

## МИОПАТИИ, ВЫЗВАННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ КОЛХИЦИНА И СТАТИНОВ

\*А. С. Казаков<sup>1</sup>, М. А. Дармостукова<sup>1</sup>, Т. М. Букатина<sup>1</sup>, И. И. Снегирева<sup>1</sup>,  
В. К. Лепяхин<sup>1</sup>, К. Э. Затолочина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

**Резюме:** Миопатия является жизнеугрожающим заболеванием, которое может быть вызвано, в том числе, и приемом различных лекарственных средств. Несмотря на то что многие лекарственно-индуцированные миопатии хорошо известны, однако в отношении миопатий, вызванных взаимодействием лекарственных средств, у многих специалистов здравоохранения отсутствует настороженность. Миопатия является хорошо известной нежелательной реакцией при применении статинов, при этом повреждение мышц может варьироваться от незначительной мышечной боли и слабости до угрожающего жизни рабдомиолиза. Колхицин может также вызвать развитие миопатии, в том числе и развитие рабдомиолиза. Комбинация колхицина и статинов может значительно увеличить риск миопатии по сравнению с их приемом по отдельности. В случаях развития миопатии у пациентов, получавших колхицин и статины одновременно, наиболее распространенным проявлением лекарственного взаимодействия была мышечная слабость, встречающаяся практически в каждом случае, а в некоторых случаях мышечная слабость была настолько сильной, что пациент терял способность передвигаться. В трети случаев развитие мышечной слабости сопровождалось мышечной болью, а также отмечалось потемнение мочи до чайного оттенка. Одно из исследований показало, что 40 % пациентов получали одновременно комбинации лекарственных средств, которые повышали риск повреждения мышц. В данной статье рассматриваются случаи повышения риска развития миопатии на фоне совместного применения колхицина и статинов. Сделаны выводы, что одновременное назначение колхицина и статинов требует проведения оценки соотношения «польза–риск», а также назначения препаратов в минимально эффективных дозах.

**Ключевые слова:** рабдомиолиз; миопатия; колхицин; статины; лекарственное взаимодействие  
**Для цитирования:** Казаков АС, Дармостукова МА, Букатина ТМ, Снегирева ИИ, Лепяхин ВК, Затолочина КЭ. Миопатии, вызванные взаимодействием колхицина и статинов. Безопасность и риск фармакотерапии. 2018; 6(3): 118–122. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-118-122>  
\*Контактное лицо: Казаков Александр Сергеевич; [KazakovAS@exrmed.ru](mailto:KazakovAS@exrmed.ru)

## MYOPATHY CAUSED BY THE INTERACTION OF COLCHICINE AND STATINS

\*A. S. Kazakov<sup>1</sup>, M. A. Darmostukova<sup>1</sup>, T. M. Bukatina<sup>1</sup>, I. I. Snegireva<sup>1</sup>,  
V. K. Lepakhin<sup>1</sup>, K. E. Zatolochina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia,  
6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation

**Abstract:** Myopathy is a life-threatening disease that can be caused, among other things, by the intake of various medications. Despite the fact that many drug-induced myopathies are well known, however, many health professionals are not alert to myopathies caused by drug interactions. Myopathy is a well-known adverse reaction of statins, and muscle damage can range from minor muscle pain and weakness to life-threatening rhabdomyolysis. Colchicine can also cause myopathy, including rhabdomyolysis. The combination of colchicine and statins can significantly increase the risk of myopathy compared with their intake separately. In cases of development of myopathy in patients receiving colchicine and statins simultaneously, the most common manifestation of drug interaction was muscle weakness, occurring in almost every case, and in some cases, muscle weakness was so severe that the patient lost the ability to move. In a third of cases, the development of muscle weakness was accompanied by muscular pain, and darkening of urine to tea shade. One study showed that 40 % of patients received concurrent combinations of drugs that increased the risk of muscle damage. It is concluded that the simultaneous

*administration of colchicine and statins requires an assessment of the “benefit-risk” ratio, as well as the administration of drugs in minimally effective doses.*

**Keywords:** rhabdomyolysis; myopathy; colchicine; statins; drug-drug interaction

**For citation:** Kazakov AS, Darmostukova MA, Bukatina TM, Snegireva II, Lepakhin VK, Zatulochina KE. Myopathy Caused by the Interaction of Colchicine and Statins. *Bezopasnost i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018; 6(3): 118–122. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-118-122>

\*Corresponding author: Alexander S. Kazakov; KazakovAS@expmed.ru

Миопатия представляет собой хроническое прогрессирующее нервно-мышечное заболевание, характеризующееся первичным поражением мышц. В настоящее время существуют разные классификации, но наибольшую популярность среди специалистов здравоохранения получил этиопатогенетический принцип разделения, согласно которому выделяют наследственные, воспалительные, метаболические, мембранные, паранеопластические и токсические миопатии. Одним из видов токсических миопатий является лекарственно-индуцированная миопатия. Одним из типичных примеров подобного вида миопатии является статин-ассоциированная миопатия [1, 2].

Миопатия является хорошо известной нежелательной реакцией при применении статинов, при этом повреждение мышц может варьироваться от незначительной мышечной боли и слабости до угрожающего жизни рабдомиолиза (рис. 1). Статин-индуцированная миопатия часто возникает в результате повышенной концентрации статинов в плазме крови, вызванной одновременным приемом с другими лекарственными средствами и развитием реакций лекарственного взаимодействия, обычно с ингибиторами СУРЗА4. Для некоторых реакций взаимодействий статинов с другими лекарственными средствами могут быть задействованы другие механизмы [1, 2].

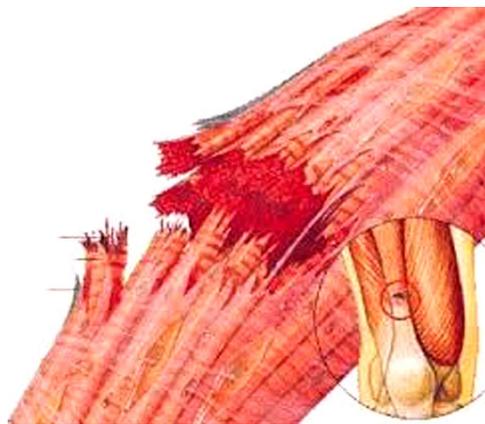


Рис. 1. Рабдомиолиз

Fig. 1. Rhabdomyolysis

Колхицин может также вызвать развитие миопатии, в том числе и развитие рабдомиолиза. Как и в случае со статинами, повреждения мышц часто происходят, когда совместно принимаемые ингибиторы СУРЗА4 вызывают значительное увеличение концентрации колхицина в плазме крови. Учитывая, что колхицин, как и статины, может вызывать миопатию при применении в качестве монотерапии, вполне ожидаемо, что совместное применение статинов и колхицина значительно увеличит риск повреждения мышц [2]. Многочисленные опубликованные сообщения в литературных источниках за прошедшие два десятилетия подтверждают, что комбинация колхицина и статинов может значительно увеличить риск миопатии по сравнению с их приемом по отдельности [3–19].

В случаях развития миопатии у пациентов, получавших колхицин и статины одновременно, наиболее распространенным проявлением лекарственного взаимодействия была мышечная слабость, встречающаяся практически в каждом случае. В некоторых случаях мышечная слабость была настолько сильной, что пациент терял способность передвигаться. В трети случаев мышечная слабость сопровождалась мышечной болью, а также потемнением мочи до чайного оттенка.

Начало симптомов наступало через 2–3 недели комбинированной терапии, но в некоторых случаях пациенты отмечали изменения уже через неделю. Иногда латентный период составлял от 2 до 3 месяцев и более. Это является крайне важной информацией, потому что лечащие врачи зачастую не имеют настороженности в отношении лекарственной терапии, получаемой несколько месяцев назад [20].

Одно из исследований статин-индуцированной миопатии показало, что 40 % пациентов получали одновременно другие лекарственные средства, которые повышали риск повреждения мышц, при этом колхицин был вторым по частоте наиболее распространен-

ным взаимодействующим препаратом после гемфиброзила [17].

Один из опубликованных случаев развития лекарственного рабдомиолиза, приведшего к летальному исходу, был вызван в том числе и применением колхицина совместно с симвастатином и является наглядным примером нерационального совместного назначения лекарственных средств [7]. Мужчине, 66 лет, в анамнезе — пересадка сердца и ишемическая болезнь коронарных артерий, были назначены следующие лекарственные средства: циклоспорин 150 мг/сутки, микофенолат 500 мг/сутки, преднизолон 7,5 мг/сутки, симвастатин 30 мг/сутки. За четыре месяца до развития слабости проксимальных мышц дозу симвастатина увеличили до 60 мг/сутки, а также назначили колхицин при обострении подагры по 1,2 мг/сутки. Через некоторое время у него наступила настолько сильная мышечная слабость, что ему было трудно ходить и вставать со стула. В последующем прогрессирующая мышечная слабость привела к одышке и госпитализации по поводу дыхательной недостаточности. По результатам анализов (креатинкиназа — 2538 Ед/л) было предположено развитие миопатии, в связи с чем колхицин и симвастатин были отменены, но назначено внутривенное применение мепилпреднизолона и пропифола. В результате подобной терапии у пациента развился тяжелый рабдомиолиз с креатинкиназой 33 580 Ед/л, приведший к летальному исходу через 5 дней после госпитализации. Биопсия мышц выявила токсическую вакуолизацию, митохондриальное повреждение и отсутствие признаков воспаления.

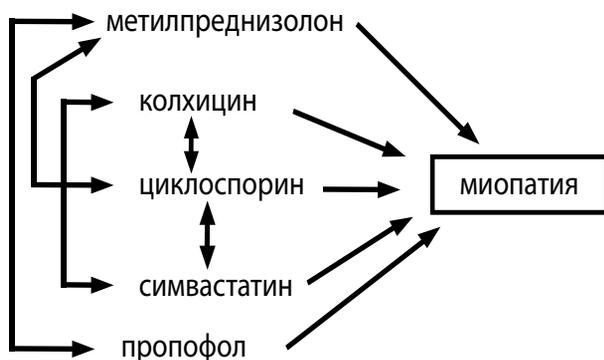


Рис. 2. Препараты, получаемые пациентом одновременно и приведшие к летальному исходу от рабдомиолиза

Fig. 2. Drugs received by the patient at the same time and led to a lethal outcome from rhabdomyolysis

На рис. 2 показано, что пациент получал 5 препаратов, которые могут вызывать миопатию даже при применении в качестве монотерапии (представлены одиночными стрелками), и 5 комбинаций препаратов, которые вызывают усиление повреждения мышц как результат реакций лекарственного взаимодействия (представлены двойными стрелками). Хотя невозможно определить, какие препараты в первую очередь «несут ответственность» за этот трагический случай, способность циклоспорина повышать плазменные концентрации колхицина, мепилпреднизолона и симвастатина высоковероятно сыграла значительную роль в неблагоприятном исходе.

Таким образом, если пациентам все-таки необходимо одновременное назначение колхицина и статинов, необходимо провести оценку соотношения «польза–риск», назначать препараты в минимально эффективных дозах, проводить регулярный мониторинг состояния мышечной системы пациента и незамедлительно отменять применение препаратов при выявлении любых мышечных болей или мышечной слабости, а также при изменении показателей лабораторных анализов и цвета мочи.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00023-18-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was supported by the FSBI “SCEEMP” of the Ministry of Health of Russia and was carried out as part of a publicly funded research project (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Американская «Ассоциация мышечной дистрофии» (MDA); 2018 [процитировано 20 июня 2018]. Доступно на: <https://www.mda.org>
2. Центр нервно-мышечных заболеваний Washington University (Neuromuscular Disease Center); 2018 [процитировано 20 июня 2018]. Доступно на: <https://neuromuscular.wustl.edu/index.html>
3. Hsu W-C, Chen WH, Chang MT, Chiu HC. Colchicine-induced acute myopathy in a patient with concomitant use of simvastatin. *Clin Neuropharmacol.* 2002;25(5):266–8.
4. Baker SK, Goodwin S, Sur M, Tarnopolsky MA. Cytoskeletal myotoxicity from simvastatin and col-

- chicine. *Muscle Nerve*. 2004;30(6):799–802. DOI: 10.1002/mus.20135
5. Justiniano M, Dold S, Espinoza SR. Rapid onset of muscle weakness (rhabdomyolysis) associated with the combined use of simvastatin and colchicine. *J Clin Rheumatol*. 2007;13(5):266–8. DOI: 10.1097/RHU.0b013e318156d977
  6. Sahin G, Korkmaz C, Yalcin AU. Which statin should be used together with colchicine? Clinical experience in three patients with nephrotic syndrome due to AA type amyloidosis. *Rheumatol Int*. 2008;28(3):289–91. DOI: 10.1007/s00296-007-0435-1
  7. Francis L, Bonilla E, Soforo E, et al. Fatal toxic myopathy attributed to propofol, methylprednisolone, and cyclosporine after prior exposure to colchicine and simvastatin. *Clin Rheumatol*. 2008;27(1):129–31. DOI: 10.1007/s10067-007-0696-9
  8. Tufan A, Dede DS, Cavus S, Altintas ND, Iskit AB, Topeli A. Rhabdomyolysis in a patient treated with colchicine and atorvastatin. *Ann Pharmacother*. 2006;40(7–8):1466–9. DOI: 10.1345/aph.1H064
  9. Phanish MK, Krishnamurthy S, Bloodworth LL. Colchicine-induced rhabdomyolysis. *Am J Med*. 2003;114(2):166–7.
  10. Vasudevan AR, Uthamalingam S, Kumar S, Tamarin F, Brensilver JM. Colchicine-induced rhabdomyolysis: the whole is greater than the sum of its parts!. *Am J Med*. 2003;115(3):249.
  11. Torgovnick J, Sethi N, Arsura E. Colchicine and HMG Co-A reductase inhibitors induced myopathy — a case report. *Neurotoxicology*. 2006;27(6):1126–7. DOI: 10.1016/j.neuro.2006.09.003
  12. Atasoyu EM, Evrenkaya TR, Solmazgul E. Possible colchicine rhabdomyolysis in a fluvastatin-treated patient. *Ann Pharmacother*. 2005;39(7–8):1368–9. DOI: 10.1345/aph.1E653
  13. Sarullo FM, Americo L, Di Franco A, Di Pasquale P. Rhabdomyolysis induced by co-administration of fluvastatin and colchicine. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2010;74(3):147–9. DOI: 10.4081/monaldi.2010.264
  14. Alayi G, Cengiz K, Canturk F, Durmus D, Akyol Y, Menekse EB. Acute myopathy in a patient with concomitant use of pravastatin and colchicine. *Ann Pharmacother*. 2005;39(7–8):1358–61. DOI: 10.1345/aph.1E593
  15. Bouquié R, Deslandes G, Renaud C, Dailly E, Haloun A, Jolliet P. Colchicine-induced rhabdomyolysis in a heart/lung transplant patient with concurrent use of cyclosporin, pravastatin, and azithromycin. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(1):28–30. DOI: 10.1097/RHU.0b013e3182056042
  16. Boonmuang P, Nathisuwan S, Chaiyakunapruk N, et al. Characterization of statin-associated myopathy case reports in Thailand using the health product vigilance center database. *Drug Saf*. 2013;36(9):779–87. DOI: 10.1007/s40264-013-0055-5
  17. Siriangkhawut M, Tansakul P, Uchaipichat V. Prevalence of potential drug interactions in Thai patients receiving simvastatin: the causality assessment of musculoskeletal adverse events induced by statin interaction. *Saudi Pharm J*. 2017;25(6):823–9. DOI: 10.1016/j.jsps.2016.12.006
  18. Лиджиева АА, Смолярчук ЕА, Кокорина АЕ, Смирнов ВВ, Егоренков ЕА. Использование биотехнологических препаратов как способ повышения безопасности фармакотерапии: современное состояние проблемы и перспективы развития. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2016;16(3):145–50. [Lidzhieva AA, Smolyarchuk EA, Kokorina AE, Smirnov VV, Egorenkov EA. Biotechnological preparations as a means of improving the safety of pharmacotherapy: state of the art and prospects of development. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2016;16(3):145–50 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2016-16-3-145-150>
  19. Олефир ЮВ, Медуницын НВ, Авдеева ЖИ, Солдатов АА, Мовсесянц АА, Меркулов ВА, Бондарев ВП. Современные биологические/биотехнологические лекарственные препараты. Актуальные вопросы разработки и перспективы использования. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2016;16(2):67–77. [Olefir YuV, Medunitsyn NV, Avdeeva ZI, Soldatov AA, Movsesyants AA, Merkulov VA, Bondarev VP. Modern biological/biotechnological medicinal products. Topical issues and prospects for development. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2016;16(2):67–77 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2016-16-2-67-77>
  20. Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Соловьев ЕА, Устюгова ЕА, Саяпина ЛВ, Бондарев ВП. Опыт российского и зарубежного законодательства в области регулирования внесения пострегистрационных изменений в досье на лекарственные препараты. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(4):11–5. [Olefir YuV, Merkulov VA, Soloviev EA, Ustyugova EA, Sayapina LV, Bondarev VP. Russian and foreign legislation on regulation of post approval variations in the dossier for the medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015;(4):11–5 (In Russ.)]

## ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

*Казаков Александр Сергеевич.* Ведущий аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2665-796X>

*Дармостукова Мария Андреевна.* Старший аналитик отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

*Букатина Татьяна Михайловна.* Старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7597-2926>

*Снегирева Ирина Илларионовна.* Начальник отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

*Лепяхин Владимир Константинович.* Главный эксперт Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3706-7271>

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

*Затолочина Карина Эдуардовна.* Ассистент кафедры общей и клинической фармакологии, канд. мед. наук.

*Статья поступила 20.07.2018*  
*Article was received 20 July 2018*

## AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2 Petrovsky boulevard, Moscow 127051, Russian Federation

*Alexander S. Kazakov.* Leading Analyst of the Department of Expert Analysis Methodology. PhD. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2665-796X>

*Maria A. Darmostukova.* Senior Analyst Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the DEMPS. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

*Tatyana M. Bukatina.* Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. PhD. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7597-2926>

*Irina I. Snegireva.* Head of Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the DEMPS. PhD. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7844-7043>

*Vladimir K. Lepakhin.* Chief Expert of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. MD, PhS, DSc (Med), Prof. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3706-7271>

Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation

*Karina E. Zatolochina.* Assoc. prof. PhD.

*Принята к печати 21.08.2018*  
*Accepted for publication 21 August 2018*