спокою без особливостей, артеріальний тиск (АТ) – 110/70 мм рт. ст., пульс – 60 за 1 хв, ритмічний. До приймання розувастатину загальний холестерин крові – 7,6 ммоль/л, холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) – 4,8 ммоль/л, тригліцериди – 2,0 ммоль/л, інші загальноклінічні аналізи крові та сечі – у межах норми. Під час повторного лабораторного дослідження 21.01.2016 р.: загальний холестерин – 5,4 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,3 ммоль/л, тригліцериди – 1,5 ммоль/л, трансамінази, загальний білірубін, креатинін, сечова кислота, глюкоза крові, показники загального аналізу крові – у межах норми. Під час УЗД органів черевної порожнини виявлено ознаки хронічного холециститу та хронічного панкреатиту поза загостренням; за даними УЗД щитоподібна залоза без структурних змін (21.01.2016 р.).

Розувастатин було замінено на аторвастатин у дозі 20 мг/добу, після чого нудота зникла. Через 1 місяць пацієнтка перенесла гостре респіраторне вірусне захворювання, яке спровокувало загострення хронічного бронхіту з появою задишки під час підйому на 2–3 поверхи, частого кашлю з відходжен-

ням невеликої кількості слизового мокротиння, ниючого болю у м'язах грудної клітки, відчуття загальної слабкості. Під час проведення рентгенографії органів грудної порожнини (26.02.2016 р.) виявлено ознаки хронічного бронхіту та незначного пневмосклерозу. Під час спірографії 29.02.2016 р. зафіксовано помірне порушення функції зовнішнього дихання обструктивного типу на рівні бронхів усіх калібрів. Пацієнтка лікувалась у пульмонолога, було поставлено діагноз «хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)», призначено будесонід та формотерол інгаляційно, амброксол per os. У результаті поступово зникло виділення мокротиння та зменшився кашель, однак задишка, загальна слабкість та біль у м'язах грудної клітки суттєво не змінились, унаслідок чого пацієнтку направили на консультацію до кардіолога.

Під час повторного огляду 11.03.2016 р.: пульс – 76 за 1 хв, ритмічний, АТ – 120/80 мм рт. ст., під час аускультатії – жорстке дихання та поодинокі сухі свистячі хрипи в міжлопатковій ділянці з обох сторін, печінка біля нижнього краю реберної дуги, периферичних набряків немає. Симптомів подразнення корінцевих нервів у шийному та грудному відділах хребта не виявлено. Електрокардіограма у стані спокою без особливостей. За даними ехокардіографії 14.03.2016 р. – ознаки помірного аортосклерозу, ущільнення стулок аортального клапана, невелика дилатація правого шлуночка (поперечний розмір 29 мм), інші структури серця без змін, фракція викиду лівого шлуночка – 64 %. Під час повторного лабораторного дослідження 14.03.2016 р.: загальний білірубін, аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза, креатинфосфокиназа, креатинін, сечова кислота, С-реактивний протеїн, глюкоза крові, загальноклінічні аналізи крові та сечі – у межах норми, загальний холестерин – 4,1 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 2,0 ммоль/л, тригліцериди – 1,4 ммоль/л. Беручи до уваги дані наукової літератури щодо можливості побічних легеневих ефектів статинів, аторвастатин було відмінено, після чого протягом кількох днів зникли кашель, біль у м'язах і сухі хрипи в легенях, задишка й загальна слабкість зменшилися до незначної, зникла потреба в щоденному інгаляційному застосуванні будесоніду та формотеролу.

Пацієнтка повторно обстежена через 14 місяців, 12.05.2017 р. Проживає переважно в сільській місцевості на дачі, під час звичайних фізичних навантажень біль у грудній клітці та задишка не турбують. Продовжує приймати верапаміл і клопідогрель у попередніх дозах, інколи – триметазидин по 35 мг перед значним фізичним навантаженням. Статинів не приймає, епізодично під час перебування у загазованому середовищі в місті (до 1 разу на місяць) користується інгалятором з будесонідом і формотеролом. За минулий час загострень ХОЗЛ та дестабілізації ІХС не спостерігала, намагається дотримуватися гіполіпідемічної дієти. Дані лабораторного дослідження (12.05.2017 р.): загальний холестерин – 5,4 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,7 ммоль/л, тригліцериди – 1,7 ммоль/л. Від пропозиції спробувати застосувати інші препарати (молекули) статинів категорично відмовилась.

ОБГОВОРЕННЯ

Статини є загальноновизнаним базисним компонентом лікування будь-яких атеросклеротичних захворювань та дисліпідемій і однією з груп ліків, що найчастіше призначають у розвинених країнах. У науковій літературі останнього десятиріччя трапляються досить оптимістичні дані щодо можливого корисного впливу статинів на перебіг ХОЗЛ зі зменшенням як серцево-судинної, так і респіраторної смертності, що пов'язують зі здатністю препаратів цього класу змен-

шувати системне запалення, яке виявляють у 50–70 % таких пацієнтів і вважають маркером несприятливого прогнозу [1]. Проте розпочате у 2010 році рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження STATCOPE, в якому вивчали вплив симвастатину на перебіг ХОЗЛ, було припинено у 2015 році через відсутність жодних позитивних ефектів [2].

Окремі дослідники доводять можливість поліпшення контролю симптомів тяжкої бронхіальної астми завдяки супутньому прийманню статинів [3], однак їх результати не підтверджені жодним великим рандомізованим дослідженням на зразок STATCOPE.

Водночас накопичується інформація про побічні легеневі ефекти статинів. Описані випадки кашлю, спричиненого прийманням препаратів цього класу, але без структурного ураження легень, що, згідно з наведеними даними італійських дослідників, які проаналізували показники Управління з контролю за харчовими продуктами та ліками (FDA) США, найчастіше трапляється під час приймання розувастатину, аторвастатину та симвастатину [4]. В одному з досліджень аторвастатину під час його приймання протягом 8 тижнів кашель відзначали в понад 5 % пацієнтів [5]. Існують англомовні терміни SILI (Statin-induced lung injury) та SILD (Statin-induced lung diseases) – «статин-індуковані пошкодження / захворювання легень», які об'єднують кашель, гарячку, альвеолярну інфільтрацію та легеневий фіброз, спричинені прийманням статинів, причому прогноз останнього стану є несприятливим [6, 7]. «Інтерстиціальна хвороба легень» (до клінічних проявів якої належить задишка, непродуктивний кашель, швидка стомлюваність, зниження маси тіла та гарячка) як рідкісний випадок побічної дії зазначена в офіційних інструкціях із застосування препаратів аторвастатину, розувастатину та симвастатину, зареєстрованих в Україні. За даними систематичного огляду Fernandez A. B. та ін., у США інтерстиціальна хвороба легень трапляється 1 раз на кожних 40 офіційних повідомлень про будь-які побічні ефекти статинів [8]. Згідно з результатами проведеного у Danville Asthma And Allergy Clinic (США) дослідження, у пацієнтів з астмою «м'якого» перебігу приймання статинів протягом року призвело (порівняно з базовим рівнем) до значного погіршення показників спірометрії через 3, 6 та 12 місяців, погіршення симптоматики та збільшення частоти використання інгалятора з альбутеролом. Водночас у контрольній групі суттєвих змін не спостерігалось [9].

Слід відзначити, що в реальній клінічній практиці поширеність побічних легеневих ефектів статинів може значно перевищувати наведені в літературі дані, оскільки за наявності супутнього ХОЗЛ такі ефекти можуть бути замасковані його симптомами. Тому негайна відміна статину в разі появи в пацієнта з ХОЗЛ нових або посилення наявних симптомів є цілком обґрунтованим кроком. Після регресу легеневої симптоматики питання відновлення приймання статину, на нашу думку, необхідно вирішувати індивідуально. Оскільки жодних рекомендацій з цього приводу в доступній літературі знайти не вдалось, у пацієнтів з високим ризиком ускладнень атеросклерозу, яким абсолютно показане вживання статинів, за наявності легких і зворотних побічних легеневих ефектів доцільно розглянути можливість переходу на інший препарат (молекулу) та інший режим приймання. Так, у разі незадовільної переносимості статинів, яка проявляється міалгіями, у науковій літературі є рекомендації приймати їх 1–3 рази на тиждень, що в багатьох пацієнтів дозволяє продовжити лікування ними без суттєвих побічних ефектів і навіть досягти цільових рівнів ліпідів крові [10]. Проте невідомо, чи мо-

жуть ці дані бути екстрапольованими на пацієнтів з легеневиими побічними ефектами статинів. Також необхідно зазначити, що в разі тяжких побічних дій типу альвеолярного інфільтрату та інтерстиціального фіброзу легень про продовження приймання статинів не може бути й мови. У разі підозри на розвиток таких патологічних станів рекомендовано застосовувати мульти-спіральну комп'ютерну томографію для уточнення діагнозу, у випадку підтвердження – призначити глюкокортикостероїди [6, 7].

Хоча майже всі побічні ефекти статинів характерні для всіх препаратів цього класу, достеменно невідомо, чи існує перехресне зростання ризику різних побічних дій різних статинів. У згаданому клінічному випадку неможливо виключити взаємозв'язок між побічною дією попереднього приймання розувастатину (нудотою) та розвитком бронхоспазму після заміни розувастатину на аторвастатин. У всякому разі будь-які потенційно небезпечні побічні ефекти слід обов'язково відповідно документувати для застереження як лікарів, так і пацієнтів.

ВИСНОВКИ

Спектр побічних легеневих ефектів статинів починається від легких та зворотних і закінчується тяжкими й незворотними з несприятливим прогнозом.

У пацієнтів із ХОЗЛ побічні легеневі ефекти статинів можуть маскуватися проявами самого ХОЗЛ, тому в разі призначення їм статинів необхідна підвищена настороженість як лікаря, так і самого пацієнта, який має бути відповідно поінформований про можливі побічні дії.

У разі появи в пацієнта з ХОЗЛ нових або посилення наявних симптомів, так само як і в разі появи в пацієнта без ХОЗЛ легеневої симптоматики на фоні приймання статину необхідно негайно його відмінити.

У випадку регресу легеневої симптоматики питання відновлення приймання статину вирішується індивідуально, зважаючи на баланс між користю та ризиком подальшої статинотерапії.

Безпечність переривчастого (1–3 рази на тиждень) застосування та заміни статину на інший у разі розвитку побічних легеневих ефектів невідома, для вирішення такого питання потрібне проведення відповідного клінічного дослідження.

Chernobryvenko O. O., Candidate of Medical Science, Cardiologist, Head of the Antihypertension center Communal non-commercial enterprise “Consultative and Diagnostic center no. 2”, Kyiv, Ukraine

Pulmonary side effect of statins in a patient with angina pectoris and chronic obstructive pulmonary disease: a clinical case

SUMMARY. In this article describe a clinical case of increased bronchospasm during atorvastatin therapy in a patient with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Statins are among the most prescribed class of drugs. In COPD patients the statins pulmonary adverse effects can be masked by symptoms of this underlying disease. Some of such effects are life-threatening and irreversible. Therefore, the appearance or intensification of pulmonary symptoms during the statin therapy is a basis for its withdrawal. In our clinical case, it is impossible to exclude the relationship between the side effect of previous rosuvastatin administration (nausea) and the development of bronchospasm after the rosuvastatin replacement by atorva-

statin. If the pulmonary symptoms completely regress, the question of further statins administration should be decided by the patient taking into account the balance of risk, benefits, and patient's preferences.

KEYWORDS: statins, pulmonary side effects, bronchospasm, chronic obstructive pulmonary disease, medical tactics.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Young R. P., Hopkins R. J. (2013) Update on the potential role of statins in chronic obstructive pulmonary disease and its co-morbidities. *Expert Reviews Respiratory Medicine*, vol. 7, pp. 533–544.
2. ClinicalTrials.gov (2015) Simvastatin Therapy for Moderate and Severe COPD (STATCOPE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01061671>. (accessed 15 July 2017)
3. Zeki A. A., Oldham J., Wilson M., Fortenko O., Goyal V., Last M., Last A., Patel A., Last J., Kenyon N. (2013) Statin use and asthma control in patients with severe asthma. *BMJ Open*, vol. 3. DOI:10.1136/bmjopen-2013-003314
4. Camovale C., Pellegrino P., Perrone V., Salvati D., Gentili M., Brusadelli T., Antoniazzi S., Speziali A., Borsadoli C., Clementi E., Radice S. (2014) Statin treatment and onset of cough without pulmonary involvement. *Focus Farmacovigilanza*, vol. 80. Available at: <http://www.pharmaco-vigilance.eu/content/statin-treatment-and-onset-cough-without-pulmonary-involvement>. (accessed 15 July 2017)
5. Kim S. H., Seo M. K., Yoon M. H., Choi D. H., Hong T. J., Kim H. S. (2013) Assessment of the efficacy and tolerability of 2 formulations of atorvastatin in Korean adults with hypercholesterolemia: a multicenter, prospective, open-label, randomized trial. *Clin Ther*, vol. 35, pp. 77–86.
6. Huang L. K., Tsai M. J., Tsai H. C., Chao H. S., Lin F. C., Chang S. C. (2012) Statin-induced lung injury: diagnostic clue and outcome. *Postgraduate Medical Journal*, vol. 89, pp. 14–19. DOI: 10.1136/postgradmedj-2011-130209
7. Lalic K., Trkanjec J. T., Šimic M., Tudoric N. (2016) Statin-induced lung diseases. *European Respiratory Journal*, vol. 48. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA834
8. Fernandez A. B., Karas R. H., Alsheikh-Ali A. A., Thompson P. D. (2008) Statins and interstitial lung disease: a systematic review of the literature and of food and drug administration adverse event reports. *Chest*, vol. 134, pp. 824–830.
9. Nsouli S. (2012) The correlation of cholesterol lowering statin drugs and worsening asthma control in mild persistent asthmatics. *World Allergy Organization Journal*, vol. 5, suppl. 2. DOI: 10.1097/01.WOX.0000412047.97693.5c
10. Mampuya W. M., Frid D., Rocco M., Huang J., Brennan D. M., Hazen S. L., Cho L. (2013) Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland clinic experience. *Am Heart J*, vol. 166, pp. 597–603.

Стаття надійшла в редакцію 03.08.2017 р.

Судинні постін'єкційні ураження в наркозалежних:
за матеріалами власних клінічних спостережень
121

ДОСВІД КОЛЕГ