

Статин-индуцированная миопатия

И.А. Иськова, И.Л. Кляритская, Т.А. Цапьяк, В.В. Кривой, Е.В. Максимова

Statin-induced myopathy

I.L. Klaritskaya, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak, V.V. Krivoy, E.V. Maksimova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

Ключевые слова: статины, миалгия, миопатия

Резюме

Статин-индуцированная миопатия

И.Л. Кляритская, И.А. Иськова, Т.А. Цапьяк, В.В. Кривой, Е.В. Максимова

В данной статье рассматриваются патогенез, клинические особенности и лечение статин-индуцированной миопатии. Статины остаются наиболее часто назначаемым классом гиполипидемических препаратов для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Развитие токсической миопатии в условиях применения статинов хорошо описано в литературе и может включать развитие миалгии, повышение уровня креатинкиназы, мышечную слабость и рабдомиолиз, известные как мышечные симптомы, ассоциированные со статинами. Мышечные симптомы, ассоциированные со статинами, встречаются с частотой от 7% до 29%. Они являются наиболее частой причиной несоблюдения и прекращения терапии. Наличие мышечных симптомов, связанных со статинами, также негативно влияет на способность пациентов выполнять повседневную деятельность и заниматься физической активностью. Статин-индуцированная миопатия, охватывает гетерогенную группу мышечных проявлений, которые еще недостаточно хорошо охарактеризованы. Генетическая предрасположенность, связанная с фармакокинетикой и фармакодинамикой препарата, также имеет первостепенное значение при статин-индуцированной миопатии. Генетические факторы могут увеличить риск возникновения мышечной токсичности, вызванной статинами. Одним из них является распространенный однонуклеотидный полиморфизм в гене SLC01B1, который связан с более высоким риском развития миопатии.

Ключевые слова: статины, миалгия, миопатия

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». kliira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Иськова Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Irinasimf@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Цапьяк Татьяна Анатольевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, [E-mail: tsapyak69@mail.ru](mailto:tsapyak69@mail.ru)

Кривой Валерий Валентинович, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, [E-mail: valeriy-krivuy@mail.ru](mailto:valeriy-krivuy@mail.ru)

Максимова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Abstract

Statin-induced myopathy

I.L. Klaritskaya, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak, V.V. Krivoy, E.V. Maksimova

This article reviews the pathogenesis, clinical features, and management of statin-induced myopathy. Statins remain the most commonly prescribed lipid-lowering drug class for the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. The development of a toxic myopathy in the setting of statin use has been well described in the literature and may include the development of myalgia, creatine kinase elevations, muscle weakness, and rhabdomyolysis are known as statin-associated muscle symptom. Statin-associated muscle symptom occurs with a frequency from 7% to 29%. They are the most common reason for non-adherence and therapy discontinuation. The presence of statin-associated muscle symptoms also negatively influences the ability of patients to perform activities of daily living and engage in physical activity. Statin-induced myopathy encompasses a heterogeneous group of muscle manifestations that have not yet been well characterized. Genetic susceptibility related to the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drug is also of paramount relevance in statin-related myopathy. Genetic factors may increase the risk of experiencing statin-induced muscle toxicity. One of these is a common single-nucleotide polymorphism in the SLC01B1 gene, which is associated with a higher risk of myopathy.

Keywords: statins, myalgia, myopathy

Ежегодно растет уровень заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин. Смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы в Российской Федерации в 2017 г. составила 587,6 случая на 100 тыс. населения при первичной регистрации 4 млн 706 тыс. пациентов с болезнями системы кровообращения [1]. Гиперхолестеринемия, наряду с ожирением, диабетом и гипертонией, является основным фактором риска развития атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний. Статины – конкурентные ингибиторы фермента гидрокси-метилглутарилкоэнзим-А-редуктазы – группа препаратов, доказавших свою эффективность в снижении сердечно-сосудистого риска, благодаря снижению уровня холестерина (ХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Снижение уровня ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л снижает риск сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин на 10-20% [2]. Статины стали одними из наиболее широко назначаемых препаратов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий в мире после их введения для лечения гиперхолестеринемии в 1987 году. Ежегодно регистрируется более 100 миллионов назначений в год. В большинстве случаев статины хорошо переносятся большинством пациентов, о чем свидетельствуют данные многочисленных рандомизированных исследований. Однако у части пациентов действительно наблюдаются побочные эффекты, связанные с приемом статинов, из-за которых требуется снизить дозу препарата или полностью прекратить его прием. Одним из таких побочных эффектов является развитие поражения мышечной ткани, которое в клинических рекомендациях называется мышечными симптомами, связанными со статинами (САМС). Рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению возникновения статин-индуцированной миопатии, на настоящий

момент минимальное количество. Хотя если посмотреть на статистику, как минимум, 1,5 миллиона человек в год будут испытывать побочные эффекты, связанные с мышцами, при приеме статинов [4].

Клинические симптомы статин-индуцированной миопатии расплывчаты, включают в себя боли в симметричных проксимальных группах мышц верхних и нижних конечностях, их ригидность, болезненность, судороги в мелких мышцах кистей и стоп, а также могут сопровождаться мышечной слабостью, плохой переносимостью физической нагрузки. Для того, чтобы внести ясность в терминологию эксперты предложили следующие определения [3, 5]:

- *миалгия* – дискомфорт в мышцах и/или мышечная боль при нормальном уровне креатинкиназы (КК);
- *миопатия* – мышечная слабость с возможными гистопатологическими изменениями в мышцах: атрофией, воспалением, изменениями в митохондриях;
- *миозит* – мышечные симптомы с повышением КК, менее, чем в 10 раз превышающей верхнюю границу нормы (ВГН);
- *рhabдомиолиз* – мышечные симптомы со значительным повышением уровня КК, обычно более, чем в 10 раз выше ВГН, с миоглобулинурией и/или острым повреждением почек с повышением креатинина сыворотки;
- *бессимптомное повышение КК* – повышение КК без мышечных симптомов.

Повышенные уровни КК классифицируются следующим образом: легкая степень > 3 ВГН, умеренная ≥ 10 ВГН и тяжелая ≥ 50 ВГН.

Патогенетические механизмы возникновения статин-индуцированной миопатии продолжают изучаться. Обсуждаются вопросы генетической предрасположенности и дестабилизации мышечной мембраны из-за снижения уровня холесте-

на в мембране и нарушения выработки энергии в результате снижения продукции коэнзима Q10. Лекарственные взаимодействия, а также генетические и эпигенетические факторы могут влиять на ферменты цитохрома P450, участвующие в метаболизме статинов в печени, на белки-транспортеры, которые обеспечивают выведение статинов с желчью. Существует несколько генетических маркеров, которые обуславливают токсическое воздействие статинов на мышцы, наиболее сильные связи были отмечены с полиморфизмом одного нуклеотида SLC01B1, который кодирует БА1В1-ПО. Результатом этих эффектов является накопление статина в мышцах [6, 7].

Побочные эффекты, связанные с развитием миопатии, возникают при применении всех одобренных статинов в 7-29% случаев, по данным рандомизированных исследований, и чаще всего развиваются в первые 6 месяцев приема препарата. По данным разных групп исследователей, бессимптомное повышение КК встречается до 5%, миалгия и судороги – до 20%, в то время как в плацебо-контролируемых исследованиях частота в группе плацебо и статинов одинакова. В ретроспективном исследовании PRIMO (Prediction of Muscular Risk in Observational conditions) [8], включавшем 7 924 пациента, мышечные симптомы наблюдались у 10,5% пациентов, получавших не менее трех месяцев флувастатин 80 мг, аторвастатин 40-80 мг, правастатин 40 мг или симвастатин 40-80 мг в сутки. C. Buettner et al. провели кросс-секционное исследование 3 580 пациентов в возрасте старше 40 лет, из которых у 22% пациентов, принимавших статины, возникли САМС по сравнению с 16,7% пациентов, не получавших статины [9]. САМС, возникающие при приеме статинов, являются наиболее частой причиной несоблюдения и отказа от терапии в 75% случаев в первые два года терапии. Риск развития миопатии зависит от приема конкретного препарата и сочетания с факторами, которые повышают концентрацию статина в крови.

Факторы риска развития симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов (повышение концентрации статинов):

- *антропометрические* – возраст старше 80 лет, женский пол, низкий индекс массы тела, монголоидная раса;
- *сопутствующие заболевания* – острая инфекция, гипотиреоз, нарушение функции почек (ХБП III, IV и V стадии), нарушение функции печени, обструкция желчевыводящих путей, реципиенты трансплантируемых органов, тяжелая травма, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, дефицит витамина D;
- *хирургические вмешательства* – хирургические вмешательства с большими метаболическими потребностями (эксперты Американской ассоциации кардиологов рекомендуют временно прекращать

прием статинов до хирургических операций с большим объемом вмешательства)

- *данные анамнеза* – повышение концентрации КК в анамнезе, особенно более 10 норм, наличие в анамнезе необъяснимых болей в мышцах, суставах или сухожилиях, воспалительные или врожденные метаболические, нейромышечные или мышечные заболевания, токсические воздействия статинов на мышцы в анамнезе, миопатия в анамнезе на фоне приема других гиполипидемических средств;
- *генетические факторы* – полиморфизм генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 или транспортеры лекарственных препаратов;
- *другие факторы риска* – высокая физическая активность, определенные пищевые привычки (чрезмерное употребление грейпфрутового или клюквенного сока), злоупотребление алкоголем, наркомания или токсикомания.

Наиболее частым клиническим признаком миопатии, по данным исследований, является миалгия. В перекрестном национальном многоцентровом исследовании DAMA оценивали тяжесть поражения мышечной ткани (миалгия, миозит и рабдомиолиз) и сопутствующие состояния, связанные с терапией статинами [10]. В исследование были включены 3845 пациентов обоего пола старше 18 лет, направленных по поводу прошлых или нынешних мышечных симптомов, связанных с терапией статинами. По данным регистра, миалгия лидировала и присутствовала у 78,2% пациентов, миозит – у 19,3% и рабдомиолиз – у 2,5%. Распространенность различных сопутствующих заболеваний, таких как диабет, гипертония, фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца, увеличивалась по мере роста тяжести миопатии. Высокоинтенсивная терапия статинами применялась у 33,4% пациентов. Сопутствующие препараты, метаболизируемые по пути CYP450, принимали 9,3% пациентов, а статины с этим метаболическим путем – 75%. Чрезмерное употребление алкоголя и правастатин независимо ассоциировались с миозитом или рабдомиолизом.

Заслуживает большого внимания исследование «Effect of statins on skeletal muscle function (STOMP)», в котором изучалось влияние статинов на функцию и работоспособность скелетных мышц. Исследователями проводилась оценка мышечных симптомов и уровень КК, исследовалась переносимость физической нагрузки и мышечная сила до и после приема аторвастатина в дозе 80 мг или плацебо в течение 6 месяцев у 420 здоровых добровольцев, не принимавших статины ранее [11]. Ни одно значение КК не превышало норму более, чем в 10 раз, но среднее значение увеличилось на $20,8 \pm 141,1$ Ед/л ($P < 0,0001$) при применении аторвастатина. Показатели мышечной силы и переносимости физической нагрузки не претерпели существенных изменений, но у большего числа испытуемых, получавших аторвастатин, развилась миалгия со снижением мышечной силы (19 против 10; $P = 0,05$). Таким образом, исследование подтверждает мнение о том,

что прием статинов индуцирует развитие миопатии.

В исследовании *Staffa JA, Chang J, Green L*, были зарегистрированы случаи фатального рабдомиолиза, индуцированного статинами. В частности, у церивастатина было 3,16 летальных случаев на 1 млн. выписанных рецептов, которые привели к выводу статина с рынка. Показатели для других статинов составляли: ловастатин – 0,19, симвастатин – 0,12, аторвастатин – 0,04, правастатин – 0,045 и флувастатин – 0, соответственно. Розувастатин и питевастатин на момент исследования еще не были выпущены [12]. Безопасность применения розувастатина в дозе от 10 до 40 мг был рассмотрена в исследовании *Brewer HB, Jr.* на 12 569 пациентах, и он продемонстрировал профиль побочных эффектов, аналогичный профилю аторвастатина в дозе от 10 до 80 мг, симвастатина в дозе от 10 до 80 мг и правастатина в дозе от 10 до 40 мг [13]. Миопатия, обусловленная розувастатином, наблюдалась у 0,03% пациентов, получавших розувастатин в дозе от 10 до 40 мг; случаев рабдомиолиза зарегистрировано не было.

Одним из тяжелых аутоиммунных проявлений воздействия статинов на мышечную ткань является развитие аутоиммунной некротизирующей миопатии (АНМ). Первые случаи АНМ, были зарегистрированы в 2007 году, данное тяжелое поражение мышечной ткани не проходит после отмены статинов и требует назначения глюкокортикоидов и иммунодепрессантов. В США 2010 г. было идентифицировано антитело, специфически связанное с АНМ и направленное против целевой для статинов HMGCoA-редуктазы (HMGCR). В 2014 г. группа исследователей во главе с *Olivier Benveniste u Olivier Boyer*, валидировали данный метод диагностики. Анти-HMGCR является высокоспецифичным для АНМ, он отсутствует у большинства пациентов, принимающих статины с наличием/отсутствием САМС. Кроме того, очень редко встречается у пациентов с другими типами миозита или аутоиммунными заболеваниями [14].

Большую проблему для исследователей и практических врачей составили результаты сравнительных данных обсервационных исследований и данных регистров с клиническими рандомизированными исследованиями статинов и их побочных эффектов, в частности, разница в выявлении САМС. В связи с этим *Harsha V Ganga u соавторы* приняли решение провести систематический поиск и обзор клинических испытаний статинов. Авторы изучали методы оценки САМС в данных исследованиях, а также проанализировали, почему существуют очевидные различия в оценке и статистике САМС между клиническими испытаниями и практикой. Было проанализировано 1012 отчетов, связанных с клиническими испытаниями статинов, всего 42 из которых были пригодны для анализа. Полученные результаты говорили о том, что редко ставилась цель зарегистрировать САМС в клинических ис-

следованиях, и частота их составляла около 13%. Большинство клинических рандомизированных исследований не регистрировали САМС, не использовали стандартные определения для статин-индуцированной мышечной патологии и не сообщали о влиянии терапии статинами на средние уровни КК. По результатам проведенного анализа, авторами было предложено разработать анкету для регистрации мышечных симптомов, вызванных статинами [15].

Учитывая преимущества статинов с точки зрения снижения уровня липидов и снижения сердечно-сосудистых событий, National Lipid Association был разработан клинический индекс оценки САМС – САМС-КИ (SAMS-CI – Statin Associated Muscle Symptom Clinical Index) для лучшего определения связи появившихся у пациента мышечных симптомов с приемом статина. В САМС-КИ предлагается ответить на 4 вопроса с подкатегориями для ответов [16]:

- 1) Локализация и характеристика мышечных симптомов
- 2) Период возникновения мышечных симптомов от начала терапии статинами
- 3) Период наступления улучшения после отмены статинов
- 4) Период повторного возникновения мышечных симптомов, при условии повторного назначения статинов.

Каждый пункт оценивается в балльной системе, сумма баллов суммируется. Если пациент набирает 2-6 баллов – САМС маловероятны, 7-8 баллов – САМС возможны, 9-11 баллов – САМС вероятны.

В настоящее время опросник используется только в рандомизированных исследованиях, в практическом здравоохранении он не применим, возможно в будущем мы получим возможность им пользоваться.

Таким образом, когда пациент приходит к врачу с мышечной болью и слабостью в мышцах на фоне приема статинов, возникает вопрос, как должен выглядеть алгоритм обследования и ведения пациента (рис.1) [3]. Согласно рекомендациям РКО, НОА, ЕАК 2020 г. по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена следует до назначения статинов определить уровень КК в сыворотке, если уровень КК > 4 ВГН — анализ следует повторить. При наличии жалоб пациента, указывающих на поражение мышечной ткани, необходимо оценить факторы риска миопатии, исключить другие причины, пересмотреть сопутствующую терапию и показания к приему статинов.

Пациенты с концентрацией КК менее чем в 4 раза по сравнению с ВГН:

- При отсутствии мышечных симптомов продолжить прием статинов (пациент должен быть предупрежден о симптомах; проверить уровень КК);
- При мышечных симптомах регулярно проверять симптомы и КК;



Рис.1. Алгоритм ведения пациента с САМС

- Если симптомы сохраняются, прекратить прием статинов и повторно оценить симптомы через 6 недель; повторно оценить показания к лечению статинами;
- Рассмотреть возможность назначения того же или другого статина;
- Рассмотреть возможность назначения низких доз статинов, альтернативного режима приема один 1-2 раза в неделю или комбинированной терапии.

Пациенты с концентрацией КК более чем в 4 раза по сравнению с ВГН:

- Если КК > 10 ВГН: прекратить лечение, повторить исследование функции почек и контролировать КК каждые 2 недели;
- Если КК < 10 ВГН: при отсутствии симптомов продолжать липидснижающую терапию, контроль КК через 2 и 6 недель;
- Если КК < 10 ВГН: при наличии симптомов прекратить прием статинов, контроль за нормализацией уровня КК, затем назначить низкие дозы статинов;
- Рассмотреть другие причины повышения КК;
- Проверить наличие миопатии при сохраняющемся повышенном уровне КК;
- Рассмотреть назначение комбинированной терапии или альтернативного препарата.

Конечно, необходимо также отметить, что формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек (Федеральный проект «Демография») будет решать многие актуальные проблемы, в том числе и снижать сердечно-сосуди-

стую заболеваемость и смертность, а, соответственно, и долю статин-индуцированных побочных эффектов [17].

Клинический случай статин-индуцированной миопатии

Пациентка Н., 57 лет, обратилась с жалобами на боли и слабость в симметричных проксимальных группах мышц нижних конечностей и в меньшей степени в верхних конечностях, снижение физической выносливости.

Ранее наблюдалась с диагнозом: Первичный генерализованный остеоартрит, Ро-стадия II, НФС II ст. Ожирение I степени, нарушение толерантности к глюкозе, гиперхолестеринемия. По поводу чего в течение последних 6 месяцев получала терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) – целекоксиб 200 мг/сут, SYSADOA – глюкозамина сульфат 1500 мг/сут, статины – аторвастатин – 40 мг/сут, проходила курсы лечебной физкультуры и массажа.

При анализе информации из анамнеза жизни не было получено никаких данных о предшествующей травме, наличии наследственной нервно-мышечной патологии, злокачественных образований, аутоиммунных заболеваний. Наследственный и аллергологический анамнез спокоен.

При объективном исследовании со стороны органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта патологии не выявлено. Печень и селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. ИМТ – 31,2 кг/м². При исследовании мышечной системы

было выявлено симметричное снижение силы и болезненность в проксимальных группах мышц нижних конечностей, без ослабления силы в верхних конечностях, отсутствовали фасцикуляции, отек в зоне болезненности, а также не было кожной сыпи.

В данных лабораторных исследований было выявлено увеличения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 25 мм/ч, повышение АЛТ и АСТ до 3 ВГН, показатели билирубина без отклонений от нормы. Впервые был исследован уровень КК, который составил 859 Ед/л, т.е. 5-кратное повышение активности фермента. В клиническом анализе мочи все параметры в пределах нормы. Данные липидограммы свидетельствовали о наличии дислипидемии IIb типа по Фредериксону. УЗИ брюшной полости и рентген грудной клетки не выявили никаких отклонений. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены стеатоз печени, холестероз, деформация и умеренные застойные явления в желчном пузыре. Учитывая клинические данные и данные лабораторных исследований, дополнительно было проведено серологическое исследование (Вирусы Эпштейн-Барр, простой герпес, цитомегало- и аденовирус, вирус гепатита В и С, ВИЧ, микоплазма, скрининг на гельминтозы), церулоплазмин и сывороточное железо, гормоны щитовидной железы, в котором не было выявлено отклонений от нормы. Было также проведено обследование в поисках причины воспалительной миопатии – аутоиммунные антитела (ANA, Jo-1, Mi-2, SRP, ASMA, анти-LKM1, pANCA), которые также были в пределах нормы. Таким образом были исключены вирусные, аутоиммунные гепатиты, болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз, аутоиммунные воспалительные миопатии. ЭКГ и ЭХО-КГ без отклонений от нормы. В данных электромиографии была зафиксирована аномальная спонтанная мышечная активность во всех пораженных группах мышц (фибрилляции, положительные резкие волны и псевдомиотонические разряды). Продолжая следовать диагностическому алгоритму, было выполнено МРТ проксимальной группы мышц нижних конечностей в режиме STIR, в результате исследования были получены данные, свидетельствовавшие о дегенеративных изменениях и жировом замещении мышц, наличие отека и воспалительных изменений скелетной мускулатуры. Учитывая полученные данные, мы вернулись к пересмотру принимаемых лекарственных препаратов. Симптомы заболевания возникли спустя 6 недель от начала приема аторвастатина, в перечне побочных эффектов данного препарата указаны повышение уровня сывороточных трансаминаз и развитие миопатии. Помимо этого, было установлено, что пациентка, следуя рекомендациям лечащего врача по модификации образа жизни и питания, ввела в рацион большое количество цитрусовых и свежавыжатых соков из них (грейпфрут, апельсин). Таким образом, прием статина в сочетании с факторами риска развития симптомов поражения мышц, связанных с

приемом статинов (женский пол, пищевые привычки, нарушение толерантности к глюкозе) привели к развитию статин-индуцированного миозита. Для окончательной верификации диагноза согласно рекомендациям, необходимо было провести биопсию мышечной ткани, но пациентка от данного вида исследования отказалась.

Согласно рекомендациям РКО, НОА, ЕАК 2020 г. по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена аторвастатин был отменен, внесены поправки в режим питания, назначена физиотерапия. Состояние пациентки улучшилось в течение 2 недель, уменьшилась мышечная слабость во всех группах мышц, ушла боль в мышцах верхнего плечевого пояса, но сохранялись боли в проксимальной группе мышц нижних конечностей. Уровень КК снизился вдвое в течение первой недели. Клинические и лабораторные показатели полностью нормализовались к концу третьего месяца. Мышечная сила восстановилась через 6 месяцев. После нормализации уровня КК была возобновлена терапия статинами с заменой аторвастатина на розувастатин 10 мг/сут, с контролем КК каждые 2 недели. В дальнейшем планируется медленное повышение дозы розувастатина во избежание возврата клиники статин-индуцированного миозита.

Литература

1. Евразийская ассоциация кардиологов. Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Москва, 2020 год. С.62.
2. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. // *Lancet (London, England)* 2012; 380: 581-590.
3. Sivakumar Sathasivam, Bryan Lecky. Statin induced myopathy // *BMJ* 2008;337:a2286doi:10.1136/bmj.a2286
4. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group update. *Can J Cardiol.* 2016;32(7 Suppl): S35-65.
5. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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.
6. Selva-O'Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Pinal-Fernandez J, et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. // *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Mar;14(3):215-224
7. Xiang Q, Chen SQ, Ma LY, et al. Association between SLCO1B1 T521C polymorphism and risk of statin-induced myopathy: a meta-analysis. // *Pharmacogenomics J.* 2018 Dec;18(6):721-729.
8. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yan C, Begand B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. // *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19(6):403-414 PMID: 16453090 DOI: 10.1007/s10557-005-5686-z
9. Buettner C, Davis RB, Laveille SG, et al. Prevalence of musculoskeletal pain and statin use. // *J Gen Intern Med.* 2008;23: 1182-1186.
10. Pedro-Botet J, Millan Nunez-Cortes J, Chillaron JJ, et al. Severity of statin-induced adverse effects on muscle and associated conditions: data from the DAMA study. // *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Dec;15(12):1583-1587
11. Parker B.A., Capizzi J.A., Grimaldi A.S., et al. Effect of statins on skeletal muscle function. // *Circulation* 2013; 127:96-103 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101. Epub 2012 Nov 26.
12. Staffa, J. A., Chang, J., & Green, L. (2002). Cerivastatin and Reports of Fatal Rhabdomyolysis. *New England Journal of Medicine*, 346(7), 539-540. doi:10.1056/nejm200202143460721
13. H. Bryan Brewer Jr. Benefit-risk assessment of Rosuvastatin 10 to 40 milligram // *J Cardiol.* 2003 Aug 21;92(4B):23K-29K. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00779-3.
14. Tournadre A. Statins, myalgia, and rhabdomyolysis. *Joint Bone Spine*

(2019), <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.01.018>

15. Harsba V Ganga, Hanna B Slim, Paul D Thompson. *A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials* // *Am. Heart J.* 2014 Jul;168(1):6-15. doi: 10.1016/j.ahj.2014.03.019. Epub 2014 Apr 12.

16. Robert S Rosenson et al. *The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability* // *Cardiovasc Drugs Ther* 2017 Apr;31(2):179-186.

doi: 10.1007/s10557-017-6723-4.

17. Цапьяк Т.А., Кляритская И.А., Кривой В.В., Псыкова И.А. *Здоровый образ жизни как определяющий фактор продолжительности жизни.* // *Крымский терапевтический журнал.* 2020. № 2. С. 69-75.