

# Лекарственно-индуцированная миопатия с острым почечным повреждением (Клиническое наблюдение)

**Е.В. Григорьева, Т.П. Жохова, И.А. Кондрашова**

**ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, Российская Федерация**

**Для цитирования:** Григорьева Е.В., Жохова Т.П., Кондрашова И.А. Лекарственно-индуцированная миопатия с острым почечным повреждением (Клиническое наблюдение). *Нефрология и диализ.* 2025. 27(2):201-208. doi: 10.28996/2618-9801-2025-2-201-208

## Drug-induced myopathy with acute kidney injury (A case report)

**E.V. Grigoryeva, T.P. Zhokhova, I.A. Kondrashova**

**V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, 112, Bolshaya Kazachya str., 410012, Saratov, Russian Federation**

**For citation:** Grigoryeva E.V., Zhokhova T.P., Kondrashova I.A. Drug-induced myopathy with acute kidney injury (A case report). *Nephrology and Dialysis.* 2025. 27(2):201-208. doi: 10.28996/2618-9801-2025-2-201-208

### *Резюме*

Статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС) – одни из наиболее частых побочных эффектов статинов. В зависимости от степени выраженности клинических проявлений повреждения мышечной ткани и уровня креатинфосфокиназы (КФК) выделяют: миалгию, миопатию, миозит, мионекроз и рабдомиолиз. Рабдомиолиз – это наиболее тяжелый и редкий побочный эффект статинов, характеризующийся нетравматическим некрозом мышц с клиническими проявлениями в виде миалгии, повышения КФК, миоглобинемии, миоглобинурии, а в некоторых случаях развитием острого почечного повреждения (ОПП). Механизмы САМС до конца неизвестны, однако выявлен ряд факторов, способствующих их возникновению, одним из которых является лекарственное взаимодействие между статинами и средствами, метаболизирующимися с помощью изоферментов цитохрома P450. В статье представлен клинический случай лекарственно-индуцированной миопатии у пациента с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) и перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), которой получал терапию аторвастатином и циклоспорином. Пациент Н., 67 лет, июль 2023 г. – развернутый нефротический синдром (НС), креатинин крови 100 мкмоль/л, по данным нефробиопсии – ФСГС, был исключен его вторичный генез, назначалась терапия: преднизолоном 80 мг, симвастатином 40 мг, периндоприлом 2,5 мг в сутки. Через 2 месяца – ремиссия нефрита. Доза преднизолона постепенно снижалась, в июне 2024 г. – 12,5 мг/сут., на этом фоне отмечалось нарастание выраженности протеинурии и развитие острого ИМ. Проводилось лечение ИМ согласно клиническим рекомендациям, был назначен аторвастатин 80 мг/сут., увеличена доза преднизолона до 20 мг/сут. Спустя месяц – НС, выполнялась пульс-терапия глюкокортикоидами (ГК), увеличена доза преднизолона до 45 мг/сут. – без эффекта. К лечению был добавлен циклоспорин 200 мг/сут. На этом фоне отмечалось нарастание креатинина крови до 300 мкмоль/л, что трактовалось как проявление циклоспориновой токсичности, доза препарата была уменьшена в два

*Адрес для переписки:* Григорьева Елена Вячеславовна  
*e-mail:* lek133@yandex.ru

*Corresponding author:* Elena V. Grigoryeva  
*e-mail:* lek133@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6064-560X>

раза, однако появилась и стала нарастать мышечная слабость до уровня пареза во всех конечностях, наблюдалось повышение уровня КФК и миоглобина в крови. Пациенту была исключена патология центральной и периферической нервной системы, развившееся состояние расценено как миопатия тяжелой степени на фоне сочетанного назначения аторвастатина и циклоспорина. После отмены препаратов отмечалось восстановление мышечной силы, нормализовались КФК, миоглобин, креатинин крови. На фоне продолженной монотерапии ГК достигнута ремиссия нефрита. С целью преодоления стероид-зависимости и поддержания ремиссии планируется назначение ритуксимаба, с целью коррекции нарушения липидного обмена – инклизирана.

**Ключевые слова:** аторвастатин, циклоспорин, миопатия, рабдомиолиз, острое почечное повреждение, гломеруло-нефрит, инфаркт миокарда

### Abstract

Statin-associated muscle symptoms (SAMS) are among the most common side effects of statin therapy. Depending on the severity of muscle damage and the level of creatine phosphokinase (CPK), SAMS can be classified as myalgia, myopathy, myositis, myonecrosis or rhabdomyolysis. Rhabdomyolysis is a rare but severe adverse effect, characterized by non-traumatic muscle necrosis, clinically manifested by myalgia, myoglobinemia, myoglobinuria and, in some cases, by occurrence of acute kidney injury (AKI). While the mechanisms underlying SAMS are not fully understood, several risk factors have been identified – notably, drug interactions between statins and other medications metabolized by cytochrome P450 isoenzymes. This article presents a clinical case of drug-induced myopathy in a patient with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and recent myocardial infarction (MI) who was treated with atorvastatin and cyclosporine. In July of 2023, a 67-year-old patient N., presented with full-blown nephrotic syndrome (NS), serum creatinine 100  $\mu\text{mol/L}$ . Renal biopsy confirmed the diagnosis of FSGS. Secondary causes were ruled out, and the patient was started on prednisolone 80 mg/day, simvastatin 40 mg/day, and perindopril 2.5 mg/day. After two months, remission of the nephritis was achieved, and prednisolone was gradually tapered; by June of 2024, the dose was decreased to 12.5 mg/day. At this point a rise of proteinuria was observed, followed by the development of acute MI. Treatment was provided according to the clinical guidelines, including the initiation of atorvastatin 80 mg/day and an increase of prednisone in to 20 mg/day. One month later, the nephrotic syndrome relapsed. Pulse glucocorticoids (GC) therapy was administered, and prednisolone dose was increased to 45 mg/day, but without effect. Cyclosporine 200 mg/day was added. During this period, serum creatinine rose to 300  $\mu\text{mol/L}$ , initially interpreted as a manifestation of cyclosporine toxicity, prompting a 50% was reduction. However, the patient subsequently developed progressive muscle weakness, leading to paresis in all extremities, along with marked elevation in CPK and serum myoglobin. Neurological causes were ruled out, and the was diagnosed as severe myopathy associated with combined use of atorvastatin and cyclosporine. Following discontinuation of these drugs, the patient's muscle strength improved, and serum CPK, myoglobin and creatinine levels normalized. Continued steroid monotherapy resulted in nephritis remission. To overcome steroid dependence and maintain remission, the initiation of rituximab is planned. To address the patient's lipid metabolism disorders, the used of PCSK9 inhibitors is being considered.

**Key words:** atorvastatin, cyclosporine, myopathy, rhabdomyolysis, acute kidney injury, glomerulonephritis, myocardial infarction

### Введение

Статины – это гиполипидемические средства, ингибирующие 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазу – фермент, участвующий в синтезе холестерина в печени [1]. Статины широко применяются для коррекции гиперхолестеринемии, а также первичной и вторичной профилактики атеросклероза [2]. По данным на 2020 г., в РФ частота приема статинов в общей популяции составляла 3,3%, среди лиц старше 45 лет – 5,5%, среди лиц в возрасте от 55 до 64 лет – 8,1% [3].

Одним из побочных эффектов статинов являются статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС). В зависимости от степени выраженности клинических проявлений повреждения мышечной

ткани и уровня КФК выделяют: миалгию, миопатию, миозит, мионекроз и рабдомиолиз – самую тяжёлую и редкую форму [4]. Статин-ассоциированный рабдомиолиз характеризуется некрозом мышц, сопровождаемого мышечной слабостью, миалгией, повышением уровней КФК и миоглобина в крови, миоглобинурией, а также способного привести к развитию ОПП [5]. При мета-анализе исследований, в которых участвовало 129000 пациентов, получавших статины, было выявлено, что частота встречаемости миопатий составила <1/1000 человек [6]. При этом частота рабдомиолиза, по оценкам экспертов, составляет 1-3 случая/100000 пациенто-лет [7]. Механизм САМС до конца неизвестен, однако существуют версии о роли снижения убихинона (ко-энзима Q), образующегося в процессе метаболизма

мевалоната с участием ГМГ-КоА-редуктазы, в его возникновении [8]. Существует ряд предикторов развития САМС: возраст старше 80 лет, женский пол, высокая дозировка статинов, наличие поражения почек или печени, гипотиреоз, обширные травмы и операции в анамнезе, употребление клюквы и грейпфрута в больших количествах, алкоголизм, нервно-мышечные заболевания, а также полиморфизм изоферментов цитохрома P450 или белков – переносчиков лекарств [7, 9].

Циклоспорин — это иммуносупрессант, специфически и обратимо ингибирующий G0 и G1 фазы клеточного цикла иммунокомпетентных лимфоцитов, особенно T-хелперов, а также подавляющий образование и выход из клеток интерлейкина-2 и его связывание со специфическими рецепторами [10]. Циклоспорин активно используется для лечения многих аутоиммунных заболеваний (гломерулонефрита, псориаза, ревматических заболеваний и др.), также применяется в трансплантологии [11-13].

Лекарственное взаимодействие статинов с другими лекарственными средствами обусловлено общностью их метаболизма. Так, метаболизм аторвастатина осуществляется с помощью изофермента CYP3A4 [14], при этом циклоспорин способен ингибировать CYP3A4, что в свою очередь ведёт к снижению клиренса аторвастатина и повышению его токсичности [15].

### Клиническое наблюдение

Пациент Н., мужчина, 67 лет. Из анамнеза известно, что рос и развивался в соответствии возрасту, служил в ВС РФ, регулярно проходил медицинские осмотры, данных за патологию почек не было. С 30 лет страдает посттравматическим хроническим остеомиелитом правой большеберцовой кости, по поводу чего неоднократно проводились некротомии, в последние 7 лет – ремиссия. Июль 2023 г. – нефротический синдром (альбумин 22 г/л, суточная протеинурия 3,2 г, холестерин 12 ммоль/л), креатинин крови 100 мкмоль/л. Учитывая наличие хронического остеомиелита в анамнезе, был выставлен предварительный диагноз: “Вторичный амилоидоз с поражением почек”, 14.08.2023 г. выполнялась нефробиопсия, препарат был отправлен в ГКБ № 52 г. Москвы. Выполнялась световая микроскопия, проведены окраски: гематоксилин-эозин, ШИК-реакция, трихром по Массону. В препарате 11 клубочков, склерозированных нет. Клубочки значительно увеличены в размерах, без мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности. В одном из них небольшой участок сегментарного склероза капиллярных петель. Небольшой диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие 10-15% почечной паренхимы. Артерии и артериолы – без особенностей, окраска Конго красным – негативно. Иммунофлуоресценция: IgG,

IgA, IgM, C3, C1q, фибрин, Капша, Лямбда – нет. Заключение: ФСГС. В ходе обследования был исключен его вторичный генез, назначена терапия: преднизолон 80 мг, симвастатин 40 мг, периндоприл 2,5 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг, омепразол 20 мг в сутки. Через 2 месяца – ремиссия нефрита. Доза преднизолона постепенно снижалась, в июне 2024 г. – 12,5 мг/сут., остальная терапия была без изменений.

Ухудшение состояния 16.06.2024 г. – развитие клиники острой ишемии миокарда. Пациент был госпитализирован с диагнозом “Острый ИМ без подъема сегмента ST”. Лабораторные данные: тропонин – положительный, протеинурия в общем анализе мочи 2,7 г/л, остальные показатели в пределах референсных значений. Выполнялась коронарография: правый доминантный тип кровообращения миокарда. Атеросклеротическое поражение левой и правой коронарных артерий в сочетании с кальцинозом. Тандемный стеноз проксимального сегмента передней нисходящей артерии (ПНА) 60 и 90%. Протяженный стеноз среднего сегмента ПНА с максимальным стенозированием до 95%. Стеноз дистального сегмента ОА 70%. Стеноз дистального сегмента ПКА в области бифуркации 40%. Артерией, ответственной за ишемические проявления, признана ПНА. Выполнялись баллонная ангиопластика и стентирование ПНА, также назначались эноксапартин натрия 2 мл п/к (в течение 3 дней), тикагрелор 180 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг, периндоприл 2 мг, омепразол 20 мг, аторвастатин 80 мг в сутки. Пациент был осмотрен нефрологом, в связи с нарастанием выраженности протеинурии доза преднизолона была увеличена до 20 мг/сут. 26.06.24 г. пациент был выписан на амбулаторное лечение с рекомендациями продолжить проводимую терапию. В июле 2024 г. появились отеки ног, при контроле анализов 27.07.2024 г. суточная протеинурия 10,0 г, альбумин 18,7 г/л, холестерин 10,5 ммоль/л, креатинин 129 мкмоль/л; признаки гиперкоагуляции (фибриноген 8,47 г/л, АЧТВ 19,4 сек), 01.08.2024 г. был госпитализирован в нефрологическое отделение ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова. Кожные покровы нормальной окраски и влажности, в области медиальной лодыжки на правой голени пигментация и рубцы после некротомии, отделяемого нет, артериальное давление 120 и 70 мм рт ст., пульс 72 в мин., лимфатические узлы не пальпируются. ЧДД 17 в минуту, дыхание везикулярное над всеми полями лёгких. Стул ежедневный, оформленный, нормальной окраски. Учитывая возраст пациента, повторно проводился онкопоиск, убедительных данных за наличие новообразований не получено, колоноскопия не выполнялась по тяжести состояния. В связи со стероид-чувствительным вариантом ФСГС проводилась пульс-терапия метил-преднизолоном по 500 мг №3, увеличена доза перорального преднизолона до 45 мг/сут.,

Таблица 1 | Table 1

Динамика лабораторных показателей  
The course of changes in laboratory parameters

Параметр, норма, ед. измерения	19.09.24	24.09.24	03.10.24
КФК, 26-174 ед/л	823,3	319,7	29
КФК-МВ, <24 ед/л	23	24,6	22,2
Миоглобин, 12-92 нг/мл	250	198	35
АСТ, 5-40 ед/л	41,4	40,2	38,3
АЛТ, 5-40 ед/л	109,9	84	54,6
Мочевина, 2,5-8,3 ммоль/л	36,6	18,7	13,5
Мочевая кислота, 140-360 мкмоль/л	702	544	492
Креатинин, 44-124 мкмоль/л	305,7	166,5	141,8
Калий, 3,5-5,5 ммоль/л	4,4	4,9	4,67
Натрий, 135-148 ммоль/л	131,6	137,4	139,2
Кальций, 1,13-1,3 ммоль/л	1,1	1,1	0,85
Общий белок, 66-88 г/л	45,5	43,9	39,6
Альбумин, 35-50 г/л	25,7	22,4	21,8
Суточная протеинурия, г/сут	6,2	6,2	13

назначались: эноксапарин натрия 4000 анти-ХА МЕ/сут., фуросемид 80 мг/сут., остальная терапия оставлена в прежнем объеме. В течение следующих трех недель сохранялся тяжелый нефротический синдром, выполнялись трансфузии плазмы № 20, креатинин крови 82 мкмоль/л. С 21.08.24 г. был назначен циклоспорин 200 мг/сут. На 8 сутки отмечалось повышение креатинина до 300 мкмоль/л, мочевины до 36 ммоль/л, мочевой кислоты крови до 636,4 мкмоль/л, расцененное как ОПП 2 стадии, предположительно в результате циклоспориновой токсичности, однако уровень циклоспорина в крови – 114,3-134,7 нг/мл. Доза циклоспорина была уменьшена до 100 мг/сут., креатинин снизился до 212 мкмоль/л, мочевина до 26 ммоль/л, мочевая кислота до 596 мкмоль/л. С 09.09.24 г. пациент отметил появление слабости в мышцах верхних и нижних конечностей, выраженность которой нарастала, вплоть до резкого ограничения возможности самостоятельно передвигаться и одеваться. 16.09.24 был осмотрен неврологом, диагноз: миелопатия на грудном уровне, нижний парапарез; выполнялась МРТ головного мозга – данных за ОНМК не получено; компьютерная томография грудного отдела позвоночника – деструктивных изменений позвонков не выявлено. Диурез сохранен, адекватен, окраска мочи – соломенно-желтая. Выраженная мышечная слабость во всех конечностях: мышечная сила 1-2 балла. Данные лабораторных методов исследования: КФК – 823,3 ед/л, КФК-МВ – 23 ед/л, тропонин – 0,1 нг/мл (норма – менее 0,5 нг/мл), миоглобин – 250 нг/л, креатинин – 305,7 мкмоль/л, мочевина – 36,6 ммоль/л, мочевая кислота – 702 мкмоль/л, К – 4,38 ммоль/л, Na – 131,6 ммоль/л, Са ионизированный – 1,1 ммоль/л, АСТ – 41,4 ед/л, АЛТ – 109,9 ед/л, ОАМ – цвет мочи светло-желтый.

Таким образом у пациента отмечалось развитие тяжелой миопатии с ОПП, наиболее вероятно индуцированных совместным приемом аторвастатина и циклоспорина, препараты были отменены. На фоне этом фоне наблюдалась положительная лабораторная (табл. 1) и клиническая динамика: уменьшение выраженности мышечной слабости, мышечная сила – 3-4 балла во всех конечностях, восстановилась способность к самообслуживанию, однако сохранялось тяжелое обострение нефрита.

Пациенту планировалось проведение анти-В-клеточной терапии, с целью коррекции липидного обмена – введение инклизирана. Однако по техническим причинам препараты не были назначены, пациент продолжил принимать преднизолон 45 мг, фуросемид 80 мг, ацетилсалициловую кислоту 100 мг, тикагрелор 90 мг, омега-3 20 мг, назначался аллопуринол 100 мг/сут. К ноябрю 2024 г. была отмечена положительная динамика – уменьшение отечного синдрома, снижение выраженности протеинурии (0,5 г/сут.), повышение альбумина и общего белка крови (32,5 г/л и 50,6 г/л, соответственно), нормализация креатинина (110 мкмоль/л), проводимая терапия была продолжена. При контрольном визите в январе 2025 г.: периферических отеков нет, общий белок 64 г/л, альбумин 42,7 г/л, холестерин 7,0 ммоль/л, креатинин 93,5 мкмоль/л, мочевая кислота крови 367 мкмоль/л, суточная протеинурия 0,1 г, доза преднизолона снижена до 25 мг/сут., остальная терапия оставлена в прежнем объеме. Планируется введение ритуксимаба.

## Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует череду тесно взаимосвязанных неблагоприятных событий у пациента с первичным ФСГС с тяжелым НС. Течение нефрита в дебюте заболевания характеризовалось стероид-чувствительностью с быстрым достижением полной клинико-лабораторной ремиссии на фоне монотерапии ГК и стероид-зависимостью в дальнейшем – развитие обострения при попытке снижения дозы преднизолона менее 15 мг/сутки. На фоне разворачивающегося обострения ФСГС возникла острая ишемия миокарда, которая могла быть обусловлена несколькими механизмами: гиперкоагуляцией и высоким риском тромбообразования на фоне потери антитромбогенных факторов с мочой, эндотелиальной дисфункцией на фоне аутоиммунного воспаления, дислипидемией и др. [16]. Лечение ИМ проводилось согласно действующим

клиническим рекомендациям, включая увеличение дозы статинов до максимальной. Тяжелое обострение ФСГС было показанием для назначения высоких доз ГК из расчета 1 мг/кг (80 мг), однако учитывая ранний постинфарктный период, доза преднизолона была увеличена до 45 мг/сут., что, возможно, послужило причиной сохраняющегося жизнеугрожающего НС, в связи с чем к лечению был добавлен второй компонент иммуносупрессии – циклоспорин. Развившееся на этом фоне ОПП в первую очередь трактовалось как циклоспориновая токсичность и только при появлении клинических и лабораторных признаков повреждения мышц было распено как проявление тяжелой статин-индуцированной миопатии, возможно с элементами рабдомиолиза.

Согласно данным Европейского проекта по стандартизации фенотипов (2014 г.), связанных со статинами, рабдомиолиз трактуется как повышение уровня КФК более чем в 10 раз от верхней границы нормы (ВГН) с признаками почечной недостаточности и мышечными симптомами или повышение уровня КФК более чем в 50 раз от верхней границы нормы [17]. Консенсусная Группа Европейского Общества по Атеросклерозу предлагает рассматривать САМС как рабдомиолиз при повышении КФК более 40 от ВГН, наличии мышечных симптомов и развитии почечной недостаточности или миоглобинурии [18]. Американская Национальная липидная ассоциация (NLA), критерии рабдомиолиза – повышение уровня КФК более чем в 10 раз от ВГН с признаками почечной недостаточности и мышечными симптомами [19]. Также все эксперты признают, что САМС могут протекать без повышения уровня КФК, и наоборот, повышение КФК может отмечаться при отсутствии мышечных симптомов. В связи с чем определения КФК полезны для количественной оценки САМС в клинических испытаниях, но менее полезны в клинической практике, где клинический диагноз САМС зависит в первую очередь от субъективной клинической оценки. По этим причинам КФК является недостаточно чувствительным биомаркером миопатии, вызванной статинами, но в настоящее время используется для оценки САМС из-за отсутствия других доступных специфических лабораторных тестов [18-23].

Таким образом, если рассматривать клинико-лабораторные проявления у нашего пациента, то уровень КФК на момент исследования был менее 5 норм, что не позволяет трактовать ситуацию как рабдомиолиз и соответствует диагнозу миопатия. Однако следует обратить внимание на следующее:

1. Тяжесть клинических проявлений миопатии – пациент не мог передвигаться без помощи посторонних, даже в пределах кровати, из-за выраженной мышечной слабости;
2. Уровень КФК был исследован на 25-е сутки со дня назначения циклоспорина и на 7-е сутки после развития клиники миопатии. Согласно литера-

турным данным пик концентрации КФК в 90% случаев приходится на 1-3 сутки, что, возможно, объясняет низкие показатели КФК в момент исследования и не исключает рабдомиолиз [24];

3. К моменту исследования КФК исходная доза циклоспорина (200 мг/сутки) была снижена в два раза в связи с развитием ОПП, пациент принимал в течение следующих 2-х недель 100 мг/сутки, что также может быть причиной низких значений КФК;
4. Подтверждением рабдомиолиза может быть не только повышение уровня КФК, но и выявлении миоглобинемии и/или миоглобинурии с развитием ОПП, что отмечалось у нашего пациента. Миоглобин – кислород-связывающий белок малого размера, содержащийся в скелетных и сердечной мышцах, уровень повышения миоглобина коррелирует с размером очага некроза [22, 23];
5. В представленном клиническом наблюдении могло быть несколько причин развития ОПП (тяжелый нефротический синдром, перенесенный ИМ и др.), однако они не приводили к его развитию до назначения циклоспорина. И сама роль циклоспорина в развитии ОПП возможна, но она не была решающей, так как при неоднократном исследовании концентрация циклоспорина в крови не превышала 134,7 нг/мл. В связи с чем, на наш взгляд, возможно трактовать ОПП как следствие, в том числе, рабдомиолиза;
6. В нашем наблюдении у пациента отмечалась выраженная мышечная слабость, но отсутствовали мышечные боли и значимое повышение КФК, что, возможно, обусловлено приемом высоких доз ГК. В литературе отсутствует описание клинических случаев статин-ассоциированного рабдомиолиза на фоне терапии ГК;
7. Верность предположения лекарственно-индуцированной миопатии и ОПП подтверждает обратное развитием симптомов на фоне отмены препаратов.

Таким образом, несмотря на отсутствие недостающего критерия рабдомиолиза – выраженное повышение КФК, однозначно нельзя исключить его развитие.

В рамках рассмотрения нашего клинического случая мы также изучили другие возможные причины развития САМС. Согласно данным литературы, риск развития САМС возрастает при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с фибратами, макролидными антибиотиками, азольными противогрибковыми и антиретровирусными препаратами, блокаторами кальциевых каналов и др., которые способны, также как циклоспорин, ингибировать СУР3А4, что приводит к повышению уровня и/или эффекта статинов (аторвастатин, симвастатин и ловастатин) и развитию нежелательных эффектов [15, 25, 26]

Флувастатин, розувастатин и питавастатин преимущественно метаболизируются изоферментом CYP2C9. Ингибиторами CYP2C9 являются амиодарон, флуконазол и сульфафеназол [27].

Кроме того, в патогенезе развития САМС и объяснении индивидуальных различий в переносимости статинов может играть роль генетический полиморфизм, связанный с метаболизмом и фармакокинетикой статинов. Ключевыми генами являются цитохромы P450; переносчики аденозинтрифосфат-связывающих кассет (ABC), в частности ABCB1 и ABCG2; органические анион-транспортеры (OAT): наиболее изученным является влияние гена SLCO1B1, который отвечает за активность OATP1B1 [19]. В связи с чем мутации генов, обуславливающие замедление метаболизма статинов, могут привести к повышению их концентрации в плазме крови и, следовательно, к более высокому риску побочных эффектов [28]. Полиморфизмы генов ферментов CYP могут влиять на тяжесть мышечной токсичности статинов, но связь между ними остается неопределенной [29, 30]. Семейство транспортеров ABC является efflux-транспортерами, отвечающими за экскрецию статинов из печени. На фармакокинетику и фармакодинамику статинов наибольшее влияние могут оказывать транспортеры ABCB1 и ABCG2. При нарушениях их функционирования, может наблюдаться увеличение экспозиции симвастатина, розувастатина и аторвастатина. Также было отмечено, что у носителей вариантов генотипа TT нуклеотида 1236T OP 4,5 регистрировалось повышение уровня КФК более 3 норм при применении статинов. ABCB1, ингибируется амиодароном, нифедипином, верапамилом, кларитромицином, эритромицином, циклоспорином, хлорпромазином, пропafenоном и некоторыми другими лекарственными веществами, что может способствовать повышению концентрации статинов в крови [26, 31].

OAT являются influx-транспортерами, отвечающими за захват и перенос статинов внутрь гепатоцитов. Генный полиморфизм семейства OAT может оказывать влияние на уровень и эффект статинов. Полиморфизмы в гене переносчика органических анионов SLCO1B1, по-видимому, являются одним

из основных генетических факторов риска развития статин-ассоциированной миопатии [32, 33]. Было показано, что SLCO1B1 играет важную роль в риске развития миопатии, вызванной симвастатином, после повышения уровня статина в плазме крови, но не влияет на переносимость аторвастатина и розувастатина [19]. Все статины, кроме флувастатина, являются субстратами OATP1B1. Циклоспорин может ингибировать OATP1B1, что, в сочетании с ингибированием CYP3A4, что способно приводить к увеличению концентрации статинов в крови. При приеме амиодарона, амлодицина или ранолазина рекомендуется снижение дозы симвастатина менее 40 мг/сутки, при приеме верапамила и дилтиазема – менее 20 мг/сутки [34].

### Выводы

САМС – наиболее распространенные побочные эффекты, диктующие необходимость прекращения лечения статинами. Патогенез развития САМС сложный и многофакторный, что требует дальнейшего изучения, выявления новых более чувствительных маркеров, шкал и/или индексов. Вероятность развития САМС возрастает при наличии предикторов, один из них – прием лекарственных препаратов, снижающих клиренс статинов и повышающих риск развития их токсичности. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует развитие статин-ассоциированной миопатии с ОПП на фоне сочетанного применения аторвастатина и циклоспорина у пациента с тяжелым обострением ФСГС и перенесенным ИМ. Учитывая отсутствие признаков миопатии на фоне исходного приема аторвастатина, ее развитие было обусловлено одновременным приемом аторвастатина и циклоспорина. Назначение обоих препаратов в данном случае было обосновано развитием двух жизнеугрожающих взаимоотягощающих заболеваний.

Принимая во внимание рост числа коморбидных пациентов, обоснованную необходимость полипрагмазии, при выборе терапии следует учитывать возможные взаимодействия лекарственных препаратов и своевременно предотвращать развитие нежелательных эффектов.

### Информированное согласие:

Получено информированное согласие пациента на публикацию клинической информации и изображений.

### Informed consent:

Informed patient consent for publication of clinical information and images was obtained.

### Источник финансирования:

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

### Funding source:

The study was performed without external funding.

**Конфликт интересов:**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests:**

The authors declare no conflict of interest.

**Вклад авторов:**

ГЕВ – общая концепция работы, сбор клинических и лабораторных данных окончательное редактирование рукописи. ЖТП – сбор и обработка материала, написание статьи. КИА – сбор и обработка материала.

**Author's contribution:**

GEV – general concept of the work, collection and processing of clinical and laboratory data, final editing of manuscript. ZhTP – collection and processing of material, writing of manuscript. KIA – collection and processing of materials.

**Информация об авторах:**

**Григорьева Елена Вячеславовна** – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ; <https://orcid.org/0000-0001-6064-560X>, e-mail: lek133@yandex.ru;

**Жохова Таисия Павловна** – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ; <https://orcid.org/0009-0004-6048-8092>, e-mail: zhokhova2001@mail.ru;

**Кондрашова Ирина Андреевна** – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ; <https://orcid.org/0009-0009-6267-6886>, e-mail: dolgashaeva.irina@mail.ru.

**Author's information:**

**Grigoryeva Elena Vyacheslavovna**, <https://orcid.org/0000-0001-6064-560X>, email: lek133@yandex.ru;

**Zhokhova Taisiia Pavlovna**, <https://orcid.org/0009-0004-6048-8092>, e-mail: zhokhova2001@mail.ru;

**Kondrashova Irina Andreevna**, <https://orcid.org/0009-0009-6267-6886>, e-mail: dolgashaeva.irina@mail.ru.

Исходные данные могут быть предоставлены по аргументированному запросу, направленному автору, ответственному за переписку.

The raw data can be provided upon a reasoned request sent to the corresponding author.

## Список литературы

1. *Житникова ЛМ* «Новые» статины – новые возможности для врача и пациента. РМЖ. 2011;29:1832. [*Zhitnikova LM* «New» statins – new opportunities for the doctor and the patient. RMJ. 2011; 29:1832] (In Russian).
2. *Еганын РА* Статины в первичной профилактике ишемической болезни сердца (обзор). Профилактическая медицина. 2013;16(3):37-43. [*Eganyan RA* Statins in the primary prevention of coronary heart disease (a review). Preventive Medicine. 2013;16(3):37-43.] (In Russian).
3. *Кавешников ВС, Серебрякова ВН, Трубачева ИА* Частота и предикторы приема статинов в общей популяции трудоспособного возраста. Российский кардиологический журнал. 2020;25(6):3920. [*Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Trubacheva IA* Prevalence and predictors of statin therapy in the general working-age population. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(6):3920] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3920 (In Russian).
4. *Newman CB, Preiss D, Tobert JA et al* 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.
5. *Kelz E, Khan FY, Mann G* Rhabdomyolysis. The role of diagnostic and prognostic factors. Muscles Ligaments Tendons J. 2019;3(4):303. DOI:10.32098/mltj.04.2013.11.
6. *Catapano AL, Graham I, De Backer G et al* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal. 2016;37(39):1790-1791. DOI:10.1093/eurheartj/ehz158.
7. *Смирнова МД, Агеев ФТ* Статины – старые мифы и новые факты. РМЖ. 2017;20:1421-1428. [*Smirnova MD, Ageev FT* Statins – old myths and new facts. RMJ. 2017;20:1421-1428.] (In Russian).
8. *Safitri N, Alaina MF, Pitaloka DAE, Abdulab R.* A Narrative Review of Statin-Induced Rhabdomyolysis: Molecular Mechanism, Risk Factors, and Management. Drug Healthc Patient Saf. 2021;13:211-219 DOI: 10.2147/DHP.S333738.
9. *Schech S, Graham D, Staffa et al* Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007;16(3):352-358. DOI: 10.1002/pds.1287.
10. *Rlsnet.ru [Internet]*. Циклоспорин (Cyclosporinum) описание. Доступно по ссылке: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/ciklosporin-679?ysclid=m5nnc8mb2b799821569>. Дата обращения 9 января 2025. [*Rlsnet.ru [Internet]*. Cyclosporine (Cyclosporinum) description. Available at: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/ciklosporin-679?ysclid=m5nnc8mb2b799821569>. Accessed January 9, 2025.] (In Russian).
11. *Смирнов АВ, Трофименко ИИ* Практические вопросы применения циклоспорина в лечении гломерулопатий. Нефрология. 2010; 14(4):96-102. [*Smirnov AV, Trofimenko II* Practical issues of cyclosporine in the treatment of glomerulopathy. Nephrology (Saint-Petersburg). 2010;14(4):96-102.] DOI: 10.24884/1561-6274-2010-14-4-96-102 (In Russian).
12. *Гарамян ЛГ, Авагян ДВ* Циклоспорин А в дерматологии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014;17(5):8-16. [*Garanyan LG, Avagyan DV* Cyclosporine A in dermatology. Russian Journal of Skin and Venereal Dis-

- eases. – 2014;18(5):8-16.] DOI: 10.17816/dv36886 (In Russian).
13. *Третьяк ЕБ, Ефремов ИИ, Рыбцева АА, Сучков СВ.* Традиционные схемы терапии аутоиммунных увеитов с использованием препаратов широкого спектра действия. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2002;3(5):169-172. [Tretyak EB, Efremov IN, Ryabtseva AA, Suchkov SV] Traditional schemes in therapy of autoimmune uveitis using preparations with a broad spectrum of activity. RMJ. Clinical ophthalmology. 2002;3(5):169-172. (In Russian).
14. *Lennernas H* Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. Clin Pharmacokinet. 2003;42(13):1141-60. DOI: 10.2165/00003088-200342130-00005.
15. *Махатова АР, Тулеутаева РЕ* Опасные и нежелательные межлекарственные взаимодействия статинов у больных кардиоваскулярной патологией. Наука и здравоохранение. 2019;(2):55-66. [Makhatova AR, Tulentaeva RE] Dangerous and undesirable drug interactions of statins in patients with cardiovascular disease. Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2019;(2):55-66. DOI: 10.34689/SH.2019.21.2.006 (In Russian).
16. *Wolf O, Didier R, Chagné F* Nephrotic syndrome and acute coronary syndrome in children, teenagers and young adults: Systematic literature review. Arch Cardiovasc Dis. 2023;116(5):282-290. DOI: 10.1016/j.acvd.2023.03.002.
17. *Alfirevic A, Neely D, Armitage J et al* Phenotype Standardization for Statin-Induced Myotoxicity. Clinical pharmacology and therapeutics. 2014; 96(4): 470-476. DOI:10.1038/clpt.2014.121
18. *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. Eur. Heart J. 2015; 36: 1012–1022. DOI:10.1093/eurheartj/ehv043
19. *Vinci P, Panizon E, Tosoni LM et al* Statin-Associated Myopathy: Emphasis on Mechanisms and Targeted Therapy. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(21), 11687. DOI: 10.3390/ijms222111687
20. *Thompson PD, Panza G, Zaleski A et al* Statin-associated side effects. J. Am. Coll. Cardiol. 2016; 67(20): 2395-2410. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.071
21. *Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz C et al* ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 40: 567–572. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02030-2.
22. *Rosenson RS, Baker SK, Jacobson T et al* An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. J. Clin. Lipidol. 2014, 8: 58–71. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.03.004.
23. *Iatan I, Mancini GBJ, Yeoh E et al* Statin associated muscle symptoms (SAMS): strategies for prevention, assessment and management. Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2023; 21(6): 423–435. DOI: 10.1080/14779072.2023.2215982
24. *Simpson JP, Taylor A, Sudhan N et al* Rhabdomyolysis and acute kidney injury: creatine kinase as a prognostic marker and validation of the McMahon Score in a 10-year cohort: A retrospective observational evaluation. Eur J Anaesthesiol. 2016; 33(12):906-912. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000490.
25. *Omar MA, Wilson JP, Cox TS* Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. Ann Pharmacother. 2001;35(9):1096-107. DOI: 10.1345/aph.10228.
26. *Леонова МВ, Гайсенюк ОВ, и Леонов АС* Фармакогенетика статинов: роль полиморфизмов метаболизирующих ферментов и транспортеров. Consilium Medicum. 2018; 20(10):20-28. [Leonova MV, Gaysenok OV, Leonov AS] Statins pharmacogenetics: metabolizing enzymes and transporters polymorphisms role Consilium Medicum. 2018; 20(10):20-28. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.10.20-28 (In Russian)
27. *Van Booven D, Marsh S, McLeod H et al* Cytochrome P450 2C9-CYP2C9. Pharmacogenetics and genomics. 2010; 20(4): 277-281. DOI:10.1097/ FPC.0b013e3283349e84
28. *Gluba-Brzozka A, Franczyk B, Toth PP et al* Molecular mechanisms of statin intolerance. Archives of Medical Science. 2016;12(3):645-658. doi:10.5114/aoms.2016.59938.
29. *Dobkin BH* Underappreciated statin-induced myopathic weakness causes disability. Neurorehabilit. Neural Repair. 2005; 19: 259–263. DOI: 10.1177/1545968305277167
30. *Wilke RA, Moore J, Burmester JK* Relative impact of CYP3A genotype and concomitant medication on the severity of atorvastatin-induced muscle damage. Pharm. Genom. 2005, 15(6): 415–421. DOI: 10.1097/01213011-200506000-00007
31. *Srivalli KMR, Lakshmi PK* Overview of P-glycoprotein inhibitors: a rational outlook. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2012; 48(3):353-367. DOI: 10.1590/S1984-82502012000300002
32. *Phillips PS, Haas RH* Statin myopathy as a metabolic muscle disease. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2008; 6: 971–978. DOI: 10.1586/14779072.6.7.971
33. *Canestaro WJ, Austin MA, Thummel KE* Genetic factors affecting statin concentrations and subsequent myopathy: A HuGENet systematic review. Genet. Med. 2014; 16: 810–819. DOI: 10.1038/gim.2014.41
34. *Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG et al* The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. Clinical pharmacology and therapeutics. 2012; 92(1): 112-117. DOI: 10.1038/clpt.2012.57

Дата получения статьи: 12.03.2025

Дата принятия к печати: 04.05.2025

Submitted: 12.03.2025

Accepted: 04.05.2025