

## Статин-ассоциированный рабдомиолиз у женщины 60 лет с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа

Цыганкова О. В.<sup>1,2</sup>, Евдокимова Н. Е.<sup>2</sup>, Байрамова С. С.<sup>2</sup>, Сусеков А. В.<sup>3</sup>

Рабдомиолиз является редкой и тяжелой формой статин-ассоциированного повреждения мышц, характеризующийся мышечной болью, некрозом мышц с миоглобинемией и/или миоглобинурией с высоким риском развития острого почечного повреждения и смерти. В статье представлено клиническое описание развития рабдомиолиза у пациентки среднего возраста с артериальной гипертензией, декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа и альбуминурией. Женщина 60 лет поступила в стационар по экстренным показаниям с жалобами на выраженную мышечную слабость, начавшуюся с шеи, которая распространилась в течение нескольких дней на верхние и нижние конечности, с прогрессирующим нарастанием симптоматики до уровня пареза. По назначению участкового терапевта за 3 мес. до госпитализации пациентка была переведена с приема европейского генерического брендируемого розувастатина 20 мг на отечественный генерический небрендируемый аторвастатин в аналогичной дозе (не сопоставимой с позиции липидснижающего эффекта) 20 мг. При лабораторном исследовании зафиксировано повышение уровня креатинфосфокиназы до 348 верхних границ норм — 50462 Ед/л (<145) в сочетании с выраженной гипокалиемией — 1,7 ммоль/л (3,5–5,1) при отсутствии почечной дисфункции. Отмена статина, метформина и эмпаглифлозина, проведение массивной инфузионной терапии и коррекция электролитных нарушений позволили предотвратить развитие острого почечного повреждения, жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и полностью купировать мышечные жалобы в течение нескольких суток. Пациентка была выписана из стационара на 23 сут. с референсными значениями клинико-лабораторных показателей, в т.ч. креатинфосфокиназы, которая претерпевала постепенную положительную динамику в течение периода госпитализации. Данное наблюдение подчеркивает важность сохранения клинической настроенности в отношении развития рабдомиолиза у пациентов на статинотерапии при наличии факторов риска его развития (в описанном нами случае — женский пол, гипергликемия, хроническая болезнь почек, сопутствующая лекарственная терапия), а также актуальность своевременной диагностики и лечения данного состояния.

**Ключевые слова:** рабдомиолиз, аторвастатин, сахарный диабет, женщина, клинический случай.

**Отношения и деятельность.** Работа частично выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ИЦиГ СО РАН, Новосибирск; <sup>3</sup>ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Цыганкова О. В. — д.м.н., профессор, кафедра неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ; с.н.с., лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-0207-7063, Евдокимова Н. Е.\* — м.н.с., лаборатория генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0003-3772-1058, Байрамова С. С. — м.н.с., лаборатория неотложной терапии; врач-эндокринолог, ORCID: 0000-0002-4488-2493, Сусеков А. В. — д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и терапии, ORCID: 0000-0003-3158-286X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
evdokimova1735.nsk@gmail.com

АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, КФК — креатинфосфокиназа, САМС — статин-ассоциированные мышечные симптомы, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Рукопись получена 20.04.2021

Рецензия получена 06.06.2021

Принята к публикации 12.06.2021



**Для цитирования:** Цыганкова О. В., Евдокимова Н. Е., Байрамова С. С., Сусеков А. В. Статин-ассоциированный рабдомиолиз у женщины 60 лет с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4471. doi:10.15829/1560-4071-2021-4471

## Statin-induced rhabdomyolysis in a 60-year-old woman with decompensated type 2 diabetes: a case report

Tsygankova O. V.<sup>1,2</sup>, Evdokimova N. E.<sup>2</sup>, Bayramova S. S.<sup>2</sup>, Susekov A. V.<sup>3</sup>

Rhabdomyolysis is a very rare and most severe form of statin-induced muscle adverse event characterized by muscle pain, muscle necrosis with myoglobinemia and/or myoglobinuria with a very high risk of acute kidney injury and death. The article presents a case report of developing rhabdomyolysis in a middle-aged female patient with hypertension, decompensated type 2 diabetes and albuminuria. A 60-year-old woman was admitted to the hospital for emergency indications with complaints of severe muscle weakness that began in the neck, which spread over several days to the upper and lower extremities, with a symptoms progression up to paresis. According to the appointment of a primary care physician, three months before hospitalization, the patient was switched from therapy with European generic brand-name rosuvastatin 20 mg to the Russian generic unbranded atorvastatin in the same dose (20 mg), which is not comparable in lipid-lowering effect. In a laboratory study, an increase in creatine phosphokinase

level by 348 times (50462 U/L) of upper normal limit in combination with severe hypokalemia 1.7 mmol/L in the absence of renal dysfunction was recorded. Cancellation of statin, metformin and empagliflozin, intensive infusion therapy and treating electrolyte imbalance made it possible to prevent the development of acute renal damage, life-threatening arrhythmias and completely stop muscle complaints within a few days. The patient was discharged from the hospital on the 23<sup>rd</sup> day with reference clinical and laboratory values, including creatine phosphokinase.

This case emphasizes the importance of maintaining clinical suspicion regarding rhabdomyolysis in patients receiving statin therapy in the presence of risk factors (in this case, female sex, hyperglycemia, chronic kidney disease, concomitant therapy), as well as the relevance of timely diagnosis and treatment of this condition.

**Keywords:** rhabdomyolysis, atorvastatin, diabetes, woman, case report.

**Relationships and Activities.** The work was partially carried out under the state assignment within the budget theme № AAAA-A17-117112850280-2.

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; <sup>2</sup>Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; <sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Tsygankova O. V. ORCID: 0000-0003-0207-7063, Evdokimova N. E.\* ORCID: 0000-0003-3772-1058, Bayramova S. S. ORCID: 0000-0002-4488-2493, Susekov A. V. ORCID: 0000-0003-3158-286X.

\*Corresponding author:

evdokimova1735.nsk@gmail.com

**Received:** 20.04.2021 **Revision Received:** 06.06.2021 **Accepted:** 12.06.2021

**For citation:** Tsygankova O. V., Evdokimova N. E., Bayramova S. S., Susekov A. V. Statin-induced rhabdomyolysis in a 60-year-old woman with decompensated type 2 diabetes: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4471. doi:10.15829/1560-4071-2021-4471

Терапия статинами играет ключевую роль в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В связи с тем, что прогноз-модифицирующие средства, в т.ч. статины, назначаются на неопределенно длительный период времени, могут возникнуть вопросы о долгосрочной безопасности данного класса препаратов. Согласно Safety Task Force американской Национальной липидной ассоциации (NLA) (2014), ведущее место среди побочных эффектов терапии статинами занимают статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС) [2].

В клинических рекомендациях ведущих мировых экспертных сообществ (NLA, Американская ассоциация сердца (АНА), Американский колледж кардиологии (ACC), Европейское общество атеросклероза (EAS)) термин САМС трактуется достаточно широко без унифицированного определения миопатии, миалгии, миозита и рабдомиолиза [3]. В Российской Федерации наиболее часто используется классификация САМС EAS, в которой степень тяжести мышечного повреждения представлена сочетанием мышечных симптомов и уровней плазменной креатинфосфокиназы (КФК) [4]. Частота развития САМС, согласно данным зарубежных наблюдательных исследований и регистров, колеблется от 7 до 29% [4].

Наиболее тяжелой формой мышечного повреждения при терапии статинами является рабдомиолиз с частотой  $\approx 0,01\%$ , в основе которого лежит некроз скелетных мышц, сопровождающийся повышением плазменного уровня КФК  $>40$  верхних границ нормы (ВГН), миоглобинемией и острым почечным повреждением, ассоциированным с миоглобулинурией, что представляет реальную угрозу для жизни пациента [5]. Для клинической практики важно помнить об отсутствии линейной стадийности в развитии САМС, когда развернутая клиническая картина мионекроза может развернуться без предшествующего постепенного нарастания симптоматики и уровня КФК [5]. В классическом варианте рабдомиолиз описывается как острая миалгия, мышечная слабость и выделение темно-оранжевой или коричневой мочи [2]. Помимо этого, может отмечаться лихорадка, тошнота, рвота, спутанность сознания, делирий или анурия [6].

К факторам риска (ФР) развития миопатии и рабдомиолиза относят: пожилой возраст, женский пол, азиатскую расу, прием препаратов-ингибиторов цитохрома P450 3A4, полипрагмазию, заболевания печени и/или почек, заболевания мышечной системы, гипотиреоз, сахарный диабет (СД), интенсивные занятия спортом [5, 7].

В настоящее время рекомендаций по рутинному мониторингу КФК у лиц с наличием вышеуказанных ФР, в т.ч. при их множественном сочетании, нет, поскольку считается, что повторное, в т.ч. неоднократное динамическое определение этого показателя, не обладает прогностической ценностью для выявления рабдомиолиза [8]. Экспертные документы ведущих мировых сообществ декларируют необходимость детекции уровня КФК до инициации терапии статином и при появлении мышечной симптоматики [5, 7]. В то же время, Канадское сердечно-сосудистое общество рекомендует измерение КФК плазмы при повышении дозы исходного статина и при переходе на другой статин [9].

Пациентка П., 60 лет, доставлена в неврологическое отделение ГБУЗ НСО Больницы скорой медицинской помощи № 2 г. Новосибирска в марте 2019г с жалобами на выраженную мышечную слабость, начавшуюся с шеи, которая распространилась затем на верхние и нижние конечности, сопровождалась их онемением, с прогрессирующим нарастанием симптоматики до уровня пареза, вплоть до утраты способности к самообслуживанию. Также пациентка отмечала повышение артериального давления (АД) до 210/110 мм рт.ст., потливость, сухость во рту. Диагноз при поступлении: миопатия верхних и нижних конечностей неясного генеза.

**Анамнез заболевания.** Данные жалобы возникли  $\sim 5$  сут. назад, на фоне общего благополучия, без каких-либо очевидных причинных факторов. В первые сутки заболевания после привычного рабочего дня (бухгалтер) пациентка отметила повышение АД до 210/110 мм рт.ст. и появление мышечной слабости в области шеи и верхних конечностей. В течение суток данная симптоматика прогрессировала, вплоть до “невозможности поднять руки”, на вторые сутки “повисла голова”, на четвертые-пятые сутки присоединились слабость и онемение мышц ниж-

них конечностей с нарушением походки и в целом локомоторной функции, после чего была вызвана линейная бригада скорой медицинской помощи. Предшествующую тяжелую физическую нагрузку, травмы, употребление алкоголя, наркотических средств, острые респираторные и вирусные заболевания, хирургические манипуляции отрицала. С подозрением на острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулоневропатию аутоиммунной этиологии — синдром Гийена-Барре, госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии общего профиля.

*Анамнез жизни.* Артериальная гипертензия с 2005г, длительно принимала свободную комбинацию энalapрила 20 мг 2 раза/сут. и гидрохлортиазида 12,5 мг утром с достижением АД 130-140/80-90 мм рт.ст. В 2006г диагностирован СД 2 типа, в 2011г инициирована инсулинотерапия, на момент поступления находилась на базис-болюсной схеме, включающей И. Туджео 32 ЕД подкожно (п/к) в 08:00, И. Росинсулин Р 08:00 — 10 ЕД, 13:00 — 8 ЕД, 17:00 — 8 ЕД п/к живота с коррекцией дозы в зависимости от уровней гликемии при проведении самоконтроля, также продолжала прием метформина 1000 мг 2 раза/сут. и, дополнительно, в связи с неудовлетворительным контролем углеводного обмена, 6 мес. назад был добавлен эмпаглифлозин 10 мг утром. Несмотря на проведение многокомпонентной сахароснижающей терапии, уровни гликемии оставались высокими — до 15-20 ммоль/л в течение дня.

Из осложнений СД имели место симметричная автономная кардиальная нейропатия, дистальная сенсорная нейропатия, непролиферативная ретинопатия обоих глаз, а также нефропатия сложного генеза (гипертоническая, диабетическая, атеросклеротическая) с развитием хронической болезни почек (ХБП) С2А2. С 2016г на постоянной основе принимала европейский генерический брендированный розувастатин 20 мг в сут., с декабря 2018г (за 3 мес. до настоящей госпитализации), несмотря на отсутствие достижения целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), врачом-терапевтом по месту жительства переведена на прием отечественного генерического небрендированного аторвастатина 20 мг в сут., без должного увеличения дозы, липидный профиль в последующем не уточнялся.

*При осмотре.* В сознании, адекватна, ориентирована во времени и пространстве. Индекс массы тела 26 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы обычной окраски и влажности, сыпи нет, лимфоузлы не пальпируются. Температура тела 36,4° С. Щитовидная железа пальпаторно — без особенностей. АД 160/90 мм рт.ст., одинаковое на обеих руках, частота сердечных сокращений — 87 уд./мин. Частота дыхательных движений в покое — 18 в мин. Со стороны верхних дыхательных путей, внутренних органов отклонений не обна-

ружено. Стул ежедневный, оформленный, нормальной окраски, диурез соответствует выпитой и внутривенно введенной жидкости. Пастозность стоп.

*Осмотр невролога:* активные движения в шейном отделе позвоночника и плечевых суставах не осуществляются, пассивные движения не ограничены, безболезненны. Сила мышц шеи и пояса верхних конечностей — 0 баллов, плеча и предплечья — 3-4 балла, мышц пояса нижних конечностей — 1 балл, бедра и голени — 2-3 балла. Сухожильные и периостальные рефлексы с верхних конечностей утрачены, с нижних конечностей — значительно снижены. Все виды поверхностной чувствительности сохранены, мышечно-суставное чувство сохранено. Рекомендовано проведение консилиума для уточнения диагноза — синдром Гийена-Барре с последующим назначением высокодозной внутривенной иммуноглобулина человеческого класса G при необходимости. Глюкокортикостероиды противопоказаны.

*Лабораторные данные при поступлении в стационар.* Общий анализ крови — без патологии, скорость оседания эритроцитов 4 мм/ч. Общий анализ мочи: мутная, “чайного цвета”, реакция — кислая, изостенурия 1015, протеинурия до 3,0 г/л, глюкозурия ++ и кетонурия ++, следы почечного эпителия, микрогематурия, лейкоциты 1-2 в поле зрения. Биохимический анализ крови: снижение альбумина до 31,3 г/л (норма 35-52), гипопроteinемия — 56,1 г/л (66-83), синдром печеночного цитолиза тяжелой степени с повышением аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 508,6 Ед/л (<35), аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 978,4 Ед/л (<35), общий билирубин — 22,5 мкмоль/л (5-21), в т.ч. прямой — 5,2 мкмоль/л (<3,4), эскалация КФК до 348 ВГН — 50462 Ед/л (<145), лактатдегидрогеназа до 8,5 ВГН — 2111,7 Ед/л (<247), лактата крови до 2 ВГН — 4,68 ммоль/л (0,5-2,2), стойкий алкалоз с уровнем рН крови 7,5-7,6 (7,35-7,45), общий холестерин — 3,94 ммоль/л. Грубые электролитные нарушения в виде гипокалиемии — 1,71 ммоль/л (норма 3,5-5,1), гипохлоремии — 95,2 ммоль/л (96-107) и гипернатриемии до 151,6 ммоль/л (136-145). Концентрация кальция плазмы находилась в референсном диапазоне — 2,5 ммоль/л (2,2-2,6).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — 74,66 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (СКД-ЕРІ), тропонин I — 0,22 нг/мл (<0,4), тиреотропный гормон 1,7 мМЕ/л (0,3-4,0). Гликемия: 6,3-12,4 ммоль/л, гликированный гемоглобин — 13,4%. Учитывая выраженный миастенический синдром и гипокалиемию, после нормализации уровня электролитов, проведено скрининговое гормональное исследование для исключения первичного гиперальдостеронизма (отрицательный результат): ренин плазмы — 3,3 мкМЕ/л (4,4-46,2), альдостерон — 14 пг/мл (24,4-403).

Таблица 1

Динамика показателей биохимического анализа крови пациентки П., 60 лет

Параметры	1-е сут. (при поступлении)	4-е сут.	13-е сут.	23-и сут. (при выписке)
КФК (Ед/л)	50462	6100	505,3	94,9
КФК-МВ (Ед/л)	217,9	54,9	64,7	23,5
ЛДГ (Ед/л)	2111,7	594,5	419,5	129,4
АЛТ/АСТ (Ед/л)	508,6/978,4	349,7/478,6	78,1/83,3	29,9/21,5
Креатинин (ммоль/л)	0,075	0,076	0,073	0,07
СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	74,66	73,47	77,13	81,15
Общий холестерин (ммоль/л)	3,94	4,8	-	6,3
Глюкоза натощак (ммоль/л)	8,25	6,91	9,33	6,8
Калий (ммоль/л)	1,71	4,39	4,02	4,56
Натрий (ммоль/л)	151,6	143,1	142,8	144,0
Лактат (ммоль/л)	4,68	-	2,77	1,83
pH крови	7,52	7,42	-	7,40

**Примечание:** цветом выделены показатели, выходящие за пределы референсных значений.

**Сокращения:** АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, КФК — креатинфосфокиназа, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

*Гемостаз:* нормокоагуляция.

*Электрокардиография.* Отклонение электрической оси сердца влево. Ритм синусовый, частота сердечных сокращений 80 уд./мин. Регистрируется удлинение интервала QT >600 мс, QT скорректированный (Базетт) — 693 мс (320-450). Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, нагрузка на миокард левого предсердия.

*Проводился доступный онкопоиск.* Рентгенография органов грудной клетки — очаговых, инфильтративных теней не выявлено. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек — признаки жирового гепатоза. Фиброгастроудоденоскопия — без патологии.

После получения клинико-лабораторных данных и проведения клинического консилиума был установлен *клинический диагноз:* Статин-ассоциированный рабдомиолиз. Метаболический алкалоз. Гипокалиемия. Удлинение интервала QT. СД 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина <7,5%, фактический — 13,4%. Диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз. Нефропатия сложного генеза. ХБП С2А2. Диабетическая симметричная дистальная сенсомоторная и автономная кардиоваскулярная нейропатия. Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 3 степени, риск 4. Умеренная гиперхолестеринемия.

Сразу были отменены метформин, аторвастатин и эмпаглифлозин, проведена коррекция дозы инсулинов, начата обширная инфузионная терапия сбалансированными по электролитному составу растворами (~4 л в сут. с форсированным диурезом) в сочетании с приемом антагонистов минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон 100 мг 3 раза/сут.), препаратов калия (аспаркам по 2 таблетки 3 раза/сут.), антикоагулянтов в профилактической

дозе и сорбентов. Также, с учетом синдрома удлиненного QT, назначен метопролол с титрацией дозы до 50 мг 2 раза/сут. Уже в первые сутки была получена значимая положительная динамика в виде регресса мышечных симптомов, восстановления физической активности — пациентка стала самостоятельно себя обслуживать, присаживаться в кровати. К концу третьих суток терапии достигнуты референсные значения показателей электролитного и кислотно-щелочного баланса, гликемии, нормализовался интервал QT, полностью восстановилась сила мышц, однако уровни КФК, АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы, отражая положительную динамику, все еще оставались значимо повышенными, войдя в нормальный диапазон лишь к концу третьей недели госпитализации (табл. 1).

Таким образом, к моменту выписки из стационара (на 23 сут. госпитализации) все клинико-лабораторные показатели, отражающие деструктивный эффект статинов на мышечную ткань, претерпели обратное развитие. Уровни калия и лактата нормализовались. Протеинурия в общем анализе мочи регрессировала до уровня 200 мг/сут., который ранее и имел место у пациентки, глюкоза и ацетон не определялись, лейкоциты — 1-2 в поле зрения, микрогематурия также отсутствовала.

Пациентке были даны подробные рекомендации по соблюдению диетического и водно-питьевого режимов, дозированной физической нагрузке. Возобновлен прием метформина в прежней дозе, пациентка продолжила принимать прочую сахароснижающую и гипотензивную терапию. Было принято решение воздержаться от назначения эмпаглифлозина в ближайшие 6 мес. ввиду высокого риска электролитных расстройств. В качестве корректоров электролитного баланса в течение месяца

после выписки рекомендованы препараты калия и спиронолактон 25 мг в сут.

Возобновление терапии статинами в данной клинической ситуации носит дискуссионный характер [4, 7, 10]. Пациентка относится к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска (СД в сочетании с тремя и более ФР), что требует достижения целевого ХС ЛНП  $<1,4$  ммоль/л и снижение его уровня на 50% от исходного, следовательно, использования высокодозовой терапии статинами, в т.ч. комбинированной гиполипидемической терапии. Женщине был назначен эзетемиб 10 мг в сут. и рекомендована терапия ингибитором PCSK9 (пропротеина конвертазы субтилизина/кексина тип 9) с тщательным клиническим контролем на предмет миалгии/миопатии и ежемесячным мониторингом АСТ/АЛТ/КФК в течение полугода. Целесообразно также проведение дополнительных обследований для исключения паранеопластического процесса как предиктора САМС (УЗИ щитовидной железы, фиброколоноскопии, маммографии, УЗИ органов малого таза, осмотра гинеколога, консультации онколога), определение витамина D плазмы, консультация в липидном центре.

### Обсуждение

Классическая триада рабдомиолиза: острая миалгия, мышечная слабость, миоглобинурия наблюдается только в 10% всех наблюдений [6]. Эксперты NLA определяют клинический рабдомиолиз как мионекроз (тяжелая  $\geq 50$  ВГН гиперкреатинкиназемия) с миоглобинурией или острым повреждением почек (повышение сывороточного креатинина  $\geq 0,5$  мг/дл) [2]. Европейским обществом кардиологов (ESC) и EAS рабдомиолиз обозначен наиболее тяжелой формой индуцированного статинами повреждения мышц, характеризующегося сильной мышечной болью, некрозом мышц (повышение КФК  $>40$  ВГН) и миоглобинурией, что потенциально ведет к острому почечному повреждению и смерти [7]. В литературном обзоре Vouitbir J, et al. (2020) рабдомиолиз определяется как повышение КФК  $>50$  ВГН или  $>10$  ВГН в сочетании с острым повреждением почек [11].

Таким образом, наличие острого почечного повреждения является опциональным и в описанном нами случае диагноз рабдомиолиза правомочен, несмотря на отсутствие даже умеренного снижения СКФ. Логично предположить, что без проведения комплексной терапии, прежде всего, инфузионной, с развитием форсированного диуреза до 4-5 л/сут. почечная дисфункция у пациентки была бы неизбежной, что иллюстрирует необходимость мониторинга СКФ после верификации рабдомиолиза в течение как минимум нескольких дней после события, независимо от динамики уровня КФК или наличия/отсутствия миоглобинурии [12]. Эксперты NLA отмечают, что миоглобинурия может быть очевидной

при отхождении темно-коричневой мочи, или определена при проведении специального анализа, но её отсутствие, возможно, из-за сроков тестирования, не исключает рабдомиолиз [2], подчеркивая первостепенность значительной эскалации уровней КФК плазмы как основного определяющего критерия рабдомиолиза.

По опубликованным данным, смертность от рабдомиолиза колеблется от 8% до 51% в случае развития острого почечного повреждения, в 10% случаев смертельный исход обусловлен развитием фатальных аритмий, индуцированных гиперкалиемией, и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [6]. В нашем случае характер электролитных расстройств был нестандартным, у пациентки сохранялись выраженная гипокалиемия и гипернатриемия с ожидаемым развитием метаболического алкалоза и удлинением интервала QT, что может быть обусловлено длительностью повреждения мембран миоцитов (5 дней) с грубым нарушением соотношения вне- и внутриклеточных макроэлементов. Необходимо отметить быстроту нормализации электролитного баланса — к концу третьих суток терапии, что позволило предотвратить развитие нарушений ритма сердца высоких градаций.

Механизмы развития рабдомиолиза недостаточно изучены. Одной из предложенных теорий является ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы и образования мевалоната статинами, что приводит к инактивированию гуанозинтрифосфатгидролазы, истощению аденозинтрифосфата и дисфункции митохондрий [6]. Влияние статинов на ферментные комплексы электронно-транспортной цепи в митохондриях скелетных мышц приводит к изменению проницаемости митохондриальной мембраны, способствуя высвобождению цитохрома C в цитозоль и развитию апоптоза. Параллельно с этим, статины ингибируют активацию протеинкиназы B, в основном, из-за снижения функции mTORC2, активируют работу митоген-активируемой протеинкиназы, что, в конечном итоге, приводит к усилению деградации белка скелетных мышц, нарушению синтеза белка и стимуляции апоптоза [11].

В настоящее время активно обсуждается роль снижения уровней кофермента убихинона в мышечной ткани и дефицита витамина D в развитии САМС [13, 14]. Однако доступные данные еще не позволяют дать убедительных рекомендаций по добавлению этих агентов в схему лечения мышечной симптоматики. Еще одной из возможных причин является полиморфизм генов, продукты которых ответственны за процессы фармакокинетики и фармакодинамики статинов. Предполагается наличие двух ведущих механизмов: один из них — фармакогенетический, характеризующийся нарушением абсорбции, метаболизма, транспорта и выведения статинов, что при-

водит к увеличению их плазменных и мышечных концентраций, другой характеризуется мутациями, ассоциированными с нарушением митохондриальных функций [15].

Отдельного упоминания заслуживает статин-ассоциированная аутоиммунная миопатия, являющаяся редким явлением образования аутоантител против ГМГ-КоА-редуктазы, что приводит к некротической миопатии и требует иммуносупрессивной терапии, поскольку прекращение терапии причинным препаратом не всегда ведет к исчезновению мышечной симптоматики. Как правило, статин-ассоциированная аутоиммунная миопатия развивается через несколько месяцев или лет после начала терапии статинами [16].

Среди ФР развития миопатии и рабдомиолиза у описанной нами пациентки 60 лет имели место следующие: женский пол, наличие длительно декомпенсированного СД 2 типа и диабетической нефропатии (ХБП С2А2). Препараты, метаболизируемые через систему цитохромов P450 3A4, она не принимала. С другой стороны, аторвастатин, в отличие от розувастатина, метаболизируется через данную изоформу цитохрома, которая катализирует расщепление множества субстратов эндогенного и экзогенного характера, что, при наличии предрасполагающих генетических полиморфизмов, возможно, сыграло определенную роль в развитии некроза миоцитов. Нельзя исключить и вопросы, касающиеся качества небрендированного генерического аторвастатина.

Обращает на себя внимание наличие в составе сахароснижающей терапии эмпаглифлозина, принимаемого пациенткой на протяжении последних 6 мес. Несмотря на целый ряд положительных кардиоренометаболических эффектов глифлозинов [17], несколько недавно опубликованных клинических наблюдений предполагают наличие возможной связи между использованием ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, приемом статинов и миопатией. Так, в двух клинических случаях, опубликованных Kabadi UM, et al. (2017) и Gao F, et al. (2020), были описаны миопатии и потеря веса на фоне приема эмпаглифлозина и аторвастатина, причем до начала терапии глифлозином прием аторвастатина 40 мг в сут. в течение 10 лет не приводил к побочным эффектам. В обоих случаях фигурировали мужчины (59 и 69 лет) с длительным течением СД 2 типа, в первом случае мышечные симптомы возникли спустя месяц от начала приема эмпаглифлозина, а во втором — через год, причем повышение КФК у обоих пациентов было умеренным (до 462 Ед/л в первом случае и до 210 Ед/л во втором) [18, 19]. Brailovski E, et al. (2020) опубликовали наблюдение о развитии рабдомиолиза на фоне приема канаглифлозина и розувастатина [20]. Следует отметить, что в последнем случае, как и в предыдущих, пациентка 76 лет дли-

тельно (в течение 5 лет) принимала розувастатин 40 мг в сут. без явлений миопатии, а при госпитализации с диагнозом “рабдомиолиз” измеренный уровень розувастатина в плазме крови (на фоне двухнедельного приема канаглифлозина) был 176 нг/мл, что более чем в 15 раз выше среднего ожидаемого значения у пациентов, принимающих данную дозу статина. Механизмы развития миопатии на фоне использования глифлозинов еще предстоит выяснить, имеющиеся предположения касаются усиления процесса саркопении, развития идиосинкразической реакции и усиления статин-индуцированной миотоксичности на фоне приема ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [21].

Основной целью лечения рабдомиолиза является предотвращение повреждения почек. Лечебные мероприятия, доступные в любой палате интенсивной терапии, заключаются в отмене “подозреваемых” лекарственных препаратов, обильном питье в сочетании с внутривенным введением физиологического раствора с достижением целевого темпа диуреза 200 мл/ч, рН мочи >6,5 и рН плазмы 7,35-7,45, что, как правило, сопровождается быстрой нормализацией клинико-лабораторных отклонений [6], наблюдаемой и в описанном нами клиническом случае в условиях отделения реанимации. Подщелачивание мочи бикарбонатом натрия и использование маннитола не изучались в рандомизированных клинических исследованиях. После перенесенного статин-ассоциированного рабдомиолиза для достижения целевого уровня ХС ЛНП могут применяться нестатиновые гиполипидемические средства или процедура плазмафереза, однако возможность возобновления статинотерапии в малых дозах и/или альтернативном режиме — один/два раза в нед. в рекомендациях ведущих мировых экспертных сообществ категорически не исключается [4, 7].

### Заключение

Таким образом, адекватная терапия статинами у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска предполагает не только достижение и поддержание довольно жестких целевых уровней липидов, но и грамотный мониторинг и управление побочными эффектами, включая такие грозные осложнения, как миопатия и рабдомиолиз. Наряду с принципами доказательной медицины (консенсусы, рекомендации, позиционные статьи) публикации редких клинических случаев (“доверительная медицина”) позволяют аккумулировать опыт статинотерапии и, в конечном итоге, добиваться улучшения качества жизни и прогноза даже у самых тяжелых категорий пациентов.

**Отношения и деятельность.** Работа частично выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.

## Литература/References

- Xiao M, Zhang L, Zhong Y, et al. Sudden rhabdomyolysis in an elderly patient after single atorvastatin dose: The need for early and frequent creatine kinase monitoring in high-risk patients. *SAGE Open Med Case Rep.* 2020;8:2050313X20919623. doi:10.1177/2050313X20919623.
- Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al.; The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014;(3 Suppl):S58-71. doi:10.1016/j.jacl.2014.03.004.
- Evdokimova NE, Tsygankova OV, Latyntseva LD. Evaluation of plasma creatine phosphokinase as a diagnostic dilemma. *RMJ.* 2021;2:18-25. (In Russ.) Евдокимова Н.Е., Цыганкова О.В., Латынцева Л.Д. Синдром повышенной креатинфосфокиназы плазмы как диагностическая дилемма. *PMJ.* 2021;2:18-25.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy — European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal.* 2015;36(17):1012-22. doi:10.1093/eurheartj/ehv043.
- Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al.; American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(2):38-81. doi:10.1161/ATV.0000000000000073.
- Huynh GA, Lee AJ. High-Intensity Atorvastatin-Induced Rhabdomyolysis in an Elderly Patient With NSTEMI: A Case Report and Review of the Literature. *J Pharm Pract.* 2017;(6):658-62. doi:10.1177/0897190016674109.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal.* 2020;41:111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al.; Russian National Atherosclerosis Society, Russian Society of Cardiology, Russian Diabetes Association. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др.; Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА), Российское кардиологическое общество (РКО), Российская диабетическая ассоциация (РДА). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
- Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol.* 2016;32(7 Suppl):S35-65. doi:10.1016/j.cjca.2016.01.003.
- Simons JE, Holbrook AM, Don-Wauchope AC. Successful reintroduction of statin therapy after statin-associated rhabdomyolysis. *J Clin Lipidol.* 2015;9(4):594-6. doi:10.1016/j.jacl.2015.03.005.
- Bouibir J, Sarvee GM, Panajatovic MV, et al. Mechanisms of statin-associated skeletal muscle-associated symptoms. *Pharmacol Res.* 2020;154:104201. doi:10.1016/j.phrs.2019.03.010.
- Stahl K, Rastelli E, Schoser B. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. *J Neurol.* 2020;267(4):877-82. doi:10.1007/s00415-019-09185-4.
- Pennisi M, Di Bartolo G, Malaguarnera G, et al. Vitamin D Serum Levels in Patients with Statin-Induced Musculoskeletal Pain. *Dis Markers.* 2019;2019:3549402. doi:10.1155/2019/3549402.
- Qu H, Guo M, Chai H, et al. Effects of Coenzyme Q10 on Statin-Induced Myopathy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(19):e009835. doi:10.1161/JAHA.118.009835.
- Dyadyk AI, Kugler TE, Zborowsky SR, et al. Statin-associated muscle symptoms: epidemiology, risk factors, mechanisms and treatment. *Kardiologija.* 2019;59(5S):4-12. (In Russ.) Дядык А.И., Куглер Т.Е., Зборовский С.Р. и др. Статин-ассоциированные мышечные симптомы: эпидемиология, факторы риска, механизмы развития и лечебная тактика. *Кардиология.* 2019;59(5S):4-12. doi:10.18087/cardio.2522.
- Hasan S, Abushahin A, Prayson R, et al. When Statins Cause an Autoimmune Response: A Report of a Severe Case of Rhabdomyolysis. *Am J Med.* 2020;133(1):50-1. doi:10.1016/j.amjmed.2019.05.043.
- Tsygankova OV, Veretyuk VV, Mareev VYu. Modification of the of the cardiometabolic profile using combined therapy of the angiotensin receptor-nepriylsin inhibitor and empagliflozin in comorbid patients with Chronic Heart Failure and type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologija.* 2020;60(5):146-52. (In Russ.) Цыганкова О.В., Веретюк В.В., Мареев В.Ю. Возможности положительной модификации кардиометаболического профиля при совместном назначении ангиотензиновых рецепторов-неприлизина ингибитора и эмпаглифлозина у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология.* 2020;60(5):146-52. doi:10.18087/cardio.2020.5.n840.
- Kabadi UM. Marked Weight Loss, Muscle Wasting and Fatigue on Administration of Empagliflozin in a Subject with Type 2 Diabetes. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research.* 2017;21(5):1-7. doi:10.9734/BJMMR/2017/33253.
- Gao F, Hall S, Bach LA. Myopathy secondary to empagliflozin therapy in type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2020;2020:20-0017. doi:10.1530/EDM-20-0017.
- Brailovski E, Kim RB, Juurlink D. Rosuvastatin Myotoxicity After Starting Canagliflozin Treatment: A Case Report. *Ann Intern Med.* 2020;173(7):585-7. doi:10.7326/L20-0549.
- Gupta R, Alcantara R, Popli T, et al. Myopathy Associated With Statins and SGLT2 — A Review of Literature. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(4):100765. doi:10.1016/j.cpcardiol.2020.100765.