



Статин-индуцированная миопатия/рабдомиолиз: редкое тяжелое осложнение лекарственной терапии

Пономарева Е.Ю., Васильева К.С.

*ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава
России, кафедра госпитальной терапии лечебного
факультета, Российская Федерация*

Донецк, 12. 02.2021



«Если препарат лишён побочных эффектов, следует задуматься, есть ли у него какие-либо эффекты вообще».

Вотчал Б.Е. «Очерки клинической фармакологии»

- В 1971 г. Akira Endo обнаружил в среде культуры *Penicillium citrinium* мощный ингибитор синтеза холестерина, который явился впоследствии родоначальником статинов.
- С 1980-ых годов статины - одни из базовых средств лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний как препараты с доказанной способностью снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.
- Терапия статинами обычно безопасна и хорошо переносится.

Побочные явления статинов

Частые

Миалгия (10,5%)

Индукция
инсулинорезистентности
(9%)

Бессимптомное повышение
трансаминаз (0,5-2%)

Редкие

Рак молочных желез

Рабдомиолиз (0,01%)

Геморрагический инсульт
(0,007%)

Статин-индуцированная миопатия

Частота возникновения

- По данным рандомизированных клинических исследований повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) > 10-кратного верхнего предела нормы встречается у 1 на 1000–1 на 10 000 человек в год, в зависимости от статина, его дозы и наличие других факторов риска.
- У 65% пациентов, прекративших прием статинов, основной причиной этого явились побочные эффекты, преимущественно связанные с мышцами.

Варианты

1. стойкое бессимптомное повышение КФК;
2. миалгия без повышения КФК;
3. миопатия/миозит без подъёма КФК;
4. статин-индуцированный рабдомиолиз: повышение КФК более чем в 10 раз от максимальных значений, повышение креатинина и эпизодическая миоглобинурия (появление коричневого цвета мочи);
5. статин-индуцированная некротизирующая аутоиммунная миопатия: редкая прогрессирующая миопатия без признаков значительного мышечного воспаления.

Клинические варианты статин-индуцированной миопатии (СИМ)

миалгия

миопатия

миозит

мионекроз

рабдомиолиз

Механизмы развития СИМ

- ✓ нарушение процесса окисления жирных кислот,
- ✓ митохондриальная дисфункция, увеличение распада белка в миоцитах вследствие изменения активности атрогина-1 и убиквитина,
- ✓ активация аутоиммунных процессов, внутриклеточное истощение необходимых метаболитов, дестабилизация клеточных мембран;
- ✓ нарушение экспрессии генов, отвечающих за апоптоз и деградацию белка.

Основной причиной развития миопатии является снижение внутримышечного содержания коэнзима Q10 (CoQ10).

Факторы риска развития СИМ



Метаболические нарушения, развивающиеся в результате указанных факторов, способствуют развитию выраженной митохондриальной дисфункции [Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. JAMA 2003; 289:1681-90].

Цель работы: продемонстрировать тяжелое мышечное поражение, развившееся за короткий период на фоне приема аторвастатина, и проанализировать причины его возникновения.

Мужчина 52 лет, госпитализирован в октябре 2018 года в кардиологическое отделение **с жалобами**

- на давящие, жгучие боли за грудиной, иррадиирующие в обе руки, одышка при умеренной физической нагрузке, проходящая в покое,
- болезненность и слабость в мышцах верхних и особенно - нижних конечностей, преимущественно в проксимальных отделах, вплоть до невозможности ходить.

Анамнез заболевания

- Артериальная гипертензия с 38 летнего возраста (с максимальным повышением АД до 200 и 110 мм.рт.ст), контролируемая медикаментозной терапией (иАПФ, блокаторы Са каналов)
- Начало августа, 2018- впервые появление коронарных болей при достаточно значительной физической нагрузке
- Конец августа - нарастание болей и появление их в покое
- 24.08-2.09.18г находился на стационарном лечении в одном из стационаров с диагнозом «ИБС, нестабильная (впервые возникшая) стенокардия IIIA со стабилизацией в стенокардию напряжения I ФК».

Лечение и рекомендации (выполнялись пациентом неукоснительно)

Лечение

Стол №9 ОВД

Neparini 10 тыс Ед п/к 6.00-14.00-22.00

Bisoprololi 10 мг по 1 таб в 9.00

Enalapriili 10 мг по ½ таб в 9.00

Amlorusi 10 по 1 таб в 15.00

Acsecardoli 100 мг по 1 таб в 14.00

Omeprazoli 20 мг по 1 таб в 8.00-18.00

Plavixi 75 мг по 1 таб в 19.00

Isosorbidi mononitrati 40 мг по ½ в 9.00-15.00 после еды

Atorvastatini 40 mg по 2 таб. в 21.00

Elzerami 1 мг по 1 таб 22.00 после еды

Ciafori 1000 мг по 1 таб вечером

Рекомендации

Диета с ограничением соли,
жидкости, жиров

Acsecardoli 100 мг по 1 т 3 р/д

Klopidogrel 75 мг по 1 т

Atorvastatini 40 mg по 2 таб. в 21.00 на ночь под

контролем липидного спектра, АЛТ, АСТ 1 раз в 3 месяца

Enalapriili 10 мг по 1,5 т в 8-20.00

Amlodipini 10 мг по 1 т/обед

Bisoprololi 10 мг по 1 т.в 9.00

Indapamidi 2,5 мг по 1 т

Анамнез заболевания и жизни

- В течение сентября 2018 г коронарные нарушения соответствовали стенокардии напряжения I ФК
 - **07.10.2018** госпитализирован в кардиологическое отделение ОКБ с клиническими проявлениями нестабильной стенокардии и **остро возникшей миопатией (боль и слабость в проксимальных отделах мышц верхних и нижних конечностей)**.
- В анамнезе жизни отмечены
- злоупотребление алкоголем с молодого возраста
 - три года назад диагностирован сахарный диабет 2 типа, (глюкоза крови не более 7 ммоль/л), а также хронический панкреатит и холецистит (в настоящее время - вне обострения)

Результаты объективного и дополнительного исследования пациента

- Состояние средней тяжести
- Проксимальные отделы мышц нижних конечностей, в меньшей степени – плечевого пояса умеренно болезненны при пальпации, активные движения в них ограничены
- ЧСС 72 в мин, ритм правильный.
- I тон на верхушке сердца ослаблен, акцент II тона на основании не определяется.
- АД 130 и 80 мм рт ст
- Умеренная гепатомегалия при пальпации и перкуссии
- ЭКГ : ритм синусовый, ЧСС 67 в мин, ЭОС отклонена влево, гипертрофия левого желудочка (индекс Соколова-Лайона > 38)
- ОАК: лейк- $15,6 \cdot 10^9 / L$, СОЭ 16 мм/ч, прочие показатели в норме
- ОАМ: эритроциты- $54,4 / uL$ (N 0-17.00 /uL), лейкоциты- $28,43 / uL$ (N 0-28.00 /uL), белок- $0,3 g/L$, бактерии- $138,47 / uL$ (0-7.00 u/L), микроальбуминурия > $0,15 g/L$,
УВ – 1008

*Патология выделена красным цветом здесь и далее

Биохимические показатели пациента

	7.10.18
Глюкоза, ммоль/л	6,5
Креатинин, мкмоль/л	120
АЛТ, Е/л	120 (N до 40)
АСТ, Е/л	396 (N до 40)
КФК, Е/л	11331 (N до 190)
КФК МВ, Е/л	323 (N до 24)
СРП, мг/л	19 (N до 5)
СКФ, мл/мин/	60 (N > 90)

	7.10.18
Na, ммоль/л	145,7
K, ммоль/л	2,1 (N 3,4-5)
Ca, ммоль/л	0,95 (N 1,05-1,3)

	7.10.18
Тропонины	отр
Миоглобин	Слабо +

08.10.18. Холестерин 4,6 ммоль/л, ЛПНП 2,2 ммоль/л, ЛПВП 1,2 ммоль/л, триглицериды 1,9 ммоль/л

Основные патологические изменения, выявленные у пациента

- Болезненность и слабость проксимальных мышц
- Уровень КФК в крови превышал норму в 60 раз;
КФК МВ – в 13 раз
- Уровень трансаминаз (АЛТ, АСТ) – более 3 N
- Лейкоцитоз, ↑ СРП -признаки воспаления,
- Минимальная протеинурия, микрогематурия,
микроальбуминурия, умеренное снижение СКФ
- Электролитные нарушения: гипокалиемия,
гипокальциемия
- Т.о.ведущим синдромом явилась тяжелая
миопатия с признаками повреждения почек

Результаты инструментальных методов исследования

- **Электромиография:** выявлено первичное мышечное поражение в латеральной широкой мышце бедра, передней большеберцовой мышце
- **УЗИ почек:** патологии нет
- **ФГДС:** Эрозивный эзофагит. Эрозивный гастрит вне обострения. Дуоденит.
- **Эхокардиография:** ФИ 67,8%, ИММ 114 г/м, КДР 5,65 см СДЛА 30 мм.рт.ст.
- **КТ органов брюшной полости:** умеренные гепатомегалия, спленоmegалия(125 x53 мм)
- **Дуплексное сканирование сосудов гепатобилиарной системы:** портальной гипертензии не выявлено.

Консультации специалистов

- **Гастроэнтеролог:** Хронический токсический гепатит, обострение. Стеатогепатоз. Спленомегалия.
- **Невролог:** Признаки первичного мышечного поражения
- **Ревматолог:** Миопатия на фоне приема статинов с поражением мышц верхних и нижних конечностей. Убедительных данных за истинный полимиозит нет, несмотря на преимущественное проксимальное мышечное поражение, в т.ч. мышц плечевого и тазового пояса и повышение КФК более 10 норм ввиду наличия явного причинного фактора: приема статинов.
- **Эндокринолог:** Сахарный диабет 2 типа. Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7%.

Дифференциальная диагностика СИМ и полимиозита в конкретном случае

СИМ	Дерматомиозит/полимиозит
прием высоких доз статинов (аторвастатин 80 мг/сут) +	преимущественное поражение проксимальных мышц +
наличие факторов риска развития СИМ (СД, алкоголь) +	артралгии или неструктивный артрит -
положительная динамика при отмене статинов +	АТ к аминокилсинтетазам Jo-1 не определялись

Диагноз и тактика ведения пациента

- Осн.: ИБС. Нестабильная (прогрессирующая) стенокардия IV класса. Артериальная гипертензия III ст., риск IV. **Синдром рабдомиолиза, индуцированный статинами/статин-индуцированная миопатия.**
Соп. Хронический гепатит, спленомегалия.
- Фон.: Сахарный диабет 2 типа.
- После отмены статинов в течение 5 дней отмечался некоторый регресс явлений рабдомиолиза: пациент самостоятельно передвигался в пределах палаты, болезненность мышц исчезла, сохранялась слабость в проксимальных отделах мышц конечностей, затрудняющая движение.
- Учитывая тяжелые проявления миопатии и медленную положительную динамику при отмене статинов, **назначено 150 мг метилпреднизолона в/в в течение 7 дней с последующим приемом 15 мг преднизолона per os.** На этом фоне еще через 7 дней, проявления миопатии полностью исчезли

Биохимические показатели в динамике

	7.10.18	11.10.18	18.10.18	22.10.18
Креатинин, мкмоль/л	120	96	89	
АЛТ,Е/л	120	176	202	63
АСТ,Е/л	396	600	325	13
КФК, Е/л	11331	9015	9227	359
КФК МВ, Е/л	323	938	225	38
СКФ, мл/мин/1,73 м2	60			

Отмечается нормализация креатинина, тенденция к снижению трансаминаз и КФК.

Электролиты крови, тропонины, миоглобин в динамике

	7.10.18	11.10.18	18.10.18	24.10.18
Na, ммоль/л	145,7	143.5	141.5	139.4
K, ммоль/л	2,1	1,59	2.68	4.56
Ca, ммоль/л	0,95	1.01	1.03	1.14

	7.10.18	13.10.18	24.10.18
Тропонины	отр	отр	отр
Миоглобин	Слабо +	Слабо +	отр

Положительная динамика касается также электролитных нарушений и других маркеров мышечного повреждения.

Возможность у пациента аутоиммунной СИМ

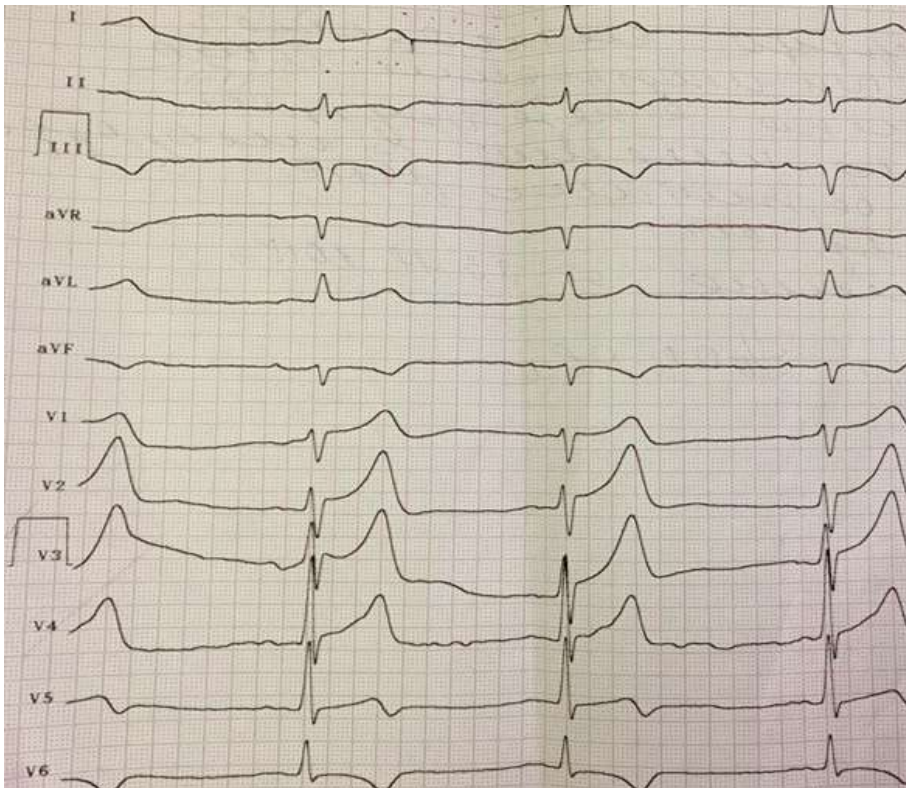
- В 2010 году Grable-Esposito опубликованы данные наблюдений 25 пациентов с мышечной слабостью, повышением КФК и признаками СИМ. На фоне отмены статинов не отмечено прекращения симптомов, они регрессировали только на фоне начатой иммуносупрессивной терапии, что позволило говорить об **аутоиммунной СИМ**
- СИМ – один из объектов исследования фармакогеномики: изучения генов, вовлеченных в метаболизм статинов в организме.
- **Аутоиммунный некроз мышечной ткани ассоциирован с полиморфизмом гена SLC01B1, кодирующего синтез гидроксиметил-глутарил-коэнзим-А-редуктазы.**
- У пациента положительная динамика отмечена при назначении ГКС, а не только при отмене статинов, что позволяет обсуждать наличие аутоиммунной СИМ.
- Генетическое исследование в конкретном случае оказалось технически не выполнимым, хотя желательным для понимания индивидуальных механизмов развития СИМ.

При выписке рекомендовано

- Продолжить терапию основного заболевания
- Воздержаться от применения статинов на амбулаторном этапе лечения.
- В плановом порядке выполнить коронарографию для уточнения локализации и степени поражения коронарных артерий (в стационаре отказывался от ее проведения из-за невозможности двигаться).
- Продолжить прием преднизолона 15 мг/сут в течение 10 дней, затем снижение дозы по 0,5 таблетки каждые 3 дня до полной отмены.



	21.11.18	22.11.18
КФК, Е/л	1450	672
КФК МВ, Е/л	149	62
Миоглобин	+	+
Тропонины	+	+



- 21.11.18 г- **больной вновь госпитализирован с клиникой ОКС. Проявлений миопатии верхних и нижних конечностей нет. Статины не принимал.**
- Вновь отмечено **значительное увеличение маркеров мышечного повреждения, на ЭКГ- признаки ишемии задней стенки и подъём ST передне-перегородочной локализации.**
- Изменения объяснены ИМ, необходим контроль маркеров миопатии в динамике.
- Коронарография 21.11.18 - **окклюзия огибающей артерии 70%**, выполнены баллонная ангиопластика и стентирование. В рекомендации после выписки включены двойная дезагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота + клопидогрель), гастропротекторы. **В качестве гиполипидемической терапии назначен эзетимиб 10 мг/сут.**
- Через полгода жалоб нет, **клинико-лабораторные проявления миопатии отсутствуют**, показатели липидного и углеводного обмена, **КФК в норме**

Выводы

- Приведенное наблюдение демонстрирует редкое тяжелое осложнение приема статинов - СИМ до степени рабдомиолиза у пациента с факторами риска
- Проведение генетического анализа (ген SLCO1B1) для исключения генетически детерминированной СИМ возможно, но не влияет на тактику лечения (отмена статинов, назначение ГКС, ингибитора обратного всасывания холестерина эзетимиба привело к разрешению СИМ и удовлетворительному контролю дислипидемии при полугодовом наблюдении.
- С целью дальнейшей дифференциальной диагностики с аутоиммунной СИМ, дебютом полимиозита, в т.ч. паранеопластического, пациент нуждается в динамическом наблюдении и контроле маркеров мышечного поражения.

Благодарим за внимание!



Пономарева Елена Юрьевна, доцент
кафедры госпитальной терапии
лечебного факультета ФГБОУ ВО
Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского
Минздрава России



Васильева Кристина Станиславовна,
врач-терапевт ГУЗ СГКБ им.
Ю.Я.Гордеева