

# Случай развития миопатии на фоне статинотерапии у пациентки с компенсированным гипотиреозом и неблагоприятным вариантом полиморфизма гена *SLCO1B1*\*5 (с.521Т>С)

Л.А. Луговая<sup>1</sup>, А.А. Некрасов<sup>1,2</sup>, Л.Г. Стронгин<sup>1</sup>, Т.А. Некрасова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

<sup>2</sup> ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия  
tatnekrasova@yandex.ru

## Аннотация

Статин-ассоциированное мышечное поражение является одним из побочных действий статинов. Частота встречаемости данного состояния увеличивается при наличии сопутствующих факторов риска, одним из которых является гипотиреоз. В данной статье представлен случай возникновения статин-ассоциированного мышечного поражения у пациента с компенсированным гипотиреозом и наличием мутации в гене *SLCO1B1*. Обсуждаются оптимальные алгоритмы обследования и лечения пациента.

**Ключевые слова:** компенсированный гипотиреоз, статины, миопатия, *SLCO1B1*.

**Для цитирования:** Луговая Л.А., Некрасов А.А., Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А. Случай развития миопатии на фоне статинотерапии у пациентки с компенсированным гипотиреозом и неблагоприятным вариантом полиморфизма гена *SLCO1B1*\*5 (с.521Т>С). Клинический разбор в общей медицине. 2021; 5: 21–24. DOI: 10.47407/kr2021.2.5.00066

## Clinical case of statin-induced myopathy in female patient with compensated hypothyroidism and unfavorable polymorphic variant of *SLCO1B1*\*5 (с.521Т>С)

Liya A. Lugovaya<sup>1</sup>, Alexey A. Nekrasov<sup>1,2</sup>, Leonid G. Strongin<sup>1</sup>, Tatyana A. Nekrasova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>2</sup> City Clinical Hospital №5 of the Nizhegorodskii district of the city of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia  
tatnekrasova@yandex.ru

## Abstract

Statin-associated muscle symptoms are one of the statin-induced side effects. The incidence of the condition is increased by the presence of associated risk factors, one of which is hypothyroidism. The paper reports clinical case of statin-associated muscle symptoms in patient with compensated hypothyroidism carrying a *SLCO1B1* mutation. Optimal assessment and treatment algorithms are discussed.

**Key words:** compensated hypothyroidism, statins, myopathy, *SLCO1B1*.

**For citation:** Lugovaya L.A., Nekrasov A.A., Strongin L.G., Nekrasova T.A. Clinical case of statin-induced myopathy in female patient with compensated hypothyroidism and unfavorable polymorphic variant of *SLCO1B1*\*5 (с.521Т>С). Clinical review for general practice. 2021; 5: 21–24. DOI: 10.47407/kr2021.2.5.00066

Статины являются одной из наиболее часто применяемых групп препаратов и назначаются для первичной и вторичной профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [1–4].

Однако терапия статинами может быть связана и с побочными эффектами, в том числе с миалгией, миопатией, сахарным диабетом и гепатотоксическими реакциями [5–7].

Статин-ассоциированное мышечное поражение (САМП), включая миалгии, судороги, потерю мышечной силы и рабдомиолиз, является наиболее частым из побочных эффектов статинов [3, 5, 8], а также предметом ряда клинических исследований [9–11] и экспертных консенсусных документов [12–15].

С точки зрения САМП, в зоне особого риска находятся пациенты, имеющие дополнительные факторы

риска мышечных поражений (в том числе пожилые лица, больные, получающие большое количество препаратов в рамках сопутствующей терапии, имеющие заболевания печени или почек, спортсмены) [1].

Отягощающим САМП фактором также является гипотиреоз [15–18], в том числе компенсированный [18]; при этом общим патогенетическим звеном, ведущим к взаимному отягощению статиновой и гипотиреоидной миопатий, может быть характерная для обоих состояний митохондриальная дисфункция.

Другим общепризнанным фактором риска САМП является наследственная предрасположенность [19, 20]. В настоящее время выявлено несколько генов, отвечающих за развитие САМП, наиболее изученным из которых считается *SLCO1B1* rs4149056. Одними из первых выявили зависимость развития САМП от полимор-

физма гена *SLCO1B1*\*5 (с.521Т>С) авторы исследования SEARCH, которыми установлено, что носительство генотипа ТС повышают риск САМП в 4,5, а генотипа СС – в 16,9 раза по сравнению с генотипом ТТ [20]. В дальнейшем данные о большей частоте побочных эффектов статинов у пациентов с определенным полиморфизмом гена *SLCO1B1*\*5 (с.521Т>С) подтверждались и рядом других исследований [21–23].

Сейчас, когда все больше внимания уделяется персонализированной медицине, именно генотипирование может стать ключом к выработке индивидуального подхода к статинотерапии, особенно среди лиц с дополнительными факторами риска мышечных повреждений (включая гипотиреоз).

Приводим клиническое наблюдение пациентки с компенсированным гипотиреозом, САМП и неблагоприятным вариантом полиморфизма гена *SLCO1B1*\*5 (с.521Т>С).

### Описание и обсуждение клинического случая

Пациентка П., 62 лет, обратилась с жалобами на слабость и снижение силы в проксимальных отделах конечностей, особенно нижних. Кроме того, беспокоила мышечная боль сводящего характера с локализацией по передней поверхности бедер и в икроножных мышцах. Жалобы возникли около 3–4 мес назад и не имели тенденции к улучшению.

В анамнезе выявлялся послеоперационный гипотиреоз с 2015 г. вследствие тиреоидэктомии по поводу многоузлового зоба, после чего пациентка постоянно получает заместительную терапию левотироксином в дозе 88 мкг.

Около 5 лет страдает артериальной гипертензией (АГ); в 2016 г. был поставлен диагноз: Гипертоническая болезнь, стадия II, степень 2, риск 3. В связи с чем в течение 2 лет получает телмисартан 40 мг/сут и индапамид 1,5 мг/сут. На фоне проводимой терапии АГ имеет контролируемый характер: со слов больной, при амбулаторном контроле артериального давления его уровень, как правило, не выходит из диапазона нормальных значений.

Около 8 мес назад при плановом обследовании была обнаружена дислипидемия: уровень общего холестерина при этом составлял 6,17 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХсЛПНП) – 3,86 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации была 72 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинфосфокиназы (КФК) в указанный период времени не определялись. Было проведено цветное триплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий; эхоскопических признаков атеросклероза артерий брахиоцефальной системы не выявлялось; имелась легкая извитость хода позвоночных артерий на фоне шейного остеохондроза.

Больная курила с 30 лет, примерно 1–2 сигареты в день. Рост пациентки составил 168 см, масса тела – 84 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 29,76 кг/м<sup>2</sup>.

С учетом имевшихся на момент выявления дислипидемии факторов (включая возраст, пол, степень АГ, уровни общего холестерина и ХсЛПНП, скорость клубочковой фильтрации, статус курения и состояние артерий брахиоцефального ствола) был определен сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), который составил 5–10%. Таким образом, исходно пациентка относилась к группе высокого сердечно-сосудистого риска, что, по последним международным и отечественным рекомендациям, требовало поддержания целевого уровня ХсЛПНП <1,8 ммоль/л [1, 2].

В целях устранения дислипидемии, врачом первичного звена был назначен аторвастатин, который больная принимала в дозе 20 мг/сут. Следует отметить, что в рамках первичной профилактики большую доказательную базу в плане эффективности имеет розувастатин [24] и, возможно, в данном случае его выбор был бы предпочтительнее.

На старте терапии больная чувствовала себя удовлетворительно; уровень ХсЛПНП через 4 мес от начала приема статинов имел выраженную положительную динамику, хотя и превышал целевые значения, составляя 2,8 ммоль/л; планировалось увеличение дозы препарата.

Однако на 5-м месяце лечения появились вышеперечисленные мышечные симптомы, которые не исключали САМП (хотя данное нежелательное явление чаще возникает в первые 4–8 нед статинотерапии, оно может развиваться и значительно позже; кроме того, симметричность, преимущественная локализация и характер мышечных симптомов у пациентки соответствовали типичным проявлениям САМП).

Больная продолжала наблюдаться в поликлинике по месту жительства. После появления мышечной симптоматики пациентке было проведено исследование ТТГ; его уровень составил 3,22 мЕд/л, что подтверждало медикаментозную компенсацию послеоперационного гипотиреоза. Также было выявлено повышение маркеров мышечного поражения: КФК – до 539 Ед/л (верхняя граница нормы – ВГН – 167 Ед/л) и ЛДГ – 513 Ед/л (ВГН – 214 Ед/л). Титр миоглобина крови составил 1:128, уровни АСТ и АЛТ имели незначительные отклонения от нормы (соответственно 43 и 52 Ед/л).

Для уточнения природы и объективизации мышечных нарушений пациентка была направлена на игольчатую электронейромиографию (иЭНМГ) бедренной и дельтовидной мышц, наиболее часто вовлекающихся в процесс при САМП [25]. Посредством иЭНМГ были зарегистрированы начальные миопатические изменения, а именно, незначительное увеличение средней амплитуды потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) бедренной мышцы до 910 мкВ (при нормальных значениях средней длительности ПДЕ – 11,9 мс), доля полифазных потенциалов ПДЕ той же мышцы составила 6,7% (при норме до 5%). Значения амплитуды, длительности, полифазности ПДЕ дельтовидной мышцы не выходили за пределы референсных значений.

По совокупности клинических, биохимических и иЭНМГ данных, диагноз САМП был подтвержден.

Лечащим врачом было принято решение заменить аторвастатин на другой препарат той же группы, в небольшой дозировке, и пациентка начала прием розувастатина в дозе 10 мг/сут.

Анализируя данный этап медицинского анамнеза пациентки, следует отметить, что тактика врача лишь частично соответствовала новым клиническим рекомендациям [1, 2]. В соответствии с ними, при уровне КФК < 4 ВГН и наличии мышечных симптомов, необходимо:

1. Прекратить прием статинов на 2 нед. Если симптомы сохраняются, требуется замена статина на другой липидснижающий препарат и поиск других причин симптомов.

2. Если симптомы прошли, назначить другой статин в низкой/умеренной дозе. В случае возобновления симптомов назначить третий статин.

3. В обоих случаях при недостижении целевого уровня ХсЛПНП (поскольку доза статина была уменьшена) добавить к терапии эзетимиб, а при необходимости – алирокумаб или эволокумаб.

В данном случае, КФК пациентки превышала ВГН в 3,2 раза, и, очевидно, было необходимо следовать указанному выше алгоритму (как минимум, перед назначением второго статина требовалось сделать двухнедельный перерыв в лечении и убедиться в нормализации симптомов). Также было бы целесообразно оценить уровни ферментов (АЛТ, КФК) до лечения и в динамике, через 2 мес от начала терапии (и/или от момента корректировки статинотерапии). Кроме того, клинические рекомендации предполагают более частое исследование липидного профиля, по крайней мере, до момента достижения целевого уровня ХсЛПНП [1, 2].

В течение последующих 3 мес пациентка не отмечала существенных изменений в самочувствии, продолжала прием розувастатина в низкой дозировке и не посещала врача по причинам личного характера.

Когда, через 3 мес после корректировки статинотерапии, больная обратилась к кардиологу ГКБ №5 Нижнего Новгорода, у нее сохранялись все вышеуказанные мышечные симптомы, а маркеры поражения мышц продолжали расти [КФК – 646 Ед/л (в 3,9 раз выше ВГН), ЛДГ – 560 Ед/л]. При исследовании ТТГ, его уровень составлял 3,05 мЕд/л, ХсЛПНП был значительно больше целевых значений и достигал 3,1 ммоль/л.

В соответствии с клиническими рекомендациями [1, 2], предполагалось закончить терапию розувастатином и, после перерыва, назначить третий статин в низкой дозе (питавастатин). Однако пациентка во время визита заявила о нежелании продолжать прием статинов. Из беседы с больной стало ясно, что назначение питавастатина могло быть сопряжено с проблемами в приверженности к терапии и эффектом ноцебо.

В этой противоречивой клинической ситуации было решено провести генетическое исследование для выявления возможной наследственной предрасположенности к САМП, что могло бы стать дополнительным аргументом в пользу или против попыток продолжения статинотерапии.

Было проведено генотипирование по гену *SLCO1B1*\*5 (c521T>C), которое показало, что пациентка имеет генотип CC, резко повышающий вероятность развития САМП [20–23].

Исходя из данных дообследования, статины были отменены. Больной назначен эзетимиб 10 мг/сут, в плане – контроль липидного профиля и, при необходимости, назначение алирокумаба или эволокумаба.

## Заключение

Описанный клинический случай показателен с точки зрения выявления некоторых проблем, связанных с проведением статинотерапии. Во-первых, информированность врачей первичного звена относительно алгоритмов ведения больных с дислипидемиями остается недостаточной, особенно в проблемных случаях (например, на фоне нежелательных явлений). Также необходимо широкое обсуждение современных клинических рекомендаций по ведению больных с дислипидемиями, в том числе относительно уровней и сроков оценки липидных показателей и биохимических маркеров мышечных поражений. Во-вторых, клинический случай подтверждает важность контроля в отношении развития миопатии и повышения уровня КФК среди пациентов группы риска (включая больных с гипотиреозом и наследственной предрасположенностью к развитию САМП). В-третьих, определение генотипа *SLCO1B1*\*5 (c521T>C) в спорных клинических ситуациях может быть важным аргументом в пользу или против проведения статинотерапии, тем самым способствуя оптимальному выбору тактики ведения больных.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. 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 [Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii, VII peresmotr. Ateroskleroz i dislipidemii. 2020; 1 (38): 7–42. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002 (in Russian).]
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
3. Tuteja S, Rader DJ. *SLCO1B1* and Statin Therapy. *Circulation: Genom Precision Med* 2018; 11: e002320. DOI: 10.1161/CIRCGEN.118.002320
4. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и

- лечения атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3: 5–22.
- [Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M et al. Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Ateroskleroz i dislipidemii. 2017; 3: 5–22 (in Russian).]
5. Muntean DM, Thompson PD, Catapano AL et al. Statin-associated myopathy and the quest for biomarkers: can we effectively predict statin-associated muscle symptoms? *Drug Discov Today* 2017; 22: 85–96.
  6. Toth PP, Patti AM, Giglio RV et al; Maciej Banach. Management of Statin Intolerance in 2018: Still More Questions Than Answers. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018; 18 (3): 157–73. DOI: 10.1007/s40256-017-0259-7
  7. Chu Ch-Sh, Tseng P-T, Stubbs B et al. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2018; 8: 5804. DOI: 10.1038/s41598-018-24248-8
  8. Turongkaravee S, Jittikoon J, Lukkunaprasit T et al. A systematic review and meta-analysis of genotype-based and individualized data analysis of SLCO1B1 gene and statin-induced myopathy. *Pharmacogenomics J* 2021. DOI: 10.1038/s41397-021-00208w
  9. Bruckert E, Hayem G, Dejager S et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 403–14.
  10. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK et al. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol* 2012; 6: 208–15.
  11. Adhyaru BB, Jacobson TA. Unblinded ASCOT study results do not rule out that muscle symptoms are an adverse effect of statins. *Evid Based Med* 2017; 22 (6): 210. DOI: 10.1136/ebmed-2017-110783
  12. Кухарчук В.В., Арабидзе Г.Г., Балахоннова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Евразийская ассоциация кардиологов. Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА). М., 2020.  
[Kukharchuk V.V., Arabidze G.G., Balakhonova T.V. et al. Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Evraziiskaia assotsiatsiia kardiologov. Natsional'noe obshchestvo po izucheniiu ateroskleroza (NOA). Moscow, 2020 (in Russian).]
  13. 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: 1012–22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043
  14. Commentary SAMS: Statin-Associated Muscle Symptoms – Update 2017. [https://www.eas-society.org/page/update\\_sams\\_paper](https://www.eas-society.org/page/update_sams_paper)
  15. Kajinami K, Tsukamoto K, Koba Sh et al. Statin Intolerance Clinical Guide 2018. *J Atheroscler Thromb* 2020; 27 (4): 375–96. DOI: 10.5551/jat.50948
  16. Qari FA. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to use of simvastatin in undiagnosed hypothyroidism. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20 (1): 127–9.
  17. Ambapkar SN et al. Statin-induced rhabdomyolysis in patient with renal failure and underlying undiagnosed hypothyroidism. *Indian J Crit Care Med* 2016; 20 (5): 305–7.
  18. Луговая Л.А. Клинико-лабораторные признаки поражения мышц у больных компенсированным гипотиреозом на фоне лечения статинами.: дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2018. [Lugovaya L.A. Kliniko-laboratornye priznaki porazheniia myshts u bol'nykh kompensirovannym gipotireozom na fone lecheniia statinami.: dis. ... kand. med. nauk. Nizhnii Novgorod, 2018 (in Russian).]
  19. Kallioikoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharmacol* 2009; 158 (3): 693–705. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00430.x
  20. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genome-wide study. Search Collaborative Group. *The N Engl J Med* 2008; 359 (8): 789–99.
  21. Kitzmiller JP et al. Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects. *Pharmacopersonalized Medicine* 2016; 9: 97–106. DOI: 10.2147/PGPM.S86013
  22. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96 (4): 423–8.
  23. DeGorter MK, Tirona RG, Schwarz UI et al. Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care. *Circ Cardiovasc Genet* 2013; 6 (4): 400–4.
  24. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al; for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
  25. Rosenson RR, Baker S., Banach et al. Optimizing Cholesterol Treatment in Patient With Muscle Complaints. *J Am CollCardiol* 2017; 70: 1290–301.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Луговая Лия Александровна** – канд. мед. наук, ассистент каф. эндокринологии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: liya.lugovaya@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9920-3139; eLibrary SPIN: 3476-0505

**Liya A. Lugovaya** – Cand. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University. E-mail: liya.lugovaya@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9920-3139; eLibrarySPIN: 3476-0505

**Некрасов Алексей Анатольевич** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. факультетской и поликлинической терапии, ФГБОУ ВО ПИМУ, врач-кардиолог и консультант Городского кардиологического диспансера и ревматологического центра, отделения неотложной кардиологии ГКБ №5 г. Н. Новгорода. E-mail: anekrassov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3325-4405; eLibrarySPIN: 9620-2130

**Alexey A. Nekrasov** – D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University, City Clinical Hospital №5 of the Nizhegorodskii district of the city of Nizhny Novgorod. E-mail: anekrassov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3325-4405; eLibrarySPIN: 9620-2130

**Стронгин Леонид Григорьевич** – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: tatnecrasova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2645-2729; eLibrary SPIN: 9641-8130

**Leonid G. Strongin** – D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University. E-mail: malstrong@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2645-2729; eLibrary SPIN: 9641-8130.

**Некрасова Татьяна Анатольевна** – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: tatnecrasova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2218-3066; eLibrary SPIN: 4439-7479

**Tatyana A. Nekrasova** – D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University. E-mail: tatnecrasova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2218-3066; eLibrary SPIN: 4439-7479

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2021