



Непереносимость статинов

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0002

© А.Б. Сумароков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Москва

Для цитирования: Сумароков Александр Борисович — ORCID 0000-0001-8115-851X. Неperеносимость статинов. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;1(46):17–30. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0002

Абстракт

Лечение дислипидемии с помощью ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины) у некоторых больных сопровождается неприятными ощущениями в мышцах. Эта проблема долгое время не привлекала значительного внимания из-за сопоставимых значений частоты явления при приеме в контролируемых клинических исследованиях плацебо и препарата в наблюдательных исследованиях, а тяжелые формы поражения мышц встречаются достаточно редко. Мышечные боли при лечении статинами могут вызвать отказ больного от проведения гиполлипидемической терапии, что в дальнейшем может сказаться на течении атеросклероза и прогнозе больного, если не было коррекции терапии. В обзоре представлено обобщение данных исследований последних лет по проблеме непереносимости статинов.

Ключевые слова: Лечение дислипидемий, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, побочные эффекты, статинассоциированные мышечные симптомы, миопатия, рабдомиолиз.

Statin intolerance

A.B. Sumarokov

"National Medical Research Center" of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Treatment dyslipidemia with statines induces muscle pain in some cases. It may be a reason for statin intolerance (SI), non complains to hypolipidemic therapy. Statin-associated muscle pain is well known symptom, but there is discrepancy in incidence of SI in clinical trials and observational studies. Muscle pain is a reason for statin intolerance (SI) and non complains to hypolipidemic therapy. Statin intolerance leads to natural history of atherosclerosis in patient with SI, if therapy was not changed, and affects prognosis. Overview of last papers on problem of SI is presented.

Keywords: dyslipidemia treatment, HMG CoA reductase inhibitors, side effects, statin associated muscle symptoms, myopathy, rhabdomyolysis.

Введение

Статины относятся к лекарственным препаратам с хорошей переносимостью, однако у части принимающих терапию больных отмечаются побочные эффекты, чаще всего в виде разнообразных мышечных болевых ощущений, которые могут служить поводом для признания непереносимости статинов (НС) и прерывания лечения, отказа от приема препарата, неприверженности лечению (НЛ) [1–6]. Важность проблемы НС объясняется не только

тяжестью имеющейся в ряде случаев симптоматики, но и тем, что в отсутствие достаточных оснований для отказа от проведения терапии статинами, своевременно не замещенной другими средствами гиполлипидемической терапии (ГЛТ), влияет на прогноз болезни, ведёт больного по пути следования естественному течению заболевания, сводит на нет результаты лечения дислипидемии [7]. Очевидно, что под НС следует понимать только наблюдения, подтверждаемые объективными критериями её диагностики, после исключения других причин таких болей, исключения психологических субъективных

влияний. Прекращение приема статинов отрицательно влияет на отдаленный прогноз после острого инфаркта миокарда или установки эндоваскулярного стента. Отказ от ГЛТ приводит к снижению эффективности эндоваскулярных вмешательств: при рецидиве клиники коронарной недостаточности после имплантации коронарного стента случаи рестеноза стента встречаются реже, чем появление новых стенозов в других участках коронарного русла. При стабильной ИБС НС сводит на нет значительную часть мер профилактики сердечно-сосудистой патологии [8, 9]. В значительном числе наблюдений при жалобах больного на мышечные боли наблюдается интерференция симптомов между разнообразными болевыми ощущениями мышечно-скелетного и нейромышечного происхождения, имеющимися у пациента психологическими проблемами и статин-ассоциированными мышечными симптомами (САМС), являющихся следствием изменений метаболизма мышечной ткани на фоне приема ингибиторов ГМГ-редуктазы (статины). Трудности выделения симптоматики, вызванной статинами от неспецифических мышечных проблем частично возникают из-за отсутствия четкости в критериях идентификации САМС [10]. В целом удельный вес случаев подтвержденной объективными методами НС составляет менее трети всех наблюдений в группе больных, прекративших гиплипидемическое лечение из-за побочных эффектов, которые были расценены в качестве причины НС.

Определение НС

Не существует общепринятого (золотого стандарта) определения понятия «непереносимость статинов». Используется ряд определений, дополняющих друг друга в деталях [3, 11]. Во всех определениях НС отмечается необходимость учесть появление разнообразных мышечных симптомов при приеме не менее двух разных препаратов из группы статинов, связанных с недавним (2 недели – 3 месяца) началом приема, подтверждаемое наличием лабораторных признаков различной степени повреждения мышечной ткани, исчезновением симптоматики после отмены препарата или снижения дозы. САМС выступают как всеобъемлющий термин, фактически включающий все проявления токсического влияния статинов: от легких, не связанных с угрозой жизни, миалгий до редких осложнений, таких как жизнеугрожающие рабдомиолиз и статин-индуцированная аутоиммунная некротизирующая миопатия (СИАНМП). Наблюдаемые различия в определениях отражают множественность факторов, которые необходимо учитывать при диагнозе НС. Можно констатировать, что появление САМС отражает ранние обратимые стадии миотоксичности при приеме статинов, не достигающие угрожающей степени [1–13]. Удачнее отражает совокупность имеющихся у больного проблем применение термина «статиновая миотоксичность» с индексацией

степени тяжести симптомов, чем использование нечетко разделенных между собой терминов «статин-ассоциированные мышечные симптомы» и «непереносимость статинов». Термин НС в своем широком понимании имеет значительную долю субъективности, лишен какой-либо биохимической основы [13]. В применении к другим лекарственным средствам термин «непереносимость» чаще всего подразумевает аллергические реакции на препарат, а при терапии статинами – значительную долю психологической составляющей в трактовке этого понятия. Однако термин «НС» сохраняет свою популярность и продолжает использоваться, в том числе в международных рекомендациях, вероятно, из-за своей доступности для понимания больными [1]. НС обычно признается при констатации у больного разной степени выраженности проявлений САМС в комбинации с подъемом уровня КФК выше 3 верхних границ нормы (ВГН): от появившихся после начала терапии бессимптомных подъемов КФК и, возможно, тропонина I, на начальных стадиях, вплоть до появления миоглобинемии при рабдомиолизе; миалгии с подъемом уровня КФК или без такового, миопатии/миозиты, которые всегда характеризуются КФК – гиперферментемией и, наконец, наиболее выраженной степенью патологических нарушений мышечной ткани в виде рабдомиолиза, при котором наблюдается глубокое поражение волокон поперечно-полосатой мышечной ткани и миоглобинемия/миоглобинурия [1–15]. Alfircvic A. и соавт. [14] выделяют 6 градаций клинического фенотипа статин-индуцированной миопатии как формы проявления НС, основанных на рекомендациях АНА: 1) легкопереносимая форма с миалгией без КФК гиперферментемии или не более 4 ВГН; 2) плохопереносимая миалгия с подъемом КФК не более 4 ВГН, проходящая при отмене препарата; 3) миопатия, характеризующаяся подъемом КФК в пределах 4–10 ВГН, исчезающая при отмене статина или снижении дозы; 4) тяжелая миопатия, встречающаяся в 0,11% наблюдений, сопровождающаяся подъемом КФК до 10–50 ВГН; 5) рабдомиолиз, характеризующийся поражением мышц, почечной симптоматики, подъемом КФК выше 50 ВГН; 6) аутоиммунный некротизирующий миозит; его частота примерно составляет 2 случая на 1 млн наблюдений в год. Selva-O'Callahan рассматривает 4 группы состояний с статин-индуцированной миопатией: 1) рабдомиолиз, 2) миалгии при незначительном подъеме КФК – не выше 4 ВГН, 3) токсическая статиновая миопатия с выраженными проявлениями мышечного поражения, 4) миозит (иммунно-индуцированная некротизирующая миопатия с наличием ГМГКР-антител) [15]. Бессимптомная миопатия характеризуется отсутствием субъективной симптоматики, но повышением уровня КФК свыше 3 ВГН, нормализующимся после прекращения приема статинов. Рабдомиолиз не является прерогативой терапии статинами. В половине выявленных случаев рабдомиолиза он

был зафиксирован после терапии другими лекарствами: антипсихотическими средствами, антиретровирусными, антидепрессантами, антагонистами кальция, ингибиторами протеаз, комбинациями статинов с фибратами; в возникновении рабдомиолиза имеют большое значение наследуемые метаболические нарушения, коморбидная патология, электролитные нарушения и другие факторы [16]. Статин-ассоциированная иммуноопосредованная некротизирующая миопатия с анти-ГМГКР антителами (САИНМП) несколько отличается от большинства случаев статин-индуцированных миопатий и приближается по своей природе к группе идиопатических воспалительных миопатий [12, 17]. САИНМП с анти-ГМГКР антителами имеет обособленную природу возникновения, в основе механизма которой лежит образование аутоантител против ГМГ-КоА-редуктазы [18]. Аутоиммунный характер САИНМП сближает эту патологию с болезнями соединительной ткани – дерматомиозитом, полимиозитом, неспецифическим миозитом [17, 19]. При аутоиммунном варианте миопатии (СИ-АНМП) описано вовлечение в процесс миокарда и развитие миокардита [20].

В целом, повышением КФК свыше 3 ВГН, а при рабдомиолизе – появлением миоглобинемии и гематурии/миоглобинурии.

Сведения о частоте САМС и НС

При начальных проявлениях САМС трудно дифференцировать их от других причин болей, что затрудняет сбор сведений об их возникновении и частоте. Жалобы на миалгии встречаются в 1 случае на 173 наблюдения в группе больных, получавших терапию статинами, а более глубокие мышечные проблемы – у одного пациента из 218, получавших интенсивную терапию [21]. В контролируемых клинических исследованиях (ККИ) частота серьезных мышечных повреждений составляет менее чем 0,1% наблюдений [7]. Однако в последнем случае автор подразумевает прежде всего выраженные патологические проявления. Разброс данных о частоте нежелательных явлений (НЯ) может объясняться тем, что при селекции больных на этапе включения в ККИ способствует более низким цифрам НЯ из-за селекции и исключения больных с противопоказаниями к наблюдению в исследовании; такие больные могут относиться к лицам с высоким риском развития НЯ. Можно ожидать дальнейший некоторый прирост новых случаев миотоксичности к статинам. Причина этого – в растущем во всем мире назначении статинов, требованиях к достижению более жестких целевых уровней ЛНП и в тенденции к повышению дозировок препаратов. С другой стороны, при анализе данных о НС надо учитывать при сравнении с применявшимися в ранних исследованиях лекарственных средств увеличивающееся использование более совершенных препаратов статинов, вызывающих меньшую токсичность. Хотя

тяжелые проявления миопатии и наиболее высокая степень токсического поражения мышц – рабдомиолиз встречаются редко, они требуют готовности к подобным случаям и внимательного отношения специалиста. Это особенно важно на начальных стадиях проводимой терапии, поскольку это осложнение иногда может характеризоваться быстрым развитием и неблагоприятным течением.

Сведения о частоте НС в публикациях последних лет переменчивы и колеблются в диапазоне от 10% до 30% [2,22–24,26]. Первоначальные сведения о частоте НС опирались на данные об эффективности и безопасности терапии статинами в ККИ. По данным Cochrane Foundation [27], из почти 38 тысяч включенных в 9 рандомизированных исследований больных симптоматика миалгии при приеме статинов была отмечена у 9,4% (3551 наблюдение). Абсолютное превышение частоты миопатии в наблюдательных исследованиях невелико и составляет 1 случай за год на 10 000 пролеченных, а случаи рабдомиолиза встречаются еще реже (2–3 случая за год среди 100 000 лечившихся) [8]. В тоже время в ККИ значительное число больных предъявляло жалобы на САМС на фоне приема плацебо, лишь немного уступающее таким показателям в основной группе, принимавшей статины [7]. Эти факты явились причиной сравнительно мягкого отношения к «несерьезным НЯ» медицинского сообщества в первые годы. Первоначальные сведения о частоте НС опирались на данные об эффективности и безопасности терапии статинами, полученные в контролируемых клинических исследованиях. В наблюдательных исследованиях показатели частоты НС оказались несколько выше, что также можно связать с особенностями контингента, но и в этом случае они были лишь незначительно выше, чем у больных, получавших плацебо. До 50% больных с подозрением на САМС могут иметь другие, не связанные с приемом статинов, причины болей [9]. Одной из причин более низкой частоты выявления САМС и НС в ККИ следует считать селекцию больных по противопоказаниям при включении в исследование. В наблюдательных исследованиях один эпизод побочного эффекта при лечении статинами выявлялся при лечении 75 больных, которым был необходим прием препарата для предотвращения осложнений атеросклероза. Сложности положения заключаются в том, что разнообразные причины мышечно-скелетных болей, фибромиалгий, тендинитов нелегко правильно интерпретировать. Возможно также, что лечение статинами может провоцировать обострение до поры до времени скрытых мышечно-скелетных проблем при наличии предрасположенности к последним.

В исследовании PRIMO [22] была проведена попытка оценить САМС в рамках большого наблюдательного исследования на неселективной группе у больных, получавших по показаниям терапию высокими дозами статинов. САМС были констатированы у 10,5% пациентов с медианой

появления симптоматики через 1 месяц после начала терапии. В исследовании PROSISA обобщены данные 23 липидных клиник Италии о течении заболевания у 16 717 больных, получавших статины; у 9,6% больных были выявлены САМС [26]. Последовавший в дальнейшем перерыв в приеме или изменение терапии отмечены у 82,2% лиц; при этом повторное возникновение САМС отмечалось у 38,4% больных. В силу рассмотренных причин авторы считают необходимым внимательное отношение к САМС, учитывая вероятность, хотя и весьма редкую, развития серьезных НЯ. САМС характеризуются как серьезный фактор, поддерживающий случаи НЛ, которая в свою очередь приводит к дальнейшему развитию атеросклероза и его осложнений.

Факторы, ассоциированные с повышенной частотой НС

Риск НС повышается при наличии ряда факторов риска (ФР), связанных с характеристиками пациента: возраст старше 80 лет, женский пол, «хрупкость (frailty)» пациента, интенсивные физические нагрузки, необъяснимые судороги, указания на заболевания мышц среди близких родственников, эпизоды подъема КФК в анамнезе, наблюдение статин-индуцированной миопатии в семье среди прямых ближайших родственников. В число ФР входит сопутствующая патология: гипотиреоз, хронические заболевания почек, сахарный диабет, алкоголизм и патология печени, недавно перенесенные тяжелые операции, инфекции, врожденные мышечные заболевания; прием медикаментов, вызывающих межлекарственные взаимодействия со статинами; генетические полиморфизмы в системах CYP450 и генов, кодирующих полипептидные анионные транспортеры [28]. Клинические наблюдения показали, что САМС несколько чаще выявляются при приеме используемых в настоящее время препаратов симvastатина, аторvastатина, реже — на терапии флуvastатином, розувастатином [22, 26, 30], питеvastатином [31].

Клиническая картина НЯ при терапии статинами

Статины характеризуются редким возникновением серьезных НЯ, однако у больных могут отмечаться жалобы на симметричные боли в мышцах ног и реже рук, в бедрах, голени, чувство тяжести, скованность, судороги, ощущение мышечной слабости, вплоть до изнеможения, онемение, возможна гриппоподобная симптоматика [1-3, 6, 9, 21, 22, 28, 30-34]. Слабость мышцы *vastus medialis* иногда может вызывать у больного трудности при движении закидывания ноги на ногу. Иногда симптоматика распространяется на мышцы спины, шеи, рук; описаны генерализованные САМС [22]. Эти симптомы дозозависимы [21, 22]. В большинстве

случаев такие явления достаточно легко переносятся больными, расцениваются врачами обычно как не-серьезные НЯ, к тому же при продолжении терапии такие миалгии нередко исчезают. Все же САМС из-за своей «назойливости» у многих вызывают дискомфорт, мешающий в повседневной деятельности пациента, что может приводить к отказу больного от приема лекарств. Мышечные боли являются основной причиной (табл. 1) отказа больных от приема статинов: с одной стороны (весьма редко) они грозят нарастанием симптоматики и обоснованным изменением терапии, с другой стороны (чаще всего), больные сами необоснованно отказываются от терапии статинами, а это ведет к дальнейшему развитию медленно текущих атеросклеротических изменений сосудистой стенки, характеризующих естественное течение атеросклероза. Отказу больного от терапии также могут способствовать неправильно истолкованные сведения из СМИ, психологические проблемы пациента, ятрогенные ошибки. В целом тяжесть НС определяется соотношением между выраженностью САМС и повышением КФК свыше 3 ВГН, появлением в крови миоглобинемии и гематурии/миоглобинурии. Для клинической диагностики и подтверждения связи природы жалоб больного с приемом статинов рекомендуют учитывать сохранение жалоб больного по крайней мере на прием двух препаратов, обратимость симптоматики при перерыве терапии, связь с недавним началом лечения, а для объективного подтверждения на практике обычно используются лабораторные биомаркеры мышечного повреждения — повышение КФК, реже — тропонин I, ряд применяемых в научных исследованиях других показателей (миозин легких цепей, изоформа КФК, связывающий жирные кислоты протеин-3) [3]. Для выявления и объективизации оценки САМС предложено применять специальный опросник — Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI) в котором в систематизированном порядке собраны основные значимые для диагноза индуцированной статинами миопатии вопросы к больному [35, 36]. Наибольшую настороженность врачу следует проявлять в отношении возможного риска рабдомиолиза — весьма редкого, но угрожающего жизни осложнения, способного привести к острой почечной недостаточности. При рабдомиолизе наблюдается распад фибриновых волокон мышц, который сопровождается появлением в крови миоглобина, значительным повышением уровня КФК (10 ВГН), повышением уровня креатинина, гематурией [13, 16, 28]. В случае подтверждения подозрений на это осложнение требуется отмена статина и госпитализация. Возможность быстрого развития рабдомиолиза, хотя и очень незначительная, требует осведомленности и внимательного отношения к САМС после первого их появления, прежде всего в первые недели лечения на начальной стадии. В начале терапии нежелательно надолго откладывать срок повторного визита па-



циента, а при появлении в этот период у больного симптоматики исключить возможные причины жалоб или заподозрить и подтвердить роль препарата в их появлении, объяснить больному природу и правильное отношение к таким явлениям, необходимость поддержки ГЛТ, так как появление САМС может провоцировать НЛ. Отказ от ГЛТ особенно нежелателен после недавнего ОИМ или ЧКВ. НЛ предлагают считать осложнением НС [37]. Помимо рассмотренных наиболее частых и значимых НЯ при терапии статинами наблюдаются диспепсии, артралгии, головные боли, бессонница и ухудшение качества сна, изменение настроения, апатия, тревожность, склонность к депрессии, ощущение зябкости или наоборот – ожога, ужаления, чувство тошноты, случаи алопеции, эректильной дисфункции, катаракты, гинекомастии [2]; больные могут указывать на снижение общей трудоспособности и физической активности, снижение общительности, социальной активности, эмоциональности [10, 34], однако в литературе нет указаний на то, что такие симптомы могут существенно повлиять на прогноз жизни больного.

При проведении терапии статинами в ККИ было установлено, что в число побочных эффектов длительной терапии входит некоторое, весьма незначительное, повышение частоты новых случаев сахарного диабета, часто вызывающее беспокойство больных. Вероятность возникновения новых случаев сахарного диабета составляет около 0,2% в расчете на год терапии, и негативное влияние намного перекрывается превентивной ролью статинов в отношении риска сосудистой патологии [38]. При ретроспективном анализе данных исследования JUPITER было обнаружено повышенное число новых случаев сахарного диабета среди больных, получавших статины, по сравнению с группой плацебо: 3,0% против 2,4% соответственно при наблюдении в среднем в течение 1,9 года [8]. Дальнейшие исследования этого вопроса показали, что статины действительно повышают вероятность нового случая диабета, однако этот диабетогенный эффект реализуется в основном среди лиц с предрасположенностью к заболеванию, зависит от числа компонентов, вовлеченных в метаболические нарушения – триглицеридемия, низкий уровень ЛВП, гипергликемия, артериальная гипертензия, избыточный вес [3]. В этой группе больных возможность предотвращения осложнений, вызванных атеросклерозом, достигаемая приемом статинов, намного превышает риск, который несет с собой выявляемый диабет [2].

В случае выявления нового случая диабета у больного, получающего статины, рекомендуется продолжить гипوليлипидемическую терапию [2, 4, 39]. Обсуждение различных механизмов усугубления нарушений углеводного обмена при ГЛТ продолжается, однако тонкие механизмы, лежащие в основе этого явления, остаются нераспознанными до конца [34]. Подозрения о значительном повы-

шении риска геморрагического инсульта оказались преувеличенными [7]. В исследовании SPARCL назначение аторвастатина 80 мг/сут привело к достоверному снижению случаев ишемического инсульта на 2,4% (9,2% против 11,6%), но при этом был отмечен рост числа случаев геморрагического инсульта на 0,9% (2,3% против 1,4%) [8,41]. Отношение рисков ишемического и геморрагического инсульта имело противоположную направленность с положительным влиянием терапии статинами в отношении инцидента ишемического инсульта. Дальнейшие исследования показали, что положительное влияние на прогноз жизни снижения под влиянием статинов вероятности ишемического инсульта превышает негативное влияние на смертность больных вследствие геморрагического инсульта [8]. В настоящее время статины широко используются для лечения больных, перенесших мозговые катастрофы, не следует прерывать терапию статинами в случае рецидива инсульта. Показания к терапии статинами основаны на том, что они значительно снижают число сосудистых катастроф, вызванных артериальным тромбозом независимо от возраста, однако проведение такой терапии в пожилом возрасте должно сопровождаться надлежащим контролем, чтобы не допустить необоснованных перерывов в лечении, поскольку риск артериальных тромбозов у пожилых больных существенно повышен [42]. Опасения, касающиеся возможных влияний терапии статинами на когнитивную функцию, нередко возникают при лечении пожилых больных. Когнитивные нарушения часто отмечаются у лиц пожилого возраста под влиянием нейровоспалительных изменений головного мозга, артериальной гипертензии, дислипидемий. В эксперименте показано, что снижение уровня холестерина препятствует миелиной инфильтрации ткани мозга стареющего организма, приводящей к снижению памяти у пожилых [43]. Вопрос о негативном влиянии приема статинов из-за депрессией не нашел убедительных доказательств в недавнем большом популяционном исследовании в Швеции [44]. В большинстве исследований отрицательного влияния статинов на когнитивную функцию не отмечено (PROSPER-study, HEART-study): влияние было нейтральным, и поэтому нейропсихологическая оценка пациента перед назначением ГЛТ не требуется [45].

Иногда основанием для отказа от терапии служат возникшие опасения из-за обнаруженных изменений лабораторных показателей – повышение уровней трансаминаз и КФК. Рутинный контроль трансаминаз и КФК в отсутствие каких-либо жалоб больного в настоящее время не рекомендуется. Этот тест необходимо выполнить исходно, повторить через 2-3 месяца, а затем в случае появления каких-либо жалоб. При обнаружении у больного значительного повышения уровня КФК необходимо исключить гипотиреоз, влияние возможных тяжелых физических нагрузок, межлекарственные

взаимодействия. Вызванные статинами изменения трансаминаз редки, характеризуются мягким течением и не связаны со снижением уровня ЛНП [3]. Клинически значимая гепатотоксичность наблюдается очень редко — менее чем в 0,001% [7]. В случае обнаружения у больного значительного повышения уровня трансаминаз необходимо исключить острый вирусный гепатит. Терапия статинами при этом может быть продолжена, она оказывает превентивное влияние на дальнейшее течение процесса, препятствуя фиброзу печени [46]. Сообщается о снижении под влиянием терапии статинами риска карциномы печени [2]; они не противопоказаны при неалкогольной жировой болезни печени, возможен их прием и при билиарном циррозе печени. Для клинической диагностики и формулировки диагноза индуцированной статинами миопатии, подтверждения природы жалоб больного связью с приемом статинов рекомендуют учитывать сохранение жалоб больного при приеме по крайней мере двух препаратов, обратимость симптоматики при перерыве терапии, связь с недавним началом лечения, а для объективного подтверждения на практике использовать лабораторные маркеры мышечного повреждения. Обычно достаточно отслеживать повышение КФК. При подозрении на СИАНМП определяют антитела, а атрофию глубоких бедренных мышц поможет подтвердить МРТ-исследование [47].

Роль генетического фактора в возникновении миопатии и НС

Установленные на сегодня полиморфизмы генов, ассоциированные с миопатией при терапии статинами, вовлечены в регуляцию транспорта статинов, метаболизма, определяют вероятность межлекарственных взаимодействий, включают некоторые другие механизмы, влияющие на энергетические процессы в мышце, состояние ионного транспорта. В литературе в качестве возможных факторов, связанных с миопатией, рассматриваются полиморфизм CYP изоэнзимов, кодирующих систему цитохромов CYP450 (CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9); полиморфизм генов транспортеров из семейства транспортеров органических анионов, осуществляющих трансмембранный транспорт лекарств в синусах печени (SLCO1B1, SLCO1B3, SLCO2B1); транспортеры семейства ABC — ABCB1 и ABCG2; Р-гликопротеин, нарушения синтеза аполипопротеина Е и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А [13,36,48-53]. Система цитохрома CYP450 осуществляет основную роль в выведении метаболитов статинов из клеток. Нарушения функциональной активности ферментов цитохрома CYP3A4 могут вызвать снижение их функциональной эффективности и побочные реакции при терапии аторвастатином и симвастатином (полиморфизм CYP3A4*1B с.392A > G-rs2740574); аторвастатином, флувастатином, правастатином, розувастатином, симвастатином (полиморфизм

CYP3A4*22 с.522-191 C > T-rs 35599367); нарушения на CYP2C9*2 влияют на результаты терапии флувастатином, а на CYP2C9*3 — флувастатином и розувастатином. На долю ферментов цитохрома CYP3A5 приходится до 50% активности ферментов CYP3A. Полиморфизм CYP3A5*3 повышал отношение риска побочных явлений терапии статинами, в том числе миопатии, до 1,30 (95% ДИ: 0,96—1,75) [54]. Миотоксичность статинов возрастает при нарушениях метаболизма ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в связи нарушением активности глюкуронозилтрансфераз (UGT) — ферментов, ответственных за подготовку к экскреции метаболитов статинов [12 29]. До 60% случаев рабдомиолиза, развившегося при терапии аторвастатином, правастатином или симвастатином, было обусловлено лекарственными взаимодействиями с препаратами, метаболизируемыми на цитохроме CYP3A4 [49]. Следует избегать возможности развития межлекарственных взаимодействий между статинами и гемфибрилом, макролидами, противогрибковыми средствами, иммуносупрессивными средствами. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов (диклофенак) при миалгиях у больных, находящихся на терапии статинами, может вызывать межлекарственные взаимодействия, приводящие к тяжелым осложнениям со стороны почек и печени [55].

Полиморфизм генов, кодирующих белковые транспортеры, например растворимый органический анион транспортер (SLCO1B1), является наиболее изученным патологическим отклонением у больных, имеющих САМС [1, 28, 53, 56]. Органические анионные транспортеры осуществляют перевод веществ, в том числе статинов, внутрь гепатоцита. Средства, подавляющие активность транспортных белков, которые осуществляют перенос препарата через мембраны в синусах печени, могут оказать влияние на фармакокинетику статина [50]. Тестирование состояния анионного транспортера SLCO1B1 помогло установить роль полиморфизмов генов, кодирующих синтез полипептидов SLCOB1B1*5, SLCOB1*B1, SLCO1B1*15. Последние два полиморфизма связывают с повышением риска побочных реакций, а SLCOB1*B3, SLCOB2*B1 снижают эффективность статинов. Полиморфизм SLCO1B1 может серьезно повысить вероятность развития миотоксичности на фоне приема повышенных доз симвастатина (80 мг/сут) при СС-генотипе, несущем две аллели со сниженной функцией, и СТ-генотипе, имеющем один измененный аллель [53]. Среди российских больных генотип ТС отмечен у 32-33%, генотип ТТ — у 4-6% [51-52]. Тестирование функционального состояния анионного транспортера SLCO1B1*5 у лиц с НС может помочь в профилактике НЛ при проведении ГЛТ и в выборе безопасного препарата статина для длительной терапии дислипидемии у больных НС с высоким риском выраженной миотоксичности [56, 57].



Данные по значимости полиморфизма генов, кодирующих полипептид SLC6B1*В1, могут существенно различаться между европейцами и азиатами, среди которых не было выявлено связи с миопатией на статинах у лиц с данным полиморфизмом rs2306283 [58]; однако эти выводы были основаны на результатах метаанализа, охватившего небольшое число исследований. Мета-анализ, включивший данные 3 265 больных миопатией в 14 исследованиях, посвященных роли полиморфизма T521 гена, кодирующего синтез белка SLC6B1, и его связи с риском статин-индуцированной миопатии, показал, что полиморфизм T521 ассоциирован с повышением риска возникновения миопатии на фоне приема прежде всего симvastатина, розувастатина и церивастатина, который в настоящее время изъят из употребления [59]. Помимо полиморфизма генов цитохромов печени и анионных транспортеров, влияние на метаболизм статинов и возможные причины миотоксичности может оказать функциональное состояние ферментов, кодируемых генами APO E, CETP, LDLR, KIF6, [50], семейства глюконозилтрансфераз (UGT) [12]. Фармакогенетические факторы способны существенно изменять клинко-фармакологические эффекты статинов [1]. На сегодняшний день глубокие молекулярные механизмы возникновения миотоксичности статинов остаются ещё во многом до конца не распознанными [12, 16, 36, 54]. Предполагается, что они связаны с состоянием внутриклеточных ионных кальциевых токов в саркоплазматическом ретикулуме, которые определяют состояние митохондрий, а также связаны со снижением функциональной активности белка FKBP, управляющего регуляцией гуанидинового рецептора 1 и механизмом апоптоза в скелетных мышцах, активацией белков, стимулирующих процессы катаболизма, состоянием регуляции обмена NO [36, 55, 56]. Большинство авторов рекомендуют применять генетические тесты в качестве инструмента скрининга статинотоксичности [12, 48-54]. Однако широкое их применение в каждом случае САМС очевидно не имеет смысла из-за редкости тяжелых форм миопатии, при которых проверка возможного присутствия генетического полиморфизма наиболее ценна и оправдана. В то же время для понимания природы возникшего у больного тяжелой миопатии, проведения дифференциальной диагностики и определения возможностей дальнейшей безопасной терапии они безусловно показаны. На практике следует учесть, что среди больных, исходно имеющих у самих или у близких родственников жалобы, подозрительные в отношении миопатии, частота обнаружения патологических генов значительно повышена по сравнению с частотой в общей популяции и, следовательно, повышена вероятность проявлений миотоксичности статинов.

НС, ее влияние на дальнейшее течение атеросклероза и прогноз в отсутствие замещения статинов при проведении ГЛТ

Специальных исследований документированного влияния НС на коронарный атеросклероз нами не обнаружено, так как строго доказанная миотоксичность статинов достаточно редка, а группы больных, имеющих САМС и отказавшихся от терапии, контаминированы сопутствующей патологией с интерференцией симптоматики. Случаи НС связывают с ухудшением прогноза сердечно-сосудистого заболевания многие авторы [8, 25, 38, 63].

Прерывание терапии статинами или снижение дозы повысило в 1,5 раза риск повторного инфаркта миокарда или госпитализации в связи с сосудистым обострением [25]. В данной работе приведены сведения о прогнозе заболевания среди участников программы Medicare (n = 55 567), наблюдавшихся в 2007-2013 гг. [25]. Пациенты получали ГЛТ умеренными или высокими дозами статинов при хорошей степени приверженности лечению (> 80% дней с приемом лекарств в период наблюдения) у 52,8% больных. Частота НС констатирована у 1,65% наблюдаемых. У больных, проявивших НЛ, отмечена на 36% более высокая частота повторного инфаркта миокарда (соответственно 41,1 против 30,7/1000 человеко-лет наблюдения), на 43% более высокие показатели частоты сосудистых осложнений (соответственно 62,5 против 43,8/на 1000 человеко-лет наблюдения). Относительный риск повторного инфаркта или сосудистого осложнения среди лиц с отказом от ГЛТ вследствие НС составил 1,50-1,51 (95% ДИ: 1,34-1,70 в отношении повторного ИМ и 95% ДИ: 1,30-1,73 в отношении рецидива сосудистого события) [25]. Прекращение больными приема статинов, учитывая значительное число среди населения больных, имеющих показания к ГЛТ из-за высокого сердечно-сосудистого риска, следует рассматривать как наиболее серьезное осложнение НС [37].

Дифференциальная диагностика

Для клинической диагностики и формулировки диагноза «индуцированная статинами миопатия», подтверждения природы жалоб больного связью с приемом статинов рекомендуют учитывать сохранение жалоб больного при приеме по крайней мере двух препаратов, обратимость симптоматики при перерыве терапии, связь с недавним началом лечения, а для объективного подтверждения на практике использовать лабораторные маркеры мышечного повреждения; обычно достаточно отслеживать повышение уровня КФК. Диагноз «неосложненная миалгия, связанная с приемом статинов», ставится при отсутствии значимого повышения КФК; о миалгии/миозите говорят при наличии повышенного более чем в 3 раза уровня КФК. Объективизация симптоматики САМС основана на анализе жалоб больного,

возможно, с использованием клинического индекса САМС (Statin associated Clinical Index, SAMS- CI) [35], оценке эффекта перерыва терапии, данных лаборатории об уровне КФК. Сохранение САМС более чем через 2 месяца после прекращения приема статина заставляет усомниться в диагнозе миотоксичности и предполагает продолжение диагностического поиска причин миалгии [9]. Дифференциальный диагноз труден, особенно при отсутствии повышения уровня КФК, из-за интерференции клинической симптоматики САМС с симптомами большого круга фибромиалгий, других мышечно-скелетных заболеваний, артритов, а также в случаях врожденной мышечной и нервно-мышечной патологии. Не исключено, что прием статинов в ряде случаев является фактором, вскрывающим бессимптомное их течение. Необходимо отделить САМС от суставно-мышечных симптомов другой этиологии, связанных с заболеваниями периферической нервной системы, с психологическими проблемами (депрессия). Наблюдаемые у больных мышечные симптомы часто не связаны с фармакологическим действием статинов и после возобновления терапии не появляются вновь [7]. Психологические эффекты при длительном лечении и эффекты плацебо затрудняют диагностику: врач может встретиться с такой оценкой пациентом эффективности лечения, когда применяемому действующему средству больной приписывает побочный эффект, несвойственный его фармакологическому действию – так называемые *posero/dracebo* эффекты [9, 64, 65]. Ноцебо-эффект отражает случаи возникновения побочных реакций после применения инертной субстанции.

Вероятно, это достаточно частый эффект при лечении статинами [66]. Драцебо-эффект подразумевает наблюдаемые у больного изменения, связанные с ожиданием и реакцией на действие препарата, но не связанные с собственным фармакологическим эффектом данного лекарственного средства [65]. Дополнительным диагностическим подходом к диагностике статин-ассоциированной миопатии могут служить показатели теста с дозированной физической нагрузкой вместе с оценкой биохимических показателей. Биопсия при рабдомиолизе выявляет очаги воспаления; ее проведение показано при рабдомиолизе для исключения наследственных миопатий; в подавляющем большинстве случаев биопсия необязательна из-за достаточности клинических и биохимических данных; она может быть выполнена после затихания клинической картины при сохранении спорных вопросов диагностики [16]. При подозрении на СИАНМП определяют антитела, а атрофию глубоких бедренных мышц может подтвердить МРТ-исследование [47].

Факторы, предрасполагающие к развитию миотоксичности при терапии статинами

Предрасполагающими факторами повышенного риска НС являются указания на неясной природы мышечные боли или боли при приеме других ГЛ препаратов, указания в анамнезе на ранее наблюдавшиеся подъемы КФК, болевые ощущения после приема ГЛТ у ближайших родственников, гипотиреоз, недостаток витамина Д, пожилой возраст, женский пол, низкий индекс массы тела,

Таблица 1. Характерные и маловероятные клинические признаки миопатии при терапии статинами [67]

Связь симптоматики с приемом статинов		
	Вероятная	Маловероятная
Локализация боли	Большие мышечные группы – проксимальные мышцы ног, рук, голени. Характерны симметричные боли	Захватывают изолированные группы мышц. Асимметричные, односторонние боли
Характеристика жалоб	Мышечные боли, уплотнение, судороги, скованность, ригидность. Мышечная слабость или тяжесть при нагрузке	Стреляющая боль. Покалывания. Подергивания. Боль в суставе или в сухожилии
Связь по времени с началом приема статинов	Боли появляются в течение 4 недель от начала терапии (появление симптомов в первые 4-2 недель требует подтверждения возможной связи с приемом статинов для уточнения природы боли)	Появление симптоматики более чем через 3 месяца после начала приема
Проба отмены и возобновления приема статина	Симптоматика исчезает в течение месяца после отмены. Симптоматика появляется вновь в течение месяца после возобновления терапии	Отсутствие улучшения симптомов или их исчезновение после отмены. Позднее возвращение симптомов после повторного возврата к терапии статинами



алкоголь, потребление больших количеств сока грейпфрута, клюквы, азиатские корни пациента, тяжелые физические нагрузки, не имеющие объяснения судороги, дегидратация [7, 26, 67]. Имеет значение сопутствующая патология: гипотиреоз, сниженная функция печени и почек, сахарный диабет, инфекции, операции, недостаток витамина D. Следует избегать возможных межлекарственных взаимодействий, особенно при полипрагмазии (см. ниже), и учитывать генетически обусловленные факторы из семейного анамнеза.

Лабораторные маркеры НС

Основным лабораторным маркером повреждения мышц при терапии статинами служит повышение КФК крови, превышающее 3 ВГН, которое является классифицирующим признаком при клинической картине тяжелого мышечного поражения. В подавляющем большинстве случаев САМС не сопровождаются подъёмом КФК [1]. В качестве лабораторных маркеров НС, помимо КФК, могут использоваться тропонин I, определение жирных кислот, связанных со связывающим жирные кислоты протеином-3 (FABP3), миозин легких цепей 1 (MLC1), определение изоформ КФК; однако, кроме КФК, эти тесты используются пока практически исключительно в научных исследованиях [3, 63].

Лекарственные взаимодействия и САМС

Роль межлекарственных взаимодействий привлекает все большее внимание при анализе причин миотоксичности статинов [1, 5, 12, 28, 49]. Значительная часть подобных взаимодействий вызвана фармакогенетическими факторами, влияющими на функциональную активность ферментов, регулирующих метаболизм самого препарата или его метаболитов. В результате межлекарственных взаимодействий происходит ингибирование или, наоборот, индукция активности ферментов на уровне ферментов цитохромов печени, происходит изменение функционирования транспортных белков в печени и кишечнике, при этом изменяются фармакокинетические параметры применённых лекарственных препаратов. Такие изменения могут в несколько раз повысить подверженность больного к миотоксичности при лечении статинами [12]. Риск развития САМС увеличивается при более высоких дозах статинов, при назначении кортикостероидов, ингибиторов СYP3A (амиодарон, интраконазол, циклоспорин, кларитромицин, эритромицин), ингибиторов протеаз (индинавир, ритонавир); ингибиторов СYP2A29 (флуконазол), ингибиторов OATP1B1 (гемфиброзил, циклоспорин). Питавастатин, по-видимому, мало вступает в межлекарственные взаимодействия, но его комбинация с циклоспирином опасна из-за влияния на концентрацию препарата через белки-транспортёры [28]. Сведения о потенциально опасных

межлекарственных взаимодействиях в отношении индуцированной статинами миотоксичности и оптимальных комбинациях статинов с основными кардиологическими средствами можно найти в публикации Wiggins BS и соавторов [72].

Врачебная тактика при подозрении на статинассоциированную мышечную симптоматику

После первичного назначения статинов не стоит надолго (более чем на 3-6 недель) откладывать повторный амбулаторный визит пациента. Некоторая часть больных как раз за это время из-за появления миалгий может самостоятельно принять неправомерное решение о неконтролируемой отмене препарата, и в случае их исчезновения укрепиться в правильности своего решения, продолжить линию неприверженности лечению. При появлении у больного мышечной симптоматики на старте терапии следует оценить достигнутый в результате терапии уровень липидов, исключить не связанные с проводимым лечением возможные причины САМС, подтвердить или опровергнуть роль препарата в появлении симптомов, объяснить больному природу и правильное отношение к возникшим жалобам, необходимость поддержки терапии в сохраненном или преобразованном виде. Предотвратить необоснованную отмену ГЛТ на начальном этапе лечения в случае появления САМС при высоком сосудистом риске – важная задача при терапии дислипидемии и подозрении на НС. Отказ от гиполипидемической терапии особенно нежелателен вскоре после недавнего острого инфаркта миокарда или эндоваскулярного вмешательства. В подавляющем большинстве случаев появление миалгии не влечет за собой ургентности, если только нет подозрения на рабдомиолиз, однако нужно определиться с тяжестью возникшей проблемы. Легкие формы САМС могут спонтанно исчезать через некоторое время при сохранении проводимой терапии. Если же плохая переносимость остается, рекомендуется снижение дозы, замена на другой препарат статинов. Преимущество имеют препараты с более продолжительным периодом полувыведения (розувастатин, аторвастатин) [73], а у больных с патологией почек – с внепочечным выведением [73,74], а также эзетимиб [75]. Обоснованным выглядит режим интермиттирующего приема препарата с краткосрочными перерывами или прием 2 раза в неделю с титрованием дозы. Однако неизвестно, сказывается ли такой режим на прогрессировании атеросклероза и прогнозе больного. Комбинированная терапия с добавлением эзетимиба у больных с НС – реальный возможный шаг; однако следует учесть, что при переходе на терапию эзетимибом, как показывают данные исследования GAUSS-3, САМС могут продолжать беспокоить больного [76]. В период подбора больному новой схемы ГЛТ необходимо

также исключить в качестве вероятной причины возможность межлекарственных взаимодействий (фибраты, циклоспорин, противогрибковые, макролиды, ингибиторы HIV-протеазы, амиодарон, антагонисты кальция, ранолазин, дронедазон, колхицин) и оценить терапию возможной коморбидной патологии, недостаток витамина D, гипотиреоз [9]. В случае НС при рекомендации отказа от терапии статинами сниженный уровень липидов необходимо поддерживать другими видами ГЛТ, желательно с подтвержденным эффектом снижения атерогенных фракций липидов. Современные возможности такого замещения при лечении НС заключаются в использовании ингибиторов PCSK9 [77, 78]; также может быть рекомендована замена липофильного статина на гидрофильный; в зарубежной литературе больным с НС предлагается применение бемпедоевой кислоты [11, 79] и инклизирана [11, 80, 81].

Применение витамина D не предотвращает САМС, но может применяться при доказанном его дефиците [11], который, однако, встречается нечасто [11, 78]. Препараты моноклональных антител к пропротеинконвертазе субтилин/кексин 9 типа хорошо переносятся больными и высокоэффективны в понижении уровня ЛНП, способны повлиять

на течение и прогноз заболевания, эффективны при НС. Эти качества лекарств данного класса особенно важны при недостаточной эффективности статинов у больных с гетеро- и гомозиготной формами семейной гиперхолестеринемии, смешанной дислипидемии, имеющих НС [82]. Ингибиторы PCSK9 хорошо зарекомендовали себя при замене терапии статинами в случае обнаружения у больных значительного повышения уровня КФК [83].

Оптимальная стратегия лечения анти-ГМГКР-статин-ассоциированной миопатии (САИНМП) остается сложной задачей из-за ее склонности к циклическому течению [19]. Сообщается об успешном применении комбинации внутривенного введения иммуноглобулина и назначения иммуносупрессантов с последующим подключением кортикостероидов [84].

В целом сегодняшний потенциал несомненного позитивного влияния гиплипидемической терапии на прогноз жизни больных сердечно-сосудистыми заболеваниями намного превышает предполагаемые риски побочных эффектов лекарств и их последствий. В то же время достаточно высокая частота мягких НЯ отражает потребность в совершенствовании и разработке новых подходов при лечении дислипидемии.

Таблица 2. Характерные и маловероятные клинические признаки миопатии при терапии статинами [67]

Клиническая симптоматика	Количество баллов
Вовлеченная мышечная группа	
Симметричные сгибатели бедер/болезненность бедер	3
Симметричные боли в икрах	2
Симметричные боли в руке	2
Неспецифические, асимметричные, интермиттирующие боли	1
Время появления от начала приема препарата	
Появление симптомов в течение первого месяца	3
Время появления через 1-3 месяца	2
Появление симптомов позднее 3 месяцев	1
Влияние отмены препарата	
Улучшение симптоматики в течение менее 2 недель	2
Наступление улучшения через 2-4 недели	1
Отсутствие улучшения через месяц и более после отмены	0
Результат повторного назначения препарата	
Возобновление симптоматики на протяжении месяца	3
Повторное появление части симптомов через 1-3 месяца	1
Вероятностная оценка непереносимости статинов (число баллов)	
Вероятная	9-11
Возможная	7-8
Маловероятная	< 7



Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests

There is no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK et al. Eur Atherosclerosis Society Consensus Panel., Statin associated muscle symptoms on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;36(17):1012-1022. doi:10.1093/eurheartj/ehv043.
2. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin Intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2015;11(1):1-23. DOI:10.5114/aoms.2015.49807.
3. Toth PP, Patti A, Giglio RV, Nicolici D, Castellino G, Rizzo M, Banach M. Management of Statin Intolerance in 2018: Still More Questions Than Answer. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018;18(3):157-173. doi: 10.1007/s40256-017-0259-7.
4. Kajinami K, Tsukamoto K, Koba S, Inoue I, Yamakawa M, Suzuki S, et al. Statin Intolerance Clinical Working Group. Statin Intolerance Clinical Guide 2018. *J Atheroscler Thromb.* 2020;27:375-396. doi.org/10.5551/jat.50948.
5. Camerino JM, Tarantino N, Canfora I, De Bellis M, Musumeci O, Pierro S, Statin-Induced Myopathy: Translational Studies from Preclinical to Clinical Evidence. *Int J Mol Sci.* 2021;22:2070. doi.org/10.3390/ijms22042070.
6. Bubnova MG. Adverse effects of statin therapy: real evidence. *Cardiosomatica.* 2019;10(1):51-61. Russian. (Бубнова М.Г. Нежелательные эффекты терапии статинами: реальные доказательства. *Cardiosomatica.* 2019;10(1):51-61. doi 10.26442/22217185.2019.1.190264).
7. Newman C, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL 2nd, Goldstein LB, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events. A Scientific Statement From the American Heart Association, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39:e38-e81. doi: 10.1161/ATV.0000000000000073.
8. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016;388:2532-2561. doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31357-5.
9. Taylor BA, Thompson PD. Statin Associated Muscle Disease: Advances in Diagnosis and Management. *Neurotherapeutics.* 2018;15(4):1006-1017. doi.org/10.1007/s13311-018-0670-z.
10. Ganga H, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Amer Heart J.* 2014;168(1):6-15. doi.org/10.1016/j.ahj.2014.03.019.
11. Alonso R, Cuevas A, Cafferata A. Diagnosis and management of Statin Intolerance. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26:207-215. doi.org/10.5551/jat.RV17030.
12. Turner RM, Pirmohamed M. Statin related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components. *J Clin Med.* 2020;9(1):22. doi: 10.3390/jcm9010022.
13. Brunham LR, Baker S, Mammen A, Mancini GBJ, Rosenson RS. Role of genetics in the prediction of muscle-associated muscle symptoms and optimization of statin use and adherence. *Cardiovasc Res.* 2018;114:1073-1081. doi:10.1093/cvr 119.
14. Alfirevic A, Neely D, Armitage J, Chinoy H, Cooper RG, Laaksonen R, et al. Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity. *Clin Pharm Ther.* 2014;96:470-476. doi.org 10.1038/clpt.2014.121.
15. Selva-O'Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Pinal-Fernandes I, Traller-Araguas E, Milisenda JC, Martinez MA, et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(3):215-224. Doi:10.1080/1744666X.2018.1440206.
16. Nance JR, Mammen AL. Diagnostic Evaluation of Rhabdomyolysis. *Muscle Nerve.* 2015;51(6):793-810. doi: 10.1002/mus.24606.
17. Mc Grath ER, Doughty CT, Amato AA. Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment. *Neurotherapeutics.* 2018;15:976-994. doi.org/10.1016/s13311-018-00676-2.
18. Mammen A, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Casciola-Rosen LA. Autoantibodies against 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase (HMGCR) in Patients with Statin Associated Autoimmune Myopathy. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):713-721. doi:10.1002/art.30156.
19. Basharat P, Christopher-Stine L. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy: Update on Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(12):72-78. DOI 10.1007/s11926-015-0548-6.
20. Aimal M, Singh A, Kubba S, Hersman M, Acharya T. Statin Induced Triad of Autoimmune Myocarditis, Myositis, and Transaminitis. *Case Reports in Cardiology.* 2021. doi.org/10.1155/2021/6660362
21. Davis JW, Weller SC. Intensity of statin therapy and muscle symptoms: a network meta-analysis of 153 000 patients. *BMJ Open.* 2021;11:e043714. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043714.
22. Bruckert E, Hayem G, Dejager B, Yau C, Begaud B. Mild to Moderate Muscle Symptoms with High-Dosage Statin

- therapy in Hyperlipidemic Patients – The PRIMO Study. *Cardiovasc Drugs and Therapy*. 2005;19:403-414. Doi: 10.1007/s 10557-00505686-z.
23. Butbner C, Davis R, Leveille SG, Mitteleman MA, Mukamal KJ. Prevalence of Musculoskeletal Pain and Statin Use. *J Gen Intern Med*. 2008;23(8):1182-1186. DOI:10.1007/s11606-008-0636-7.
 24. MoЯhammer D, Lorenza G, Meznarica S, Schwarz J, Muche R, Morike K. Statin use and its association with musculoskeletal symptoms – a cross-sectional study in primary care settings. *Family Practice*. 2009;26:88-95. doi:10.1093/fampra/cmp006.
 25. Serban M-C, Colantonio LD, Mantbripragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M, et al. Statin intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *JACC*. 2017;69(11):1386-1395. doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.036.
 26. Casula M, Gazzotti M, Bonaiti F, Olmastroni E, Arca M, Averna M, Zambon A, Catapano AL; PROSISA Study Group. Reported muscle symptoms during statin treatment amongst Italian dyslipidemic patients in the real-life setting: the PROSISA Study. *J Int Med*. 2021;290:116-128. doi.org/10.1111/joim.13219.
 27. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Smith D, Ebrahim S. Statins for primary prevention of cardiovascular Disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;2013(1):CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.
 28. Ahmad Z. Statin Intolerance. *Am J Cardiol*. 2014;113:1765-1771. doi.org/10.1016/y.amjcard.2014.02.033.
 29. Nikolic D, Banach M, Chianetta R, Luzzi LM, Stoian AP, Diacori CC, et al. An overview of statin-induced myopathy and perspectives for future. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(5):601-615. doi: 10.1080/14740338.2020.1747431.
 30. Ochs-Balcom HM, Nguyen LM, Ma C, Isacson PJ, Luzum JA, Kitzmiller JP, et al. Clinical Features Related to Statin-Associated Muscle Symptoms. *Muscle Nerve*. 2019;59(5):537-543. Doi: 10.1002/mus.26397.
 31. Catapano AL. Statin-Induced Myotoxicity: Pharmacokinetic Differences among Statins and the Risk Rhabdomyolysis, with Particular Reference to Pitavastatin. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012;11:257-267. doi: 10.2174/157016112799305021.
 32. Zhang H, Plutzky J, Shubina M, Turchin A. Continued statin prescriptions after adverse reactions and patient outcomes. *Ann Intern Med*. 2017;167(8):221-227. doi.org/10.7326/M16-0838.
 33. Dyadyk AI, Kugler TE, Zborowski SR, Suliman YV. Statin-associated muscle symptoms: epidemiology, risk factors, mechanisms of development and treatment tactics. *Cardiology*. 2019;59(58):4-12. Russian. (Дядык А.И., Куглер Т.Е., Зборовский С.Р., Сулиман Ю.В. Статин-ассоциированные мышечные симптомы: эпидемиология, факторы риска, механизмы развития и лечебная тактика. Кардиология. 2019;59(58):4-12).
 34. Vrablic M, Catapano AL, Wiklund O. Understanding the Patient Perception of Statin Experience: A Qualitative Study. *Adv Ther*. 2019;36:2723-2743. doi.org/10.1007/s12325-019-01073-7.
 35. Rosensom RS, Miller K, Bayliss M, Sanchez RJ, Baccara-Dinet MT, Chibedi-De-Rocche D, 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;31(4):179-186. DOI: 10.1007/s10557-017-6723-4.
 36. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity. Mechanistic Insights and Clinical Implication. *Circ Res*. 2019;124:328-350. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312782.
 37. Soran H, France M, Adam S, Iqbal Z, Ho JH. Quantitative evaluation of statin effectiveness versus intolerance and strategies for management of intolerance. *Atherosclerosis*. 2020;306:33-40. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.023.
 38. Preiss D, Kondoapally SR, Welsh P, Murphy S, Ho YE, Waters D, et al. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy. A Meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-2564. doi: 10.1001/jama.2011.860.
 39. Kobalava ZD, Lazarev PV, Villevalde SV. Diabetes mellitus associated with statin therapy: status of the problem 2018. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(9):89-99. Russian. (Кобалава ЖД, Лазарев ПВ, Виллевадьде СВ. Сахарный диабет, ассоциированный с терапией статинами: статус проблемы 2018. Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):89-99. doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-89-99).
 40. Azemawab V, Movaned MP, Centuori P, Renaflor R, Riel PL, Situ S, et al. State of the Art Comprehensive Review of Individual Statins, Their Differences, Pharmacology, and Clinical Implications. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33:625-639. doi.org/10.1007/s10557-019-06904-x
 41. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. *N Engl J Med*. 2006;335(6):549-559.
 42. Cholesterol Treatment Trialist Collaboration Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomized controlled trials. *Lancet*. 2019;393(10170):407-415. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
 43. Don-Doncow N, Vanberle L, Matthes F, Petersen SK, Matushkova H, Rattik S, et al. Simvastatin therapy attenuates memory deficit that associated with brain monocyte infiltration in chronic hypercholesterolemia. *NPJ Aging Mech Dis*. 2021;7(1):19. doi: 10.1038/s41514-021-00071-w.
 44. Molero Y, Cipriani A, Larsson H, Lichtenstein P, D'Onofrio B, Fazel S. Associations with statin use, depression, anxiety, and seizures: a Swedish total-population cohort study. *Lancet Psy*. 2020;7:982-990. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30311-4.
 45. Rojas-Fernandes CH, Cameron J-C. Is Statin-Associated Cognitive Impairment Clinically relevant? A Narrative Review and Clinical Recommendations. *Ann Pharmacother*. 2012;46(4):549-557. DOI: 10.1345/aph.1Q620.
 46. Vahedian-Azimi A, Shojaie S, Banach M, Heidari F, Cicero AFG, Khoshfetrat M. Statin therapy in chronic viral hepatitis: a systematic review and meta-analysis of nine studies with 195,602 participants. *Ann Med*. 2021;53(1):1228-1243. doi: 10.1080/07853890.2021.1956686.



47. Khelkovskaya-Sergeeva AN, Anan'eva LP, Kazakov DA, Nasonov EL. The use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of inflammatory myopathies. *Modern Rheumatology*. 2019;13(1):95-100. Russian. (Хелковская-Сергеева А.Н., Ананьева Л.П., Казаков Д.А., Насонов Е.Л. Применение магнитно-резонансной томографии в диагностике воспалительных миопатий. *Современная ревматология*. 2019;13(1):95-100. Doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-95-100).
48. Feigenbaum M, de Silveira FR, Van der Sand CR, Van der Sand LC, Ferreira ME, Pires RC, Hutz MN. The role of common variants of ABCB1, CYP3A4 and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clin Pharm Ther*. 2005;78:551-558. doi: 10.1016/j.cpt.2005.08.003.
49. Hirota T, Leiri I. Drug-drug interactions that interfere with statin metabolism. *Exp Opin Drug MetabToxicol*. 2015;11(9):1435-1447. doi.org/10.1517/17425255.2015.1056149.
50. Arrigoni E, Del Re, Fidilio L, Fogli S, Danesi R, Di Paolo A. Pharmacogenetic Foundations of Therapeutic Efficacy and Adverse Events of Statins. *Int J Mol Sci*. 2017;18:104-1029. doi:10.3390/ijms18010104.
51. Shuev GN, Sychev DA, Grachev AV. SLC01B1 gene polymorphism associated with the development of statin-induced myopathy, vitamin D level in Russian patients with hyperlipidemia, *Creative Cardiology*. 2015;4:40-45. Russian. (Шуев Г.Н., Сычев Д.А., Грачев А.В. Полиморфизм гена SLC01B1, ассоциированный с развитием статин-индуцированной миопатии, уровень витамина D у российских пациентов с гиперлипидемиями. *Креативная кардиология*. 2015;4:40-45. doi: 10.15275/kreatkard.2015.04.05).
52. Sirotkina AM, Khokhlov AL, Voronina EF, Mogutov MS, Dryazhenkova IV, Tsareva IN, Prevalence of the polymorphic marker of the SLC01B1 gene in patients with dyslipidemia and systemic atherosclerosis. *Science and modernity*. 2013;22. Russian. (Сироткина А.М., Хохлов А.Л., Воронина Е.Ф., Могутов М.С., Дряженкова И.В., Царева И.Н. Распространенность полиморфного маркера гена SLC01B1 у пациентов с дислипидемией и системным атеросклерозом. *Наука и современность*. 2013;22).
53. Leonova MV, Gaisenk OV, Leonov AS. Pharmacogenetics of statins: the role of polymorphisms of metabolizing enzymes and transporters. *Consilium Medicum*. 2018;20(10):20-28. Russian. (Леонова М.В., Гайсенков О.В., Леонов А.С. Фармакогенетика статинов: роль полиморфизмов метаболизирующих ферментов и транспортеров. *Consilium Medicum*. 2018;20(10):20-28. doi:10.26442/2075-1753_2018.10/20-28).
54. Yee J, Kim H, Heo Y, Yoon H-Y, Song H-Y, Gwak H-S., Association between CYP3A5 Polymorphism and Statin-Induced Adverse Events: A Systemic Review and Mets-Analysis. *J Pers Med*. 2021;11:677. doi.org/10.3390/jpm11070677.
55. Bozina N, Ganosi L, Semicevic L, Gosdanovic K, Domjanovich IK, Prlic MF, et al. Drug- drug-gene interactions as mediators of adverse reactions to diclofenac and statins: a case report and literature review. *Arb Hig Rada Toxicol*. 2021;72:114-128. doi: 10.2478/aibt-2021-72-3549.
56. Rumyantsev NA, Kukes VG, Kazakov RE, Rumyantsev AA, Sychev DA. The use of pharmacogenetic testing to prevent adverse drug reactions in statin therapy. *Ter Arkhiv*. 2017;89(1):82-87. Russian. (Румянцев Н.А., Кукес В.Г., Казаков Р.Е., Румянцев А.А., Сычев Д.А. Использование фармакогенетического тестирования для предотвращения нежелательных лекарственных реакций при терапии статинами. *ТерАрхив*. 2017;89(1):82-87. doi: 10.17116/terarkh201789182-867).
57. Vassy J, Chun S, Advani S, Ludin SA, Smith JG, Alligood EC. Impact of SLC01B1 pharmacogenetic testing on patient and health outcomes: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(2): 360-373. Doi: 10.1002/cpt.1223.
58. Turongkaravee S, Juttikoon J, Lukkunaprasit T, Sangroongruangsri S, Chaikledkaew U, Thakkestian A. A systematic review and meta-analysis of SLC01B1 gene and statin-induced myopathy. *Pharmacogenomic J*. 2021;21:296-307. doi.org/10.1038/s41397-021-00208-w.
59. Xiang Q, Chen S-Q, Ma L-Y, Hu K, Zhang Z, Mu G-Y, et al. Association between SLC01B1 T521C polymorphism and risk of statin -induced myopathy: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2018;18:721-729. Doi.org/10.1038/s41397-018-0054-0.
60. Lotteau S, Ivarsson N, Yang Z, Restagno D, Colyer J, Hopkins Ph, et al. A Mechanism for Statin-Induced Susceptibility to Myopathy, *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(4):509-523. Doi.org/10.1016/j.jacbs. 2019.02.012.
61. Thompson PD, Taylor B. A Novel Mechanism to Explain Statin-Associated Skeletal Muscle Symptoms. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(4):524-526. Doi.org/10.1016/j.jacbs.2019.07.001.
62. Elam MB, Majumdar G, Mozhui K, Gerling IC, Vera SR, Fish-Trotter H, et al. Patients experiencing statin-induced myalgia exhibit a unique program of skeletal statin re-challenge. *PLoS ONE*. 2017;12(8):e0181308. Doi.org/10.1371/journal.pone.0181308.
63. Hai J-J, Wong Y-K, Wong C-K, Un P-K, Chan P-H, Siu C-W, et al. Prognostic implication of statin intolerance in stable coronary artery disease patients with different levels of high-sensitive troponin. *BMC Cardiovasc Dis*. 2019;19:168. doi.org/10.1186/s12872-01-1152-x.
64. Gupta A, Thompson PD, Whitehouse A, Collier T, Dablof B, Poulter N, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomized double-blind placebo-controlled trial and its non-randomized non blinded extension phase. *Lancet*. 2017;389(10088): 2473-2481. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31075-9.
65. Penson P, Manchini G, Toth P, Martin SS, Watts GF, Sabekkar A, et al. Introducing the 'Drucebo' effect in statin therapy: a systematic review of studies comparing reported rates of statin-associated muscle symptoms, under blinded and open-label conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(6):1023-1033. doi: 10.1002/jcsm.12344.
66. Howard JP, Wood FA, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, et al. Side effect Pattern in a Crossover Trial of Statin, Placebo, and No Treatment. *JACC*. 2021;78(12):1210-1222. doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.022.
67. Stuls T, Ceska R, Gotto AM Jr. Statin Intolerance: the Clinicians Perspective. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17:69. Doi: 10.1007/s11883-015-0552-3.

68. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, et al. The Effect of Statins on Skeletal Muscle Function. *Circulation*. 2013;127(1):96-103. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101.
69. Noyes AM, Thompson PD. The effects of statins on exercise and physical activity. *J Clin Lipidol*. 2017;11:1134-1144. doi:10.1016/j.jacl.2017.07.003.
70. Danielak D, Kara niewicz- ada M, G ywka F. Assesment of the Risk of Rhabdomyolysis and Myopathy During Concomitant Treatment with Ticagrelor and Statins. *Drugs*. 2018;78:1105-1112. doi.org/10.1007/s40265-018-0947-x.
71. Mrotzek S, Rassaf T, Totzeck M. Ticagrelor Leads to Statin-Induced Rhabdomyolysis: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2017;18:1238-1241. DOI: 10.12659/AJCR/905974.
72. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, Sheed K, Kostis JB, et al. Recommendations fo5 Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association., *Circulation*. 2016;134(21):e486-e494. doi.org/10.1161/CIR0000000000000456.
73. Rujsinger JF, Backes JM, Gibson CA, Moriarty PM. Once-a-week or simvastatin (2,5 to 20 mg) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol*. 2009;103:393-394. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.09.095.
74. Drapkina OM, Korneeva ON. Statins in chronic kidney disease. Is there a drug of choice? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(6):78-82. Russian. (Дранкина О.М., Корнеева О.Н. Статины при хронической болезни почек. Существует ли препарат выбора? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(6):78-82. doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-78-82).
75. Sawami K, Tanaka A, Nakamura T, Sato E, Ueda Y, Node K. Multiple potency of ezetimibe in a patient with macroproteinuric chronic kidney disease and statin-intolerant dyslipidemia. *J Cardiol Cases*. 2018;17:204-207. doi.org/10.1016/j.jccase.2018.02.003.
76. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lebman SJ, Sattar N; GAUSS-3 Investigators. *JAMA*. 2016;315(15):1580-1590. doi: 10.1001/jama.2016.3608.
77. Nicholls SJ, Lincoff AM, Bays HE, Cho L, Grobbee DE, Kastelein JJ, et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J*. 2021;235:104-112. doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.060.
78. Mesi O, Lin C, Ahmed H, Cho LS. Statin intolerance and new lipid lowering treatments. *Cleveland Clin J Med*. 2021;88(7):381-387. doi:10.3949/ccjm.88a20165.
79. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LAT, Sterling RL, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011662. DOI:10.1161/AHA.118.011662.
80. Wright RS, Kallend D, Raal FJ, Stoekenbroek R, Koenig W, Leiter LA, et al. Pooled safety and efficacy of inclisiran in patients with statin intolerance (ORION-10 and ORION-11). *Eur Heart J*. 2020;41(Suppl 2):3009. doi.org/10.1093/ehjci/ehaa 9463009.
81. Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, MacDougall DE, McBride SJ, Margulies JR, Newton RS. Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2015;9:295-304. doi: 10.1016/j.jacl.2015.03.003.
82. Rosei EA, Salvetti M. Management of Hypercholesterolemia, Appropriateness of Therapeutic Approaches and New Drugs in patients with High Cardiovascular Risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23:217-230. DOI: 10.1007/s40292-016-0155-2.
83. Volis I, Saliba W, Zafrir B. A safety and clinical efficacy analysis of PCSK9 monoclonal antibodies in patients with markedly elevated creatine phosphokinase levels. *Am J Blood Res*. 2021;11(4): 399-404.
84. Meyer A, Troyanov Y, Drouin J, Oligny-Longre G, Hoa S, Hervier B, et al. Statin-induced anti-HMGCR myopathy: successful therapeutic strategies for corticosteroid-free remission in 55 patients. *Arth Res Ther*. 2020;22:5. Doi.org/10.1186/s13075-019-2093-6.