

Алгоритм ведения пациентов с подозрением на статининдуцированную миопатию (клинический случай тяжелой врожденной миопатии, развившейся на фоне длительного приема статинов)

Т.А.Деева[✉], О.М.Драпкина

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Цель клинического наблюдения – продемонстрировать случай тяжелой врожденной миопатии и поражения печени у пациентки пожилого возраста, которая длительное время принимала статины (симвастатин); обсудить алгоритм ведения пациентов при подозрении на патологию мышечной системы (рабдомиолиз); акцентировать внимание врачей на необходимости тщательного и подробного обследования пациентов при сохраняющихся высоких цифрах креатинфосфокиназы (КФК) и трансаминаз крови после отмены статинов для исключения более редких заболеваний – врожденных миопатий. Данный клинический случай демонстрирует развитие наследственной миопатии, которая длительное время маскировала себя как статининдуцированная патология.

Особенности клинического наблюдения. Пациентке с высокими цифрами холестерина (ХС) были назначены статины. В течение 4 лет (с 2006 г.) она регулярно принимала данные препараты и контролировала биохимические показатели крови, которые оставались в пределах нормальных значений, уровень ХС был нормализован. За последний год перед госпитализацией в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко по поводу разных заболеваний неоднократно получала препараты, усиливающие гепатотоксическое и миотоксическое действие статинов. С 2010 г. пациентка отметила появление постепенно нарастающей неврологической симптоматики. В анализах крови в этот период было отмечено 6–7-кратное повышение уровня трансаминаз. Длительное время у пациентки не исследовался уровень КФК, – когда впервые возникло подозрение на миопатию, уровень КФК составил 13 верхних границ нормы. Но даже после отмены статинов уровень КФК не только не нормализовался, но и продолжал неуклонно повышаться. Была проведена дифференциальная диагностика и исключены возможные заболевания, при которых повышается уровень трансаминаз и КФК. По алгоритму ведения пациентов с подозрением на статининдуцированное поражение мышечной системы пациентке были проведены электронейромиография, биопсия печени и скелетной мышцы, по результатам которых диагноз статининдуцированной миопатии оставался маловероятным. Для исключения паранеопластического процесса пациентке была проведена позитронно-эмиссионная томография и исследованы онкомаркеры. Данных за онкологический процесс получено не было. Пациентка была направлена в Научный центр неврологии РАМН, где после обследования был сформулирован следующий диагноз: «окулофарингеальная мышечная дистрофия» (наследственно-дегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей мышечной слабостью и атрофиями).

Заключение. На сегодняшний день статины – неотъемлемый компонент первичной и вторичной профилактики, а также лечения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Данный класс лекарственных препаратов многоцентровыми исследованиями подтвердил и доказал свою эффективность и безопасность. Принимая решение о необходимости назначения статинов, характере их режима и дозе, следует учитывать межлекарственные взаимодействия с другими назначаемыми препаратами, характеристики самого пациента, которые могут увеличивать риск индуцированной статинами миопатии. Кроме того, оценивая возможный риск развития побочных эффектов статинов, предпочтение нужно отдавать гидрофильным статинам с наименьшим риском токсического действия на гепатобилиарную и мышечную системы.

Ключевые слова: статины, миопатия, рабдомиолиз, креатинфосфокиназа, наследственная миопатия, окулофарингеальная мышечная дистрофия.

[✉]deeva_ta@mail.ru

Для цитирования: Деева Т.А., Драпкина О.М. Алгоритм ведения пациентов с подозрением на статининдуцированную миопатию (клинический случай тяжелой врожденной миопатии, развившейся на фоне длительного приема статинов). Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 21–26.

Algorithm of management of patients with suspected statin-induced myopathy (clinical case of severe congenital myopathy developed along with of long-term statin therapy)

T.A.Deeva[✉], O.M.Drapkina

Clinic of internal diseases named after Vasilenko, University clinical hospital №2, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119435, Russian Federation, Moscow, ul. Pogodinskaya, d. 1, str. 1

The purpose of clinical supervision is to demonstrate a case of severe congenital myopathy and liver injury for patient of older age, that took statins (simvastatin) for a long time; to discuss the algorithm of management of patients with suspected pathology of the muscular system (rhabdomyolysis); in order to draw the attention of physicians to the need for a thorough and detailed examination of the patients with persistent high numbers creatinephosphokinase (CPK) and transaminase blood after discontinuation of statins to exclude more rare diseases – congenital myopathies. This clinical case demonstrates the development of hereditary myopathy, which for a long time, masked itself as statin-induced myopathy pathology.

Peculiarities of the clinical observations. The patient with high numbers of cholesterol (LDL) had been prescribed statins. During 4 years (since 2006), she regularly took these drugs and controlled biochemical parameters of blood, which remained within normal values, the cholesterol level was normalized. For the last year before admission to the Clinic of internal diseases named after Vasilenko for survey about different diseases, she has received many drugs that enhance hepatotoxic and myotoxicity action of statins. Since 2010, the patient noted the emergence of gradually increasing neurological symptoms. 6–7-fold increase in transaminases was marked in the blood during this period. For a long time, the patient was not studied CPK level, when myopathy was suspected first time, the CPK level was 13 upper limits of normal. But even after discontinuation of statins the CPK level had not normalized, but had continued steadily to increase. Differential diagnosis was conducted and possible diseases with increased levels of transaminases and CPK were excluded. According to the algorithm for management of patients with suspected statin-induced defeat muscular system, the patient had been conducted electroneuro-myography, liver biopsy and skeletal muscle, resulting in the unlikelihood of statin-induced myopathy as a diagnosis. Positron emission tomography and studied the tumor markers were conducted for patient to exclude a paraneoplastic process. Data for cancer process had not been received. Finally, the patient had been sent to the Research center of neurology RAMS, where the following diagnosis had been formulated after a survey: "oculopharyngeal muscular dystrophy" (hereditary-degenerative disease characterized by progressive muscular weakness and atrophy).

Conclusion. As of today, statins are an integral component of primary and secondary prevention and treatment of cardiovascular diseases and their complications. This class of drugs confirmed and proved its effectiveness and safety by multicenter studies. However, making a decision about the need for statin use, the nature of their regime and dose, it is necessary to consider their interactions with other prescribed drugs, characteristics of the patient, which can increase the risk of statin induced myopathy. In addition, assessing the potential risk of adverse effects of statins, preference must be given to hydrophilic statins with the lowest risk of toxic effects on hepatobiliary and muscular system.

Key words: statins, myopathy, rhabdomyolysis, creatinephosphokinase, hereditary myopathy, oculopharyngeal muscular dystrophy.

[✉]deeva_ta@mail.ru

For citation: Deeva T.A., Drapkina O.M. Algorithm of management of patients with suspected statin-induced myopathy (clinical case of severe congenital myopathy developed along with of long-term statin therapy). Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 21–26.

Актуальность проблемы безопасности длительного применения статинов заставляет проводить в данном направлении все новые и новые исследования, дискутировать по данному вопросу. Известно, что статины – конкурентные ингибиторы фермента гидрокси-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА), регуляторного энзима синтеза холестерина (ХС) в гепатоцитах. В результате снижения внутриклеточного содержания ХС гепатоциты на своей поверхности увеличивают количество мембранных рецепторов к липопротеидам низкой плотности (ЛПНП). Рецепторы «распознают», связывают и выводят из кровотока атерогенные частицы ЛПНП и таким образом снижают концентрацию ХС в крови [1]. Уникальность этого класса препаратов заключается не только в позитивном влиянии на показатели липидного спектра, но и в наличии у них целого ряда плеiotропных эффектов. Известно, что статины влияют на увеличение биодоступности оксида азота (NO), стабилизацию атеросклеротической бляшки, оказывают противовоспалительное, антитромботическое, антиаритмическое, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие, улучшают эластичность артерий и эндотелиальную функцию [2]. Например, на улучшение функции эндотелия сосудов их действие реализуется двояко: опосредованно – через нормализацию липидного спектра крови и с помощью прямого воздействия на эндотелий вследствие усиления сосудорасширяющих и снижения активности сосудосуживающих стимулов в стенке сосудов (вне зависимости от воздействия на липидный спектр крови) [3]. Это благотворное свойство статинов на эндотелий сосудов проявляется уже при малых дозах, и для этого не требуется продолжительных сроков лечения.

Помимо этого статины оказывают влияние на продукцию эндотелием NO, могут ингибировать агрегацию тромбоцитов и косвенно увеличивать биодоступность NO, независимо от уровня ХС [3]. Кроме того, исследования *in vitro* показали, что статины уменьшают пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, которые являются ключевыми процессами в атерогенезе. Имеются экспериментальные и клинические подтверждения того, что статины обладают ингибирующим действием на воспалительные процессы, например, они снижают уровень С-реактивного белка – маркера воспалительной реакции, в том числе и в сосудистой стенке. Статины ингибируют синтез мевалоната – промежуточного продукта синтеза не только ХС, но и изопреноидных соединений, таких как фарнезилпирофосфат (ФПФ) или геранилгеранилпирофосфат (ГГПФ); рис. 1. Эти молекулы участвуют в прикреплении сигнальных белков (например, малых G-белков, таких как Rho и Ras) к клеточной мембране. Фиксация этих белков к мембране – необходимый элемент для эффективного проведения разных сигналов от ростовых факторов и некоторых гормонов в клетки, что создает условия для пролиферации и дифференцировки, в том числе гладкомышечных и иммунных клеток. Кроме того, статины снижают синтез ФПФ, который также служит промежуточным продуктом в синтезе убихинона или коэнзима Q10 (CoQ10). Доказано, что терапия статинами вызывает уменьшение уровня CoQ10 в крови [4]. Убихинон – молекула, необходимая для работы цепи переноса электронов (ЦПЭ). Снижение синтеза убихинона может приводить к уменьшению выработки аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях. На этом основана одна из гипотез, что статининдуцированный дефицит CoQ10 имеет значение в патогенезе статиновой миопатии. Статины снижают уровень ЛПНП в плазме крови, а CoQ10 главным образом транспортируется с помощью ЛПНП, но его снижение также обнаруживается в тромбоцитах и лимфоцитах пациентов, получавших статины, потому это действительно может быть связано с ингибированием синтеза CoQ10 [5, 6].

Миопатия проявляется болью (миалгия) и слабостью в мышцах тела и сопровождается повышением уровня КФК.

Рис. 1. Миалгия: предполагаемые механизмы (P.Thompson, 2003, с изменениями [8]).



Рабдомиолиз – крайняя степень миопатии, характеризующаяся разрушением миоцитов, резким повышением КФК (более чем в 10 раз от верхнего значения нормы) в сочетании с повышением уровня креатинина (с указанием на поражение почек по типу нефропатии, обусловленной миоглобурией), развитием острой почечной недостаточности [7]. Точная причина развития миопатии при проведении терапии статинами неизвестна. Из возможных механизмов обсуждают снижение содержания ХС в мембране миоцитов. Потенциальная способность вызывать миопатию и рабдомиолиз характерна для всех статинов [7]. Описаны серии смертельных случаев от рабдомиолиза при применении церивастатина, – учитывая его доказанную опасность и тяжелые побочные эффекты, в 2001 г. препарат был снят с производства. Однако другие статины за годы применения доказали свою клиническую эффективность и безопасность и остаются неоспоримыми лидерами в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), атеросклероза и связанных с ним острых и хронических заболеваний.

Клиническое наблюдение

Пациентка Б. 63 лет госпитализирована в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко в начале октября 2010 г. в связи с жалобами на слабость и снижение силы в мышцах верхних и нижних конечностей, резкую общую слабость, периодическое покашливание при глотании, эпизодическое нарушение глотания, снижение физической активности в течение всего дня, боль при движениях в суставах кистей рук (преимущественно дистальных межфаланговых суставов больших пальцев обеих рук), их отечность, покалывание кистей рук (преимущественно в ночное время), периодические тянущие боли в поясничной области, снижение массы тела на 10 кг за 7–8 мес.

Из анамнеза известно, что около 4 лет (с 2006 г.) по поводу высоких цифр общего ХС, выявленных при плановом обследовании, принимала симвастатин в начальной дозе 40 мг с последующим уменьшением до 20 мг/сут. На фоне этой терапии чувствовала себя удовлетворительно, содержание ХС сыворотки крови снизилось до 5–6 ммоль/л. Пациентке было рекомендовано регулярное исследование биохимических показателей крови, которые оставались в пределах нормальных значений.

В течение 2009 г. периодически получала терапию разными препаратами, а именно: по поводу пневмонии были назначены антибиотики (название или группу пациентка не вспомнила), после чего развился кандидоз полости рта, который плохо поддавался лечению, – были назначены противогрибковые препараты (название не вспомнила) в течение 2 мес. На данном этапе пациентку неврологическая симптоматика не беспокоила, и врачи не учитывали

межлекарственные взаимодействия статинов с назначаемыми средствами.

Неврологическая симптоматика присоединялась постепенно в течение года: в конце февраля 2010 г. у пациентки вдруг возникло чувство онемения и покалывания в первых трех пальцах обеих рук, они стали отекают, появилось ограничение движений суставов, преимущественно правой руки. В конце мая пациентка ощутила сначала покалывание, а затем потерю чувствительности кожи нижней половины лица (больше справа – до надбровной дуги) и скованность нижнечелюстного сустава (ограничение в его подвижности), а также онемение правой половины языка и потерю чувствительности кожи носа, присоединились периодическое покашливание при глотании, эпизодическая дисфагия. В июне отмечены нарастающая общая слабость, слабость в ногах (стало трудно передвигаться, даже на небольшие расстояния), появились отеки ног. Пациентка самостоятельно сдает анализы крови (13 июля), и впервые выявляется изолированное повышение содержания сывороточных трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) – в 3 раза (124 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ) – в 3,5 раза (143 Ед/л). В связи с указанными обстоятельствами самостоятельно отменила прием симвастина.

По поводу ранее описанных жалоб пациентка неоднократно наблюдалась, была госпитализирована и проходила обследование в неврологических клиниках и больницах, где данные нарушения расценивались в рамках неврологических проявлений, однако повышение уровня сывороточных трансаминаз, которые постепенно нарастали (в начале сентября уровень АЛТ – 237 Ед/л, АСТ – 267 Ед/л), объяснить заболеваниями нервной системы было нельзя. В этот период содержание КФК не исследовалось. В течение 1 года получала следующее лечение: ноотропные, метаболические препараты (Мексидол, Берлитион), а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), витаминотерапию (в частности, никотиновой кислотой), транквилизаторы группы бензодиазепина (клоназепам) и антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина (амитриптилин). В связи с описанными ранее жалобами, ухудшением состояния, нарастающей симптоматикой пациентка была госпитализирована в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко.

Из анамнеза жизни: воздействию профессиональных вредностей не подвергалась, пагубные привычки отрицает. Из перенесенных заболеваний следует отметить надвлагалищную ампутацию матки по поводу миомы в 1974 г. и резекцию левой доли щитовидной железы по поводу множественного узлового зоба в 1993 г., в связи с чем была назначена заместительная терапия L-тироксином в дозе 50 мкг/сут. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственный анамнез: мать умерла в 53 года от ССЗ, отец погиб. Заболеваний мышечной системы у родственников не отмечалось.

При объективном обследовании обращало на себя внимание следующее: гипомимия лица, пациентка повышенного питания (индекс массы тела 29,3 кг/м²), определялись отеки стоп и кистей, симметричная атрофия мышц верхних и нижних дистальных отделов конечностей. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы патологии не выявлено. Печень и селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон.

На основании полученных данных был сформулирован предварительный диагноз: «лекарственный гепатит и миопатия (индуцированные приемом симвастина)». Следует отметить, что повышение активности сывороточных трансаминаз у пациентов может быть связано не только с заболеваниями печени, но и встречаться при миопатиях

врожденного или приобретенного характера, целиакии, нарушении функции щитовидной железы, физических нагрузках и недостаточности надпочечников. Нельзя забывать о возможном повышении трансаминаз при приеме ряда других лекарственных препаратов.

В клинических анализах крови наблюдалось незначительное повышение содержания тромбоцитов (от 378 до 412 тыс./л), при поступлении отмечался эпизод увеличения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 25 мм/ч (табл. 1). В биохимических анализах крови обнаружено повышение АЛТ и АСТ практически в 5 раз, в дальнейшем содержание АЛТ снизилось в 3,4 раза от верхней границы нормы (137 Ед/л), а АСТ оставалось в пределах высоких значений, показатели билирубина без отклонений от нормы. Впервые был исследован уровень КФК, при этом обращает на себя внимание 13-кратное повышение ее активности (2633 Ед/л), в последующем этот показатель вырос до 2955 Ед/л (до 15 раз). Также было выявлено понижение концентрации альбумина до 3,2 г/дл (табл. 2).

Анализ мочи: параметры остались в пределах нормальных значений (отсутствуют признаки протеинурии); табл. 3. По результатам электрофореза белков наблюдается диспротеинемия – небольшое снижение относительно содержания альбуминов сыворотки, и несколько повышено относительное содержание β-глобулина. Альбумины/глобулины (А/Г-коэффициент) – 1,22. Показатели свертывающей системы крови: несколько повышен уро-

Таблица 1. Анализ крови пациентки Б. 63 лет

Показатели крови	08.10.10	17.10.10
Гемоглобин, г/л	133,7	135,1
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,450	4,540
Гематокрит, %	39,79	40,46
Цветовой показатель	0,90	0,8
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	7,93	8,09
Нейтрофилы, %	74,08	68,6
Лимфоциты, %	18,52	22,1
Моноциты, %	5,49	7,3
Эозинофилы, %	1,53	1,5
Базофилы, %	0,38	0,5
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	378,0	412,
СОЭ, мм/ч	25	7

Таблица 2. Биохимические анализы крови пациентки Б. 63 лет

Показатели крови	08.10.10	17.10.10	08.11.10
Na, ммоль/л	137,1	136,6	138,9
K, ммоль/л	5,14	4,61	4,89
АЛТ, Ед/л	196	199	137
АСТ, Ед/л	208	207	214
ГГТ, Ед/л	16	25	
Холинэстераза, Ед/л	7596	7625	
ЩФ, Ед/л	51	50	
Общий белок, г/дл	6,4	6,2	6,7
Альбумин, г/дл	3,2	3,2	3,2
Глюкоза, мг/дл	81	87	
Общий билирубин, мг/дл	0,7	0,4	
Прямой билирубин, мг/дл	0,0	0,0	
КФК, Ед/л		2633	2955
Креатинин, мг/дл		0,7	

Примечание. ГГТ – γ-глутамилтрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза.

вень фибриногена. Ревмопробы: отмечено незначительное неспецифическое повышение С-реактивного белка до 1,31 мг/дл. По данным иммунологических исследований выявлено повышение уровня иммуноглобулина А до 435 мг/дл. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены стеатоз печени, холестероз, деформация и умеренные застойные явления в желчном пузыре. Ультразвуковые признаки стеатоза поджелудочной железы: умеренное расширение чашечек лоханок правой почки. При эзофагогастродуоденоскопии – деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, гастродуоденит, дуоденогастральный рефлюкс.

Для уточнения природы заболевания исследовались такие скрининговые показатели, как маркеры вирусных гепатитов, аутоиммунные антитела (ANA, ASMA, анти-LKM1, рANCA), церулоплазмин и сывороточное железо, – показатели пациентки соответствовали нормальным значениям. Таким образом, были исключены вирусные и аутоиммунные гепатиты, болезнь Вильсона–Коновалова и гемохроматоз, данные за α-антитрипсиновую недостаточность также не были получены. Гормоны щитовидной железы без отклонения от нормы. Кроме того, оценивались показатели липидного спектра, отмечено повышение уровня липопротеидов очень низкой плотности, ЛПНП и триглицеридов, полученные результаты соответствовали дислипидемии IIb типа по Фредриксону.

Анализ лекарственных препаратов и их вероятных побочных эффектов позволил связать клинические симптомы нашей пациентки с приемом статинов. В перечне побочных действий статинов указывается повышение уров-

ня сывороточных трансаминаз и миопатии. Помня о возможных лекарственных взаимодействиях, следует обратить внимание на прием пациенткой Б. 63 лет совместно со статинами или сразу после их отмены других лекарственных средств на протяжении последнего года (антибиотики, противогрибковые препараты – название и группу пациентка не помнила, – никотиновую кислоту, транквилизаторы группы бензодиазепаина [клоназепам] и антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина). Ни один из этих препаратов не способен вызывать миопатию, но данные лекарственные средства способны потенцировать действие статинов, что может привести к реализации их побочных эффектов (табл. 4).

Помимо лекарственного взаимодействия необходимо учитывать характеристики самого пациента, которые могут увеличивать риск индуцированной статинами миопатии. Наша пациентка – женщина 63 лет, при детальном сборе анамнеза выяснилось, что она на протяжении длительного времени употребляла грейпфрутовый сок (по 1–2 стакана 2–3 раза в неделю), и ей была выполнена резекция щитовидной железы, по поводу чего в настоящее время проводится медикаментозная компенсация (см. табл. 4). Интересно, что сок грейпфрута, а также апельсин горький (Orange bitter), который используется как пищевая добавка в разных продуктах питания и лекарственных средствах, содержат флавоноиды и дериваты фурукумарина, которые ингибируют ферменты метаболизма статинов (цитохром Р-450). Установлено, что одновременное употребление грейпфрутового сока более 1 л в день в сочетании со статинами может привести к развитию побочных эффектов [9].

Пациентке Б. 63 лет был сформулирован следующий диагноз: неалкогольный стеатогепатит на фоне нарушения липидного обмена (дислипидемия IIb по Фредриксону) с признаками биохимической активности. Статининдуцированная миопатия (?). Гипертоническая болезнь II ст. умеренного риска. Атеросклероз аорты, сосудов сердца и головного мозга. Многоузловой эутиреоидный зоб 0 степени. Резекция левой доли щитовидной железы в 1993 г. Медикаментозная компенсация (L-тироксин 50 мг/сут).

Однако с учетом ухудшения самочувствия, сохраняющихся и прогрессирующих жалоб пациентки и продолжающегося увеличения уровня КФК (более 10 норм) на фоне полной отмены статинов (отсутствия терапии более 4 мес), диагноз «статининдуцированная миопатия» оставался сомнительным и пациентка требовала обследования (рис. 2).

Согласно данному алгоритму (см. рис. 2) необходимо было исследовать анализ мочи (для исключения миоглобинурии), провести электронейромиографию (ЭНМГ), биопсию мышц. Следуя представленным рекомендациям, были выполнены:

- анализ мочи – как уже было отмечено, параметры оставались в пределах нормальных значений (отсутствуют признаки миоглобинурии); см. табл. 3;
- ЭНМГ, при которой выявлен мышечный уровень поражения с признаками текущего процесса, а также поражение чувствительных и в меньшей степени моторных волокон исследованных нервов с признаками аксонопатии;
- биопсия скелетной мышцы: фрагмент скелетной мышцы с неравномерной толщиной отдельных волокон, значительным утолщением отдельных из них с нечетко выраженной поперечной исчерченностью и изредка мелкими вакуолями (просветлениями). Кровеносные сосуды обычного строения. Встречающиеся участки фрагментации поперечно-полосатых мышечных волокон расцениваем как артефакт.

Заключение: выявленные признаки, возможно, следует отнести к проявлениям дистрофии мышечных волокон.

Таблица 3. Анализ мочи пациентки Б. 63 лет

Количество мочи	60 мл
Относительная плотность	1023
Цвет	Соломенно-желтый
Прозрачность	Полная
Реакция	5,0
Белок	Нет
Сахар	Нет
Уробилин	В пределах нормы
Кетоновые тела	Нет
Клетки плоского эпителия	Немного
Лейкоциты	1–3 в п/зр.
Эритроциты	001 в препарате
Цилиндры	–
Слизь	Немного
Бактерии	Немного



Дополнительно была проведена биопсия печени (для подтверждения жировой дистрофии печени и исключения других возможных заболеваний): в биоптате – в долях очаги крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов и небольшие участки их гидрорической дистрофии. В портальных трактах – слабые фиброзные изменения и слабая лимфоидная инфильтрация. Хронический гепатит, индекс гистологической активности (ИГА) 0+1+1+1-3 балла, (минимальный) очень слабый фиброз. Инфильтрации миелиоидных или лимфоидных клеток не обнаружено.

Диагноз пациентки оставался неясным. Для исключения паранеопластического процесса было рекомендовано проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), исследование онкомаркеров (CA15-3; CA72-4; Cyfra-21-1; нейрон-специфическая энолаза [NSE]; антиген плоскоклеточного рака [SCC]; Urinary Bladder Cancer – UBC).

Пациентка была выписана для дообследования. В терапию рекомендовано добавить Кудесан (убихинон) по 1 таблетке 3 раза в день (60 мг/сут), продолжить прием L-тироксина по 50 и 75 мг через день, Конкор 5 мг по 1 таблетке утром под контролем артериального давления и частоты сердечных сокращений, осуществлять регулярный контроль уровня КФК, АЛТ, АСТ.

Через 3 нед пациентка вновь обратилась в клинику. В состоянии больной наблюдалась отрицательная динамика, жалобы прогрессировали (дополнительно появилась «скованность» шеи), она с трудом самостоятельно передвигалась по отделению, неврологическая симптоматика усилилась. Получены следующие результаты.

Данные лабораторных анализов: креатинин 53,4 мкмоль/л (норма), КФК 7995 Ед/л (практически 40-кратное увеличение), АЛТ 158 Ед/л (4-кратное увеличение), АСТ 225 Ед/л (увеличение в 5,6 раза). Т3 – 1,7 нмоль/л, Т4 – 115 нмоль/л, ТТТ – 3,71 мЕд/л, гормоны щитовидной железы в пределах нормальных значений. Пациентка предоставила результаты исследования рекомендованных онкомаркеров (CA15-3; CA72-4; Cyfra-21-1; NSE; SCC; UBC), обращало на себя внимание увеличение в 3 раза NSE, остальные маркеры были в пределах нормальных значений.

ПЭТ: на момент исследования убедительных данных о наличии активной специфической ткани не получено. Повышенное накопление препарата в области передней поверхности шеи может быть обусловлено как наличием активной специфической ткани, так и воспалительными изменениями (тиреоидит?). Повышенное накопление препарата в проекции ворот левой почки вероятнее всего обусловлено его гиперфиксацией в лоханке почки и носит физиологический характер.

Пациентке была рекомендована консультация в Научном центре неврологии РАМН, где после обследования был сформулирован следующий диагноз: «окулофарингеальная мышечная дистрофия». Таким образом, у пациентки с длительным анамнезом по применению статинов проявилось самостоятельное заболевание – наследственная миопатия. Неизвестно, какую роль в данном случае сыграли статины, – послужили они пусковым механизмом (триггером) или, наоборот, оказали протективное действие, и пациентка смогла дожить до возраста, в котором развилась данная патология (известно, что мать пациентки умерла в 53 года от ССЗ; наследственный анамнез по миопатии не отягощен). У пациентов с подозрением на

окулофарингеальную мышечную дистрофию для подтверждения диагноза необходимо провести молекулярно-генетический анализ, направленный на выявление мутаций в гене PABP2 (полиаденилсвязывающем протеине-2; OMIM 602 279), локализованном в области 14q11.2-q13 [11]. Возможен как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный вариант болезни. Основной тип мутаций – короткая экспансия тринуклеотидного повтора GCG в кодирующей части гена. В норме число повторов не превышает 6, однако у 2% здоровых людей число повторов может достигать 7, что расценивается как проявление нормального полиморфизма. У больных с окулофарингеальной миопатией число повторов увеличено до 8–13. Тяжесть проявления заболевания зависит от количества повторов [11]. В ряде случаев необходимо исследование концентрации определенных белков в биоптате мышечного волокна.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует развитие наследственной миопатии, которая длительное время маскировала себя как статининдуцированная патология. «Post hoc, ergo propter hoc», что в переводе с латинского означает: «После не значит вследствие» и как нельзя лучше подходит к данной клинической демонстрации. При любом подозрении на миопатию или рабдомиолиз у пациентов, длительно принимающих статины, при сохраняющихся высоких показателях трансаминаз и КФК после отмены препаратов необходимо тщательное и подробное обследование по предложенному алгоритму для исключения более редких заболеваний – наследственных миопатий.

Однако в случае подтвержденной статининдуцированной миопатии существуют рекомендации Национальной липидной ассоциации США (The National Lipid Association Statin Safety, 2006) по вопросам безопасности лечения статинами, которые полезно учитывать при проведении терапии [12]:

- Терапия статинами не требует жесткого регулярного контроля за активностью печеночных ферментов, однако необходимо систематическое наблюдение за больным, для того чтобы не пропустить симптомов желтухи, усталости, недомогания, летаргии, гепатотоксичности.
- При необходимости нужно определить билирубин по фракциям. Повышение уровня билирубина более важно при оценке медикаментозного повреждения печени, чем активность АЛТ, АСТ.
- Если появились признаки активного заболевания печени, статины следует отменить.
- При повышении уровня ферментов АЛТ, АСТ до трех верхних пределов нормы на терапии статинами необходимость в их отмене нет.
- Пациентам с хроническими заболеваниями печени, неалкогольным жировым гепатозом или неалкогольным стеатогепатитом терапия статинами не противопоказана в том случае, если уровень трансаминаз (АЛТ и АСТ) не превышает трех верхних пределов нормы.

Благодаря плейотропным эффектам статинов их применение возможно при многих патологических состояниях, в том числе не связанных с ССЗ. Данные большого количества исследований позволяют говорить об эффективности

Таблица 4. Факторы риска статининдуцированной миопатии и рабдомиолиза

Статининдуцированная миопатия (факторы риска)	Препараты
Пожилой возраст Женский пол Почечная недостаточность Диета (например, употребление грейпфрутового сока) Гипотиреоз Назначение большого количества препаратов (полипрагмазия) Увеличение дозы статинов (более 80 мг/сут)	Противогрибковые азолы (интраконазол, флюконазол, кетоконазол), ниацин (никотиновая кислота), НПВП (Мовалис), ингибиторы обратного захвата серотонина, транквилизаторы группы бензодиазепинов

и относительной безопасности терапии статинами, в том числе при заболеваниях печени [2].

Однако, по данным метаанализа с участием более 80 тыс. пациентов, результаты которого были опубликованы в «Европейском журнале профилактической кардиологии» («European Journal of Preventive Cardiology») в 2014 г. Побочные эффекты выявлялись у пациентов, ранее не принимавших статины: в 14,6% случаев у больных, принимающих статины, и в 14,9% случаев у пациентов, принимающих плацебо. В группах, в которых ранее когда-либо до исследования назначались статины, побочные эффекты выявлялись в 9,9% у пациентов, принимающих статины, и 11,2% пациентов группы плацебо [13]. Аналогично, сопоставимое число пациентов вышло из испытаний, поскольку у них наблюдались нежелательные явления (около 12–15%). В списке побочных эффектов статинов рассматривались тошнота, бессонница, усталость, нарушение работы желудочно-кишечного тракта, мышечная боль, почечная недостаточность, миопатия и рабдомиолиз, но только риск наступления сахарного диабета был действительно увеличен на терапии статинами. По сравнению с плацебо у пациентов, которым впервые были назначены статины, распространенность диабета возросла на 0,5% (однако также отмечалось снижение уровня смертности на 0,5%), что может указывать на развитие статининдуцированного сахарного диабета.

По результатам многочисленных фармакокинетических и клинических исследований вопрос о гепатотоксичности статинов практически снят. Вероятность риска развития нежелательных нарушений со стороны гепатобилиарной системы невысока (по данным разных авторов, побочные эффекты в среднем составляют от 0,1 до 2%), но она возрастает с увеличением дозы статинов и зависит от физико-химических свойств самого препарата. The National Lipid Association Statin Safety (США) делает заключение, что частота бессимптомного повышения уровня трансаминаз при использовании начальных или средних доз не превышает 1%, – этот показатель увеличивается до 2–3% при использовании любого статина в дозе 80 мг/сут [14]. Оценивая возможный риск развития побочных эффектов, предпочтение лучше отдавать гидрофильным статинам с наименьшим риском токсического действия на гепатобилиарную и мышечную системы, таким как розувастатин или флувастатин. У пациентов с патологией печени благоприятный профиль безопасности продемонстрировал розувастатин (препарат IV поколения). В ряде исследований, таких как STELLAR (2003 г.), COMPELL (2006 г.), MERCURY (2006 г.), SOLAR (2007 г.), ORION (2008 г.), JUPITER (2008 г.), LUNAR (2012 г.), розувастатин показал свое значительное превосходство по ги-

полилипидемической мощности в сравнении с другими статинами. В связи с этим розувастатин возможно назначать в более низких и эффективных дозах, особенно у пациентов с уже подтвержденными заболеваниями печени и мышечной системы.

Литература/References

1. Национальный доклад. Под ред. акад. РАМН Л.А.Бокерия, акад. РАМН Р.Г.Оганова. М.: НИЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2010. / Natsional'nyi doklad. Pod red. akad. RAMN L.A.Bokeriia, akad. RAMN R.G.Oganova. M.: NITSsSKh im. A.N.Bakuleva RAMN, 2010. [in Russian]
2. Драпкина О.М., Деева Т.А. Статины и фиброз. Есть ли связь? Справ. поликлини. врача. 2011; 7: 15–7. / Drapkina O.M., Deeva T.A. Statiny i fibroz. Est' li svyaz? Sprav. poliklin. vracha. 2011; 7: 15–7. [in Russian]
3. Драпкина О.М., Клименков А.В., Ивашкин В.Т. Можно ли назначать статины пациентам с патологией печени? Справ. поликлини. врача. 2007; 5 (5). / Drapkina O.M., Klimenkov A.V., Ivashkin V.T. Mozhno li naznachat' statiny patsientam s patologiei pecheni? Sprav. poliklin. vracha. 2007; 5 (5). [in Russian]
4. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. J Am Coll Cardiol 2007; 49 (23): 2231–7.
5. Littarru GP, Langsjoen P. Coenzyme Q10 and statins: biochemical and clinical implications. Mitochondrion 2007; (Suppl. 7): S168–74.
6. Драпкина О.М., Чернова Е.М., Корнеева О.Н. Статины и миопатия: молекулярные механизмы. Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8 (3). / Drapkina O.M., Chernova E.M., Korneeva O.N. Statiny i miopatii: molekuliarnye mekhanizmy. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2012; 8 (3). [in Russian]
7. Аронов Д.М. Статины: вопросы безопасности и переносимости. Справ. поликлини. врача. 2005; 3 (2). / Aronov D.M. Statin: voprosy bezopasnosti i perenosimosti. Sprav. poliklin. vracha. 2005; 3 (2). [in Russian]
8. Thompson PD et al. JAMA 2003; 289 (13): 1681–90.
9. Escobar C, Echarri R, Barrios V. Vasc Health Risk Manag 2008; 4: 525–33.
10. Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. BMJ 2008; 337: a2286.
11. Евтущенко С.К. и др. Окулофарингеальная миодистрофия. Научный обзор и описание клинического случая поздней диагностики заболевания у взрослого пациента. Междунар. неврол. журн. 2011; 7 (45). / Evtushenko S.K. i dr. Okulofaringeal'naiia miodistrofiia. Nauchnyi obzor i opisaniie klinicheskogo sluchaiia pozdnei diagnostiki zabolevaniia u vzroslogo patsienta. Mezhdunar. nevrolog. zhurn. 2011; 7 (45). [in Russian]
12. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). 2009. / Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov. Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroz. Rossiiskie rekomendatsii (chetyrtiy peresmotr). 2009. [in Russian]
13. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B et al. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. Eur J Prevent Cardiol 2014. DOI: 10.1177/2047487314252531
14. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA et al. Am J Cardiol 2006; 97: 89C–94C.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Деева Татьяна Андреевна – соискатель каф. пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: deeva_ta@mail.ru

Драпкина Оксана Михайловна – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: drapkina@yandex.ru