

DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-4-312-316

Острый эпизод рабдомиолиза, связанный с приемом эверолимуса и каберголина, у реципиентки почки после родов

Б.И. Яремин, Е.В. Парабина, У.В. Масликова, В.Э. Александрова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара, Россия

Контактная информация: Борис Иванович Яремин, доцент, канд. мед. наук,
руководитель Самарского центра трансплантации органов и тканей Самарского государственного
медицинского университета, Самара, Россия, e-mail: transpl@samsmu.net

Дата поступления статьи: 27.06.2017

Трансплантация почки является одним из наиболее перспективных способов, призванных обеспечить наступление и успешное сохранение беременности у пациенток с терминальной хронической почечной недостаточностью. Многокомпонентная лекарственная терапия у таких пациенток создает риски для развития плода, в первую очередь благодаря тератогенности ингибиторов mTOR-рецепторов и микофенолатов. Кроме того, ингибиторы пролиферативного сигнала имеют сложное взаимодействие с другими лекарственными средствами, что может приводить к развитию дополнительных осложнений. К одному из них следует отнести рабдомиолиз. Приводится описание клинического случая развития острого эпизода обратимого рабдомиолиза у пациентки на фоне приема эверолимуса.

Ключевые слова: рабдомиолиз в трансплантации, беременность после трансплантации почки, беременность и иммуносупрессия, трансплантация почки, эверолимус

Яремин Б.И., Парабина Е.В., Масликова У.В., Александрова В.Э. Острый эпизод рабдомиолиза, связанный с приемом эверолимуса и каберголина, у реципиентки почки после родов. Трансплантология. 2017;9(4):312–316. DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-4-312-316

An acute episode of rhabdomyolysis associated with everolimus and cabergoline intake in a postpartum kidney recipient

B.I. Yaremin, E.V. Parabina, U.V. Maslikova, V.E. Aleksandrova

Samara State Medical University, Samara, Russia

Correspondence to: Boris I. Yaremin, Associate Professor, Cand. Med. Sci., Head of Samara Center for Organ and Tissue Transplantation at the Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: transpl@samsmu.net

Received: 27 June 2017

Kidney transplantation is one of the most promising ways to ensure the onset and successful maintenance of pregnancy in patients with end-stage chronic renal disease. A multicomponent drug therapy in such patients creates risks for fetal development, primarily due to the teratogenicity of mTOR receptor inhibitors and mycophenolate. Moreover, the inhibitors of the proliferative signal may have potential drug interactions, which can result in additional complications. Rhabdomyolysis is one of them. The paper describes the clinical case of an acute episode of reversible rhabdomyolysis in a patient on everolimus therapy.

Keywords: rhabdomyolysis in transplantation, pregnancy after kidney transplantation, pregnancy and immunosuppression, kidney transplantation, everolimus

Yaremin B.I., Parabina E.V., Maslikova U.V., Aleksandrova V.E. An acute episode of rhabdomyolysis associated with everolimus and cabergoline intake in a postpartum kidney recipient. *Transplantologiya*. 2017;9(4):312–316. (In Russian). DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-4-312-316

ABK – атриовентрикулярный канал
АТП – аллотрансплантация почки
КФК – креатинфосфокиназа
КФК-МВ – сердечный изофермент, изменяющийся при повреждении клеток миокарда
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ТХПН – терминальная стадия хронической почечной недостаточности
CNI – кальциневрин
NTPR – National Transplantation Pregnancy Registry
MDRD – Modification of Diet in Renal Disease Study

Аллотрансплантация почки (АТП) у пациентов, имеющих терминальную стадию хронической почечной недостаточности (ТХПН), в настоящее время рассматривается как наиболее эффективный вид заместительной почечной терапии, а также как решающий шаг к восстановлению репродуктивной функции и дальнейшей способности приносить здоровое потомство [1, 2].

Беременность после АТП наступает у 5–12% женщин фертильного возраста, а у 94% происходит ее успешное завершение [3–5]. Общеизвестно, что у женщин, перенесших АТП, вероятность материнских (гестационная артериальная гипертензия, гестационный пиелонефрит, анемия) и плодных (хромосомные aberrации, структурные мальформации, задержка внутриутробного развития, преждевременные роды) осложнений выше, чем у женщин в общей популяции [6]. В особенности это касается тех женщин, которые не планируют беременность и продолжают принимать иммуносупрессивные препараты, оказывающие нежелательное действие на организм плода. По данным Интернационального регистра беременности после трансплантации (National Transplantation Pregnancy Registry – NTPR), наиболее часто используемыми средствами базовой поддерживающей иммуносупрессивной терапии являются ингибиторы кальциневрина (CNI) и ингибиторы пролиферативного сигнала посредством воздействия на mTOR-рецепторы [7, 8].

Риск тератогенности mTOR-ингибиторов, в частности эверолимуса, остается до конца неясным, поэтому в настоящее время данные препараты противопоказаны при беременности. Но, несмотря на потенциальные риски, существуют случаи успешного родоразрешения на фоне применения данного препарата: у 33-летней женщины, которая во время беременности принимала эверолимус, родился здоровый младенец без врожденных пороков развития, а функция трансплантата матери после родов оставалась стабильной [9].

Кроме тератогенности эверолимус имеет множество побочных эффектов при взаимодействии с лекарственными веществами. К одному из них следует отнести рабдомиолиз.

Рабдомиолиз – синдром, характеризующийся крайней степенью развития миопатии, грубым нарушением целостности мышечных волокон, в результате которого в плазме крови резко повышается уровень клеточного содержимого (креатинфосфокиназа, миоглобин). Это ведет к

миоглобинурии и, как следствие, к токсическому повреждению почек. Впоследствии это может привести к острой почечной недостаточности, что может быть фатальным для пациентов, перенесших трансплантацию почки [2, 3, 5].

Согласно имеющейся статистике, рабдомиолиз чаще вызывают факторы нетравматического происхождения [7, 10]. Особое место в этиологии данного заболевания отводится лекарственным средствам, к которым относятся статины, гормональные, иммуносупрессивные препараты, а также их сочетание [3, 11, 12]. Данные медикаменты особенно опасны для пациентов, перенесших трансплантацию органов.

При анализе литературы нами не было найдено информации о частоте встречаемости рабдомиолиза у больных, перенесших трансплантацию органов. Из этого можно сделать вывод о том, что данный синдром в клинической практике встречается крайне редко. Поэтому мы сочли целесообразным представить клинический случай рабдомиолиза у женщины после беременности и родов, ранее перенесшей аллотрансплантацию трупной почки, на фоне одновременного приема эверолимуса и средства для подавления лактации.

Клинический случай

В Самарском центре трансплантации органов и тканей, созданном на базе Клиник СамГМУ, находилась пациентка Ж. Хроническое заболевание почек диагностировано с 2007 г., когда впервые появились отеки на ногах, артериальная гипертензия до 180/120 мм рт.ст. и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 40 мл/мин/1,73 м², здесь и ниже рассчитанной по MDRD. Нефрологом поликлиники диагностирован хронический гломерулонефрит, морфологически не верифицированный. Получала симптоматическое лечение – кетоаналоги аминокислот без особого эффекта. В декабре 2010 г. у больной повысился уровень креатинина сыворотки до 900 мкмоль/л, по поводу чего начат экстренный гемодиализ через вено-венозный доступ, а затем – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ. Пациентка обследована и включена в Лист ожидания трансплантации почки Самарского центра трансплантации органов и тканей. В сентябре 2011 г. в связи с поступлением в центр совместимого донорского органа пациентке была выполнена аллотрансплантация трупной почки от посмертного донора, мужчины 42 лет. Функция трансплантата немедленная, СКФ при выписке – 115,0 мл/мин/1,73 м². Индукционная иммуносупрессивная терапия – базиликсимаб по 60 мг на 1-е и 4-е сутки после трансплантации, поддерживающая (в рамках клинического исследования) – эверолимус 4 мг/

сут de novo, микофеноловая кислота – 1440 мг/сут, метилпреднизолон со снижением дозы до 8 мг/сут к 4-му месяцу (начальная доза 28 мг/сут). Эпизодов отторжения трансплантата не было, сохранялась его отличная функция. В 2012 г. после переохлаждения развился тяжелый пиелонефрит трансплантата, потребовавший госпитализации и длительной антибиотикотерапии. Выписана с сохранной функцией трансплантата. Больная проходила обучение в школе пациентов после трансплантации. Как и другие реципиенты центра, она получила учебную брошюру «Моя новая почка», в которой отдельный раздел посвящен вопросам женского здоровья после трансплантации. Тем не менее, в сентябре 2015 г. в возрасте 39 лет пациентка обратилась в центр на прием и сообщила, что она беременна. С ее слов жила половой жизнью с мужем, средства контрацепции не использовала. При наступлении задержки менструального цикла расценила это как ранний климакс (по ее словам), за медицинской помощью обращаться не стала. Появление шевелений плода заставило ее обратиться в женскую консультацию. Срок беременности на момент обращения составлял 22 недели. Экстренно направлена на ультразвуковое обследование плода, на котором выявлен врожденный порок развития сердечно-сосудистой системы – полная форма общего атриовентрикулярного канала (АВК) типа А по Растелли. С учетом того, что препараты микофеноловой кислоты нежелательны в течение всей беременности, а эверолимус – преимущественно в первом триместре, решено прекратить иммуносупрессивную терапию микофеноловой кислотой, однако эверолимус с учетом состоявшегося тератогенного эффекта и риска выполнения конверсии иммуносупрессивной терапии при беременности отменять не стали. Принимая во внимание потенциальную жизнеспособность плода и большой срок беременности, вопрос о ее прерывании не рассматривался. Во время беременности пациентка находилась под мониторингом акушеров-гинекологов, хирурга-трансплантолога и нефролога центра трансплантации. Функция трансплантата на протяжении всей беременности оставалась сохранной, протеинурии не наблюдалось. В декабре 2015 г. на сроке беременности 38 недель на базе родильного отделения Самарского областного клинического кардиологического диспансера проведено плановое родоразрешение путем кесарева сечения. Рождена доношенная девочка массой тела 3100 г, оценка – 8 баллов по шкале Апгар. Ребенок переведен в отделение реанимации, затем – в отделение патологии новорожденных. В возрасте 6 месяцев девочка успешно оперирована в том же учреждении, выполнена операция по разобщению АВК.

На следующий день после родов пациентке возобновлена терапия микофеноловой кислотой. С учетом высокой степени проникновения иммуносупрессивных препаратов в молоко грудное вскармливание

ребенка больной было запрещено. После выписки из родильного отделения у пациентки возник лактостаз. По совету подруги, не согласовав это с лечащими врачами, она самостоятельно приняла таблетку каберголина 0,5. В течение 4 часов после этого начала отмечать общую слабость, боли в мышцах верхних и нижних конечностей. Указанные явления прогрессировали, слабость стала крайней настолько, что пациентка не могла ходить, самостоятельно вставать и садиться. В течение 2 недель уменьшилось количество мочи, она стала темного цвета, от выраженной слабости отмечалось затрудненное мочеиспускание, появился жидкий стул до 2 раз в сутки. Пациентка обратилась к нефрологу центра трансплантации, экстренно госпитализирована. Объективно: состояние тяжелое, сознание ясное. Положение активное, в контакт вступает. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненны. Периферических отеков нет. При пальпации определяется умеренная болезненность мышц верхних и нижних конечностей. Перкуторно: легочный звук, при аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет, тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота дыхательных движений – 17 в минуту, частота сердечных сокращений – 91 уд./мин, артериальное давление – 125/80 мм рт.ст. Язык влажный, не обложен. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень при пальпации из-под края реберной дуги не выступает. В общем анализе крови были выявлены лейкоцитоз ($13,2 \times 10^9/\text{л}$), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (17 мм/мин), в биохимическом анализе крови – уровень миоглобина 155,23 мкг/л. Отмечалась дисфункция трансплантата – повысились уровни креатинина (138,3 мкмоль/л) и мочевины (10,0 ммоль/л). Наблюдалось увеличение концентрации цитолитических ферментов – аламинотрансферазы (242,4 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (367,1 Ед/л), КФК (12 187 Ед/л), КФК-МВ (260,4 Ед/л); в общем анализе мочи: гипостенурия (1,005), протеинурия (0,495 г/л), плоский эпителий покрывает все поле зрения, кетоновые тела (0,5 ммоль/л), эритроциты – 20 в поле зрения. Остальные показатели – в пределах нормы. Учитывая вышеперечисленные критерии, был поставлен диагноз: «рабдомиолиз лекарственного генеза, ассоциированный с сочетанным приемом эверолимуса и каберголина». Проведена оценка связи развития нежелательной побочной реакции с приемом эверолимуса по Наранжо, связь расценена как высокая. Пациентка немедленно переведена в отделение реанимации. Направлено извещение в Росздравнадзор, а также в службу фармакобезопасности производителя. Немедленно отменен эверолимус, произведена конверсия на такролимус короткого действия в суточной дозе 7 мг. Выполнены 8 сеансов плазмафереза, а также патогенетическая, дезинтоксикационная терапия.

Сразу после конверсии иммуносупрессивной терапии состояние пациентки стабилизировалось, прогрессирование астении было остановлено. К концу первой недели началось снижение уровней цитолитических ферментов, а к 15-му дню – мочевины и креатинина. К 22-м суткам после развития рабдомиолиза состояние пациентки значительно улучшилось – боли в мышцах исчезли, достигнута нормализация лабораторных показателей: в общем анализе крови количество лейкоцитов составило $4,2 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 4 мм/мин; в биохимическом анализе крови количество миоглобина снизилось до нормы (55,23 мкг/л), содержание креатинина – 85,2 мкмоль/л, мочевина – 7,1 ммоль/л. СКФ составила 74 мл/мин/1,73 м².

На 10-е сутки пациентка переведена из отделения реанимации. Вставать и ходить начала на 18-й день от поступления в стационар. Несмотря на выраженную слабость, физическая активность была достаточной. Проведены физиотерапевтическое лечение, лечебная физкультура. Полная нормализация показателей мочи достигнута только на 80-е сутки после данного эпизода. Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии, ее физическое состояние нормализовалось. В настоящее время функция трансплантата сохранная, проводится двухкомпонентная терапия такролимусом и микофеноловой кислотой, при биопсии трансплантата признаков его отторжения не выявлено.

Обсуждение

Восстановление фертильности является одним из многих преимуществ АТП. Тем не менее, беременность создает риски для матери, плода и почечного трансплантата. Поэтому выбор иммуносупрессивной терапии у молодых реципиенток почечного трансплантата должен учитывать возможные перспективы наступления у них незапланированной беременности. Назначение эверолимуса у данной пациентки не имело абсолютных показаний и было сделано в рамках клинических исследований. Возможно, применение терапии де novo такролимусом позволило бы достичь сопо-

ставимых результатов без возникновения дополнительных рисков. Недостаточными оказались как комплаентность пациентки, так и ее обучение по специальной программе. Перспектива беременности у реципиентки трупной почки должна была учитываться как ею самой, так и лечащим нефрологом и расцениваться как показание к отмене ингибиторов mTOR. Риск развития рабдомиолиза при сложных лекарственных взаимодействиях эверолимуса существует, поэтому необходимо активно мониторировать уровень цитолитических ферментов и миоглобина для своевременного выявления этого грозного осложнения. Немедленная отмена эверолимуса при развитии рабдомиолиза в сочетании с посиндромной терапией и эфферентными методами детоксикации позволила привести к стабилизации состояния пациентки и регрессу патологических проявлений.

Заключение

Препараты mTOR-ингибиторов, имея серьезные преимущества в определенных клинических ситуациях, должны назначаться строго оправданно. В том случае, когда отсутствуют специфические показания к назначению препаратов именно данной группы (злокачественные новообразования, длительная дисфункция почечного трансплантата, непереносимость ингибиторов кальциневрина и пр.) и есть альтернатива, у молодой женщины, живущей половой жизнью, необходимо учитывать риск внеплановой беременности и тератогенного эффекта и, возможно, предпочесть для достижения иммуносупрессии препараты такролимуса. Риск рабдомиолиза при лекарственных взаимодействиях эверолимуса реален, поэтому необходима активная настороженность в отношении данного осложнения. При развитии рабдомиолиза немедленная отмена эверолимуса может оказаться эффективной.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов
The authors state there are no conflicts of interest to declare

Литература

1. Кандидова И.Е. Беременность у реципиентов почечного аллотрансплантата: дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 130 с.
2. Андриевская Т.Г., Кутузова Р.И., Карпова В.В. Случай острой почечной недостаточности в результате рабдомиолиза. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2011;(1):170–172.
3. Есназарова Г.С., Омарова Х.С., Шамшидинова М.А., Ордаханова М.С., Байжигитова Н.Б. Клинический случай рабдомиолиза. *Медицина (Алматы)*. 2016;2(164):55–57.
4. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., Мойсюк Я.Г. и др. Беременность и роды у женщин с пересаженной почкой. *Акушерство и гинекология*. 2004;(2):27–32.
5. Миронов Л.Л. Рабдомиолиз. *Медицина неотложных состояний*. 2006;6(7):7–14.
6. Прокопенко Е.И., Никольская И.Г. Беременность у пациенток с трансплантированной почкой. *Альманах клинической медицины*. 2014;30:99–107. DOI:10.18786/2072-0505-2014-30-99-107
7. Мурашко Л.Е., Кандидова И.Е., Сухих Г.Т. Заболевания почек у беременных и беременность после трансплантации почки. М., 2012. 202 с.
8. Armenti V.T., Moritz M.J., Cardonick E.H., Davison J.M. Immunosuppression in pregnancy: choices for infant and maternal health. *Drugs*. 2002;62(16):2361–2375. PMID:12396228
9. Chittka D., Hutchinson J.A. Pregnancy After Renal Transplantation. *Transplantation*. 2017; 101(4): 675–678. DOI:10.1097/TP.0000000000001649
10. Brosens I., Pijnenborg R., Benagiano G. Risk of obstetrical complications in organ transplant recipient pregnancies. *Transplantation*. 2013;96(3):227–233. DOI:10.1097/TP.0b013e318289216e
11. Fiocchi R., D'Elia E., Vittori C., et al. First Report of a Successful Pregnancy in an Everolimus-Treated Heart-Transplanted Patient: Neonatal Disappearance of Immunosuppressive Drugs. *Am. J. Transplant*. 2016;16(4):1319–1322. DOI:10.1111/ajt.13514
12. Framarino dei Malatesta M, Corona LE, De Luca L, et al. Successful pregnancy in a living-related kidney transplant recipient who received sirolimus throughout the whole gestation. *Transplantation*. 2011;91(9):e69–e71. DOI:10.1097/TP.0b013e3182154267

References

1. Kandidova I.E. *Pregnancy in recipients of renal allograft: Cand. med. sci. diss.* Moscow, 2002. 130 p. (In Russian).
2. Andrievskaya T.G., Kutuzova R.I., Karpova V.V. A case of acute renal failure as a result of rhabdomyolysis. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2011;(1):170–172. (In Russian).
3. Esnazarova G.S., Omarova Kh.S., Shamshidinova M.A., Ordakhanova M.S., Bayzhitova N.B. Clinical case of rhabdomyolysis. *Medicine (Almaty)*. 2016;2(164):55–57. (In Russian).
4. Kulakov V.I., Murashko L.E., Moysyuk Ya.G., et al. Pregnancy and childbirth in women with a transplanted kidney. *Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and Gynecology*. 2004;(2):27–32. (In Russian).
5. Mironov L.L. Rhabdomyolysis. *Emergency medicine*. 2006;6(7):7–14. (In Russian).
6. Prokopenko E.I., Nikol'skaya I.G. Pregnancy in female recipients of renal transplant. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;30:99–107. DOI:10.18786/2072-0505-2014-30-99-107 (In Russian).
7. Murashko L.E., Kandidova I.E., Sukhikh G.T. *Kidney disease in pregnant women and pregnancy after kidney transplantation*. Moscow, 2012. 202 p. (In Russian).
8. Armenti V.T., Moritz M.J., Cardonick E.H., Davison J.M. Immunosuppression in pregnancy: choices for infant and maternal health. *Drugs*. 2002;62(16):2361–2375. PMID:12396228
9. Chittka D., Hutchinson J.A. Pregnancy After Renal Transplantation. *Transplantation*. 2017;101(4):675–678. DOI:10.1097/TP.0000000000001649
10. Brosens I., Pijnenborg R., Benagiano G. Risk of obstetrical complications in organ transplant recipient pregnancies. *Transplantation*. 2013;96(3):227–233. DOI:10.1097/TP.0b013e318289216e
11. Fiocchi R., D'Elia E., Vittori C., et al. First Report of a Successful Pregnancy in an Everolimus-Treated Heart-Transplanted Patient: Neonatal Disappearance of Immunosuppressive Drugs. *Am J Transplant*. 2016;16(4):1319–1322. DOI:10.1111/ajt.13514
12. Framarino dei Malatesta M, Corona LE, De Luca L, et al. Successful pregnancy in a living-related kidney transplant recipient who received sirolimus throughout the whole gestation. *Transplantation*. 2011;91(9):e69–e71. DOI:10.1097/TP.0b013e3182154267