

# Статин-ассоциированные мышечные поражения: возможные риски и потенциал фармакогенетического подхода к их предупреждению

DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.01.0003

© А.А. Некрасов<sup>1</sup>, Л.А. Луговая<sup>1</sup>, Т.А. Некрасова<sup>1</sup>, Е.С. Тимощенко<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Городской кардиологический диспансер ГБУЗ НО ГКБ №5, Нижний Новгород

## Абстракт

Статины относятся к наиболее эффективным гиполипидемическим препаратам, но их прием может быть связан с побочными эффектами, включая статин-ассоциированные мышечные поражения (САМП). Новые экспериментальные данные вскрыли дополнительные и, вероятно, еще недооцененные последствия САМП в виде возможности повреждения не только скелетных мышц, но и миокарда. Такие пациенты должны стать предметом пристального внимания кардиологов, в том числе для оценки их прогноза и своевременной модификации терапии. Генотипирование может иметь высокий потенциал для выявления группы больных с большой вероятностью различных миопатических нарушений. В представленном аналитическом обзоре: 1) проводится оценка эпидемиологии, клинических и биохимических маркеров САМП, 2) представлен поиск литературных источников, подтверждающих возможность кардиальных повреждений в условиях САМП, 3) проанализирован потенциал фармакогенетики для выявления лиц с предрасположенностью к таким мышечным нарушениям.

**Ключевые слова:** статины, статин-ассоциированные мышечные поражения, повреждение миокарда, фармакогенетика.

*Для цитирования:* Некрасов Алексей Анатольевич – ORCID 0000–0003–3325–4405; Луговая Лия Александровна – ORCID 0000–0001–9920–3139; Некрасова Татьяна Анатольевна – ORCID 0000–0002–3184–8931; Тимощенко Елена Сергеевна – ORCID 0000–0003–2132–6467. Статин-ассоциированные мышечные поражения: возможные риски и потенциал фармакогенетического подхода к их предупреждению. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2023;3(52):18–27. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0003

## Statin-associated muscle lesions: possible risks and potential of pharmacogenetic approach for their prevention

A.A. Nekrasov<sup>1</sup>, L.A. Lugovaya<sup>1</sup>, T.A. Nekrasova<sup>1</sup>, E.S. Timoshchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> FSBEI HE PRMU MOH Russia, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup> City Cardiology Dispensary of City Clinical Hospital № 5, Nizhny Novgorod, Russia

## Abstract

Statins are related to the most effective lipid-lowering drugs but the use of them can be associated with side effects including statin-associated muscle symptoms (SAMS). New experimental data have revealed additional and probably underestimated consequences of SAMS including the possibility of damage not only to skeletal muscles but also to the myocardium. These patients need a close attention of cardiologists for the assessment of their prognosis and therapy modification. Genotyping can have a high potential to identify a group of patients with a high probability of different myopathic disorders. This review presents 1) the assessment of the epidemiological scale, clinical and biochemical markers of SAMP, 2) literature sources confirming the possibility of cardiac damage in conditions of SAMS, 3) analysis of the potential of pharmacogenetics to identify individuals with a predisposition to muscle disorders.

**Keywords:** statins, statin-associated muscle symptoms, myocardial injury, pharmacogenetics.

*For citation: Alexey Nekrasov – ORCID 0000–0003–3325–4405; Lugovaya Liya Alexandrovna – ORCID 0000–0001–9920–3139; Nekrasova Tatyana Anatolyevna – ORCID 0000–0002–3184–8931; Timoshchenko Elena Sergeevna – ORCID 0000–0003–2132–6467. Statin-associated muscle lesions: possible risks and potential of pharmacogenetic approach for their prevention. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2023;3(52):10–27. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2023.03.0002.*

Received/Поступила: 09.09.2022

Review received/Рецензия получена: 10.01.2023

Accepted/Принята в печать: 30.01.2023

## Введение

Статины относятся к эффективным и часто назначаемым гиполипидемическим препаратам, широкое применение которых имеет ключевое значение для снижения смертности пациентов с атеросклеротическими заболеваниями [1, 2]. Однако терапия статинами может быть связана с различными побочными эффектами, в том числе, с миалгией, миопатией, рабдомиолизом, сахарным диабетом, гепатотоксическими реакциями [3–6]. Хотя клинически значимые нежелательные явления (НЯ) при приеме статинов возникают редко, они могут ассоциироваться с серьезными негативными последствиями и вести к прекращению терапии пациентами без консультации с врачом, что повышает риск сердечно-сосудистых событий [7].

Статин-ассоциированное мышечное поражение (САМП), включая миалгию, болезненность мышц, судороги и потерю мышечной силы, на сегодняшний день является наиболее частым побочным эффектом данной группы препаратов [1, 8, 9] и стало предметом многих международных клинических исследований [4, 9–11].

В настоящее время также появились новые экспериментальные данные, которые вскрыли дополнительные и, вероятно, еще недооцененные с клинической точки зрения последствия САМП, в виде возможного повреждения не только скелетных мышц, но и, при определенных условиях, миокарда [12]. Это не исключает, что и в клинической практике могут выявляться пациенты, получающие статины и имеющие НЯ в виде САМП с субклиническим повреждением сердечной мышцы. Очевидно, что эта категория больных должна стать предметом пристального внимания кардиологов, в том числе с точки зрения их прогностических рисков и своевременной модификации терапии, включая оценку целесообразности статинотерапии и более раннее назначение ингибиторов PCSK9 (иPCSK9). Задача своевременного выявления таких больных в числе прочего требует использования надежных лабораторных маркеров САМП. Учитывая неспецифичность общепринятых биохимических маркеров данного НЯ [3, 11, 13], следует обратить внимание на потенциал применения генотипирования для

выявления «группы риска» среди получающих статины пациентов. О перспективности применения фармакогенетических методов для решения подобных задач говорят результаты многих исследований [1, 8, 14, 15].

В свою очередь генотипически подтвержденный высокий риск САМП (в том числе, САМП с субклиническим повреждением миокарда) может стать важным критерием при разработке персонализированных подходов к лечению больных с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

## 1. Эпидемиология, клинические проявления и маркеры статин-ассоциированных мышечных поражений

### 1.1. Эпидемиология САМП

Статин-ассоциированное мышечное поражение, включая миалгию, болезненность мышц, судороги и потерю мышечной силы, является наиболее частым побочным эффектом и одной из основных причин прекращения терапии статинами. Распространенность САМП, по разным данным, варьирует от 7 до 26% [1, 8, 9]. Например, французское исследование PRIMO показало, что 10,5% пациентов, получавших статины, сообщали о мышечных симптомах, распространенность которых зависела от конкретного препарата (у флувастатина был самый низкий уровень САМП, а у симвастатина – самый высокий) [10]. Американское исследование USAGE показало, что те или иные мышечные симптомы встречаются у 60% больных, получающих статинотерапию, и у 25% пациентов, принимавших статины в прошлом [11]. По данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования STOMP, миалгия возникала у 9,4% пациентов, получавших аторвастатин, но также отмечалась и у 4,6% лиц, получавших плацебо [13].

В то же время результаты некоторых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований говорят о том, что серьезные осложнения при приеме статинов возникают редко, включая миопатии (1 случай на 10000 человеко-лет) и рабдомиолиз (2–3 на 100000 человеко-лет) [16]. В 2022 году

был опубликован метаанализ 19 крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований со статинами, в котором показана высокая частота мышечных симптомов в группе плацебо – 26,6%, против 27,1% в группе принимающих статины [17]. Данные результаты позволили авторам утверждать, что большинство (>90%) всех сообщений о мышечных симптомах у участников, которым назначались статины, не были с ними связаны.

Суммируя эпидемиологические данные, можно заключить, что тяжелые САМП являются очень редким нежелательным эффектом статинотерапии. При этом их легкие и субклинические формы могут встречаться заметно чаще. Если же учесть, насколько велико количество больных с ССЗ, которые нуждаются в статинотерапии и получают ее, можно сделать вывод об актуальности проблемы САМП для практикующего кардиолога.

При этом не вызывает сомнений, что риски мышечных симптомов на фоне статинов незначительны по сравнению с потенциальной пользой для снижения частоты сердечно-сосудистых событий.

## 1.2. Типичные клинические проявления, лабораторные и ультраструктурные клеточные маркеры САМП

Проявления САМП могут быть условно разделены на четыре отдельных вида: (1) миалгия, (2) миопатия, (3) миозит и (4) мионекроз (включая рабдомиолиз) [13, 18, 19]. Миалгия определяется как мышечная боль или другие симптомы (тяжесть, болезненность, ригидность или судороги в мышцах) при нормальном уровне креатинкиназы (КК) [18]. Локализация миалгий может быть различной, хотя в исследовании STOMP [13] больные, сообщавшие о миалгии при приеме статинов, указывали преимущественно на симптомы со стороны ног (боли в сгибателях бедра, четырехглавой мышце, подколенном сухожилии и/или икроножных мышцах; судороги четырехглавой или икроножной мышцы; и/или в области подколенного сухожилия, и/или утомляемость икроножных мышц).

Миопатия с мышечной слабостью (не связанной с болью) может возникать при нормальном или повышенном уровне КК. Факторы, предрасполагающие к миопатии, включают возраст >75 лет, женский пол, почечную и печеночную дисфункцию, гипотиреоз, злоупотребление алкоголем, чрезмерные физические нагрузки, генетическую предрасположенность, периоперационный период и одновременный прием препаратов, ингибирующих метаболизм статинов (дилтиазем, верапамил, амиодарон, фибраты, циклоспорин, клопидогрель и др.) [9, 20].

Миозит с воспалением мышц связан с другими симптомами (например, болью при пальпации), повышением уровня КК и инфильтрацией лейкоцитов в мышечную ткань.

Мионекроз всегда ассоциируется со значительным повреждением мышц и повышением уровня

КК в сыворотке. Наиболее серьезной, хотя и редкой формой мионекроза является рабдомиолиз (1,6 на 100 000 пациенто-лет) с миоглобинурией и острой почечной недостаточностью [4, 21].

Среди биохимических маркеров САМП в клинической практике часто используют уровень КК в сыворотке крови, хотя данный маркер недостаточно специфичен. Связанное со статинами повышение аминотрансфераз является редким, легким, дозозависимым НЯ и обычно носит временный характер (аминотрансферазы возвращаются к исходному уровню через 2–4 недели). Существуют и другие ранние маркеры непереносимости статинов [3]. В качестве одного из них, по крайней мере в экспериментах *in vitro*, рассматривают лактатдегидрогеназу, но эффективность ее клинического применения в случаях статин-индуцированной миопатии не подтверждена.

Более чувствительные маркеры САМП используются при проведении научных исследований; их широкое применение в клинической практике ограничивается высокой стоимостью тестирования и иногда сложностью интерпретации результатов. Например, оценивалась диагностическая эффективность таких маркеров, как тропонин I скелетных мышц (sTnI), легкая цепь 3 миозина (MYL3 [S3]), изоформа М КК (СКМ), причем все изучаемые маркеры превзошли КК в плане диагностики вызванного лекарством нового повреждения скелетных мышц (то есть дегенерации и/или некроза миоцитов) [22].

Еще одним методом объективизации статин-овых миопатий является биопсия скелетных мышц (данный метод редко используется в клинической практике, но имеет значение для проведения научных исследований, а также для понимания патогенетических основ формирования САМП). Биопсия скелетных мышц у пациентов со статин-овой миопатией показывает дефекты митохондриальной структуры и функции, в том числе нарушение окислительного фосфорилирования в митохондриях, что является основной причиной САМП [23, 24].

Литературные данные убеждают в существовании широкого спектра разнообразных по характеру и по тяжести повреждений мышц на фоне терапии статинами, которые подтверждаются субъективными и объективными (в том числе лабораторными и гистохимическими) данными.

Если же факт повреждения скелетных мышц у части больных, получающих статины, является подтвержденным, то закономерно возникает вопрос о возможной дисфункции других мышечных структур (прежде всего миокардиальных).

## 2. Возможно ли развитие миокардиальных повреждений в условиях САМП?

В литературе удалось найти немногочисленные источники экспериментального и клинического профиля, которые не исключали возможность

повреждения кардиомиоцитов под воздействием статинов на фоне определенных экспериментальных условий или в редких клинических ситуациях.

В американском экспериментальном исследовании Serban MC et al. (2017) впервые было изучено влияние длительного семимесячного применения статинов на состояние миокарда мышей [12]. Предполагалось, что характерные для статиновой скелетной миопатии митохондриальные изменения могут происходить и в кардиомиоцитах, приводя к повреждению сердца на ультраструктурном уровне. Выраженность этих нарушений может зависеть от липофильности изучаемого статина, в связи с чем авторы изучили эффекты двух препаратов данного класса: аторвастатина (липофильный) и правастатина (гидрофильный). Как показало исследование, длительное пероральное введение аторвастатина самцам мышей индуцировало 1) повышение уровня креатинкиназы сыворотки крови; 2) набухание, смещение, изменчивость размеров и фрагментацию сердечных митохондрий (по данным трансмиссионной электронной микроскопии); 3) репрессию генов, связанных с целостностью митохондрий и эндоплазматическим ретикуломом. Авторы позиционируют это открытие как имеющее важные клинические последствия (с учетом продолжительности жизни, 7-месячное введение статинов мышам эквивалентно 20-летней статинотерапии у человека). Параллельно было исследовано влияние аторвастатина и правастатина на выживаемость мышей, предрасположенных к ранней внезапной смерти или идиопатической дилатационной кардиомиопатии из-за специфической инактивации гена *Vcl* (*cVclKO*) в сердечных миоцитах [12]. Ожидалось, что лечение статинами улучшит выживаемость мышей *cVclKO*, но анализ выживаемости по Каплану-Мейеру за весь период исследования не показал значительных различий между подгруппами аторвастатина, правастатина и контроля. В то же время смертность экспериментальных животных на более коротком интервале (6 недель наблюдения) оказалась выше в подгруппе получавших аторвастатин.

Еще одним экспериментальным фактом, не исключающим возможного повреждения кардиомиоцитов в рамках САМП, является способность определенных статинов нарушать функционирование эндоплазматического ретикула при взаимодействии с культурой кардиомиоцитов и других клеток сердечного происхождения [12, 25]. В свою очередь стресс эндоплазматического ретикула ассоциируется с нарушением синтеза и качества мембранных белков, а также с апоптозом [25].

В 2022 году было опубликовано экспериментальное исследование Zhang Q et al. [26], в котором изучалось воздействие аторвастатина, ловастатина, розувастатина и правастатина на процессы ферроптоза, запрограммированной железозависимой гибели клеток, которые считаются важным механизмом статин-индуцированной миопатии.

Исследование показало, что только аторвастатин может привести к ферроптозу в кардиомиоцитах человека (HCM), с увеличением содержания внутриклеточных ионов железа, активных форм кислорода и перекисного окисления липидов. Эти изменения вели к митохондриальной дисфункции, сопровождались нарастанием биомаркеров повреждения миокарда, но могли быть подавлены введением ингибиторов ферроптоза.

В исследовании Finkler J MG et al. [27] оценивалось воздействие розувастатина на мышей *Mdx* с мышечной патологией и на нормальных мышей *C57BL/10*; целью работы была проверка гипотезы о плейотропном действии статинов на мышечную ткань при наличии исходных дистрофических нарушений. Все мыши получали розувастатин из расчета 10 мг/кг в течение 30 дней, начиная с 15-дневного возраста. По заключению авторов, розувастатин не предотвращал мышечных нарушений у мышей *Mdx* и был связан с воспалением в нормальных сердечных и скелетных мышцах.

В целом экспериментальные данные подтверждают теоретическую возможность повреждений миокарда на фоне САМП. При этом необходимо помнить, что результаты таких работ нельзя напрямую переносить на человека, в том числе из-за различий в частоте сердечных сокращений и в дозах статинов, которые в эксперименте не эквивалентны разрешенным к приему у человека.

Возникает вопрос, имеются ли какие-либо клинические подтверждения аналогичных рисков у больных с ССЗ, длительно получающих статины? Внести ясность в этот вопрос могут исследования, в которых были бы оценены уровни кардиоспецифических ферментов при САМП, а также их динамика на различных этапах статинотерапии. Однако анализ литературных данных показал, что изменения кардиоспецифических маркеров у больных с ССЗ и САМП в абсолютном большинстве случаев изучались в связи с острыми сердечно-сосудистыми событиями или кардиохирургическим вмешательством (что не дает возможности интерпретировать их уровни в контексте САМП) [28].

Тем не менее удалось найти единичные публикации в виде описаний клинических случаев и исследований, не исключающие повреждения миокарда в рамках САМП у некоторых пациентов с ССЗ.

Некоторые из этих публикаций описывают случаи некротизирующей аутоиммунной миопатии (НАМ) – редкого заболевания, которое впервые было изучено у больных на статинотерапии. Именно этот фенотип пациентов в настоящее время считается основным и преобладающим при данной патологии, хотя уже описаны и другие клинические ситуации, способные спровоцировать НАМ [29].

Liu L et al. [30] описали редкий случай аутоиммунной некротизирующей миопатии с антителами к 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазе (анти-HMGCR Ab) и с кардиальными

проявлениями в виде повышенных сердечных тропонинов, низкой фракции выброса и обширных регионарных нарушений движения стенки левого желудочка. Заболевание возникло на фоне статинотерапии у больной 68 лет с анамнезом эпилепсии, гипотиреоза, гиперлипидемии, неоднократных падений. В динамике после отмены статинов и успешного лечения НАМ клинические и эхокардиографические признаки кардиомиопатии были купированы.

Ghannam M et al. [31] описали 72-летнюю женщину, госпитализированную из-за одышки и ортопноэ, которая имела жалобы на прогрессирующую слабость проксимальных мышц в течение 3 месяцев, анамнез резидуальной левосторонней гемиплегии из-за детского полиомиелита, а также гиперлипидемию на фоне приема симвастатина. У нее обнаружили острую систолическую сердечную недостаточность, положительные анти-HMGCR Ab, некротизирующую миопатию по биопсии. Альтернативного объяснения сердечной недостаточности найдено не было. Несмотря на иммунотерапию и другое лечение, пациентка умерла от полиорганной недостаточности. Авторы публикации полагают, что сердечная недостаточность при НАМ может быть не столь редкой, как считалось ранее, и указывают на целесообразность раннего обследования сердца при подозрении на данный диагноз.

В 2019 году Trentini A et al. провели небольшое пилотное исследование (14 пациентов – в основной и 37 – в контрольной группе), имевшее главной целью сравнительную оценку диагностической эффективности «быстрой» и «медленной» изоформ скелетного тропонина I в качестве маркеров САМП [32], а также оценили сердечные маркеры, включая сердечный тропонин I (сTnI). На фоне применения статинов выявлялось существенное повышение сTnI ( $p = 0,032$ ), которое, однако, утратило достоверный характер после поправки на коварианты (возраст, пол, ИМТ). Таким образом, авторы не получили убедительных доказательств кардиотоксичности статинов, которая, как ни парадоксально, характерна для многих других препаратов в кардиологической практике [33].

Вызывает интерес ретроспективное исследование Triplett J et al. [34], в которое вошли пациенты с некротизирующей аутоиммунной миопатией, обследованные в клинике Mayo с 1 января 2004 г. по 20 сентября 2018 г. (всего 109 пациентов). Эхокардиография показала отклонения от нормы (в основном нарушения диастолической и систолической функции миокарда) у 34 из 72 пациентов, включая 19 из 45 без факторов сердечно-сосудистого риска. Авторы пришли к заключению, что у большинства пациентов с некротизирующей аутоиммунной миопатией наблюдалась дисфункция сердечной и дыхательной мускулатуры; при этом иммунотерапия могла улучшить эхокардиографические показатели. По мнению исследователей, оценка сердечного и респираторного статуса

должна быть неотъемлемой частью обследования пациентов с данной формой миопатии.

Можно заключить, что экспериментальные и клинические данные в пользу возможности повреждения миокарда в рамках САМП имеются в доступной литературе, но являются немногочисленными и в основном базируются на небольшом числе наблюдений. Данная проблема требует дальнейшего более глубокого изучения.

### 3. Возможности фармакогенетического подхода в ранней диагностике САМП

Представляется актуальным вопрос о раннем выявлении лиц с риском разнообразных статин-индуцированных мышечных повреждений в целях контроля и модификации лечения при необходимости. При этом наиболее чувствительным и ранним методом выявления пациентов с риском САМП является генотипирование.

По мнению экспертов [35, 36], генотипически подтвержденный риск различных осложнений фармакотерапии является важнейшим фактором персонализации лечения больных с ССЗ (включая лиц, находящихся на статинотерапии) [37, 38]. Особенно актуальны вопросы, связанные с вариабельностью фармакогенетических характеристик в популяции, с совершенствованием методик генотипирования и более широким внедрением их в практику [39, 40]. Нельзя исключить, что развитие САМП с кардиальными нарушениями может ассоциироваться с теми же генами, которые отвечают и за статин-индуцированное повреждение скелетной мускулатуры.

В таблице 1 представлен перечень рассмотренных ниже литературных источников, посвященных изучению и анализу значимости полиморфизма различных генов с точки зрения риска САМП.

#### 3.1. Роль гена *SLCO1B1* в развитии САМП. Клинические ассоциации и особенности ведения больных с различными генотипами по *SLCO1B1*

В настоящее время выявлено несколько генов, отвечающих за развитие САМП, наиболее изученным из которых считается *SLCO1B1* rs4149056. Известно, что статины являются субстратами полипептидов-переносчиков органических анионов 1B1 (OATP1B1), кодируемых данным геном.

Ген *SLCO1B1*, находясь в коротком плече 12 хромосомы, кодирует органический анион-транспортный полипептид OATP1B1, который экспрессируется на мембране гепатоцитов и регулирует захват статинов печенью. В положении 521 цепи гена *SLCO1B1* возможна замена тимина (Т) на цитозин (С), обуславливающая носительство гетерозиготного аллельного варианта ТС или гомозиготного – СС. Это изменение влечет за собой замещение аланина валином в 174 положении аминокислотной последовательности белка OATP1B1 (Val174Ala), приводя

**Таблица 1.** Гены, полиморфизм которых может ассоциироваться с риском САМП, и литературные источники с анализом их значимости

Ген	Литературные ссылки
<b>SLCO1B1</b>	Ramakumari N et al, 2018; Turongkaravee S et al, 2021; Peyser B et al, 2018; Jiang J et al, 2016; Maxwell W D et al, 2017; Kalliokoski A et al, 2009; The SEARCH Collaborative Group, 2008; Kitzmiller JP et al, 2016; Луговая Л.А. и др. 2019, 2018; Хохлов А.Л. и др., 2018; Sirotkina A et al, 2013; Zubiaur P et al, 2021; Vassy J L et al, 2020; Dagli-Hernandez C et al, 2021; Ferrari M et al, 2014; Guan Z W et al, 2019; Zhang L et al, 2019
<b>ABCB1</b>	Ferrari M et al, 2014; Hoenig MR, et al, 2011; De Gorter MK et al, 2013; Licito A et al, 2020; Guan Z W et al, 2019; Zhang L et al, 2019
<b>CYP3A</b>	Ramakumari N et al, 2018; Kitzmiller J P et al, 2016; Licito A et al, 2020; Zhang L et al, 2019
<b>COQ2</b>	Puccetti L et al, 2010; Guan Z W et al, 2019; Hubacek J A et al, 2017; Zhang L et al, 2019
<b>GATM</b>	Luzum J A et al, 2015

Примечание: перечисление источников соответствует порядку их цитирования.

к замедлению переноса статина в гепатоцит и к увеличению времени его персистирувания в крови, что неблагоприятно действует на мышечную ткань [41].

Одними из первых выявили зависимость развития САМП от полиморфизма гена SLCO1B1\*5 (с.521Т>С) авторы исследования SEARCH 2008 года. При обследовании 85 пациентов с САМП и 90 пациентов группы контроля, получавших 80 мг симвастина, было выявлено, что носительство генотипа ТС повышают риск САМП в 4,5, а генотипа СС – в 16,9 раза по сравнению с носителями генотипа ТТ [42]. В дальнейшем данные о большей частоте побочных эффектов статинов у пациентов с определенным полиморфизмом гена SLCO1B1\*5 (с.521Т>С) подтверждались и рядом других исследований [43].

В исследовании Л.А. Луговой и соавт. было определено, что наличие С-аллеля в гене SLCO1B1 имеет прямую корреляционную связь с выявлением мышечной боли ( $R = 0,35$ ,  $p = 0,028$ ) и с повышением КФК ( $R = 0,33$ ,  $p = 0,035$ ), особенно в группе повышенного риска, а именно при наличии гипотиреоза. Выявлено, что «носительство» генотипов ТС/СС гена SLCO1B1\*5 (с.521Т>С), а также наличие компенсированного гипотиреоза увеличивает риск симптомов поражения мышц, связанных со статинами, в 2,7 раза [44].

Полиморфизм SLCO1B1\*5 (с.521Т>С) может влиять и на эффективность статинов в плане снижения уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП): имеется информация о снижении их гипополипидемического эффекта при носительстве С-аллеля [43].

Частота встречаемости различных генотипов SLCO1B1 изучалась в том числе отечественными авторами [45, 46, 47]. По некоторым данным, она представлена следующим образом: генотип ТТ –

55–88%, генотип ТС – 11–36%, генотип СС – 0–6% [46]. По результатам работы Л.А. Луговой [45], ТТ-генотип был определен у 56,7%, ТС-генотип – 32,5%, СС-генотип – 10,8% пациентов, что сопоставимо с данными А.М. Сироткиной с соавторами (2013 г.), полученными при генотипировании 389 пациентов [47].

Хотя в настоящее время известно почти 200 распространенных вариантов SLCO1B1, полиморфизм SLCO1B1\*5 (с.521Т>С) является наиболее клинически значимым в плане взаимосвязи с нежелательными явлениями, возникающими в процессе статинотерапии [37, 43].

Определение генотипов SLCO1B1 позволяет индивидуально подойти к лечению пациентов, снизить вероятность побочных действий статинов. Это особенно актуально в группах повышенного риска САМП, в том числе 1) у пациентов с патологией почек и печени, 2) при сахарном диабете, 3) у пациентов с недостаточностью витамина D, 4) при гипотиреозе, 5) у лиц, имеющих в анамнезе значительное повышение КК или миалгии неясного генеза, 6) у больных, принимающих иные препараты, катаболизирующиеся через систему CYP3A4, 7) при необходимости назначения высоких доз статинов [8, 15, 48].

В настоящее время все чаще инициируются исследования по изучению комплаенса пациентов к статинам и частоты назначения данной группы препаратов в зависимости от результатов генотипирования [14, 49]. Так, в работе Peyser B et al. 2018 года исследовалась эффективность статинов и приверженность больных лечению при повторной инициации статинотерапии у лиц, имеющих в анамнезе САМП. Было установлено, что в группе пациентов, прошедших генотипирование по SLCO1B1, было выше количество повторных

назначений статинов, а также наблюдалось более значимое снижение ЛНП, чем среди пациентов, не имеющих данных по SLCO1B1 [14].

На данный момент нет конкретных рекомендаций по фармакогенетическому тестированию SLCO1B1, однако появляется все больше аргументов в пользу его проведения как для подтверждения генетической предрасположенности к развитию САМП, так и для оценки перспектив статинотерапии у конкретного пациента, в том числе с точки зрения определения максимальной безопасной дозы статинов [8, 14, 50].

Нельзя исключить, что определенные генотипы по SLCO1B1 могут иметь значение и для развития кардиальных нарушений при САМП, что должно стать предметом дальнейших исследований.

### **3.2. Другие фармакогенетические биомаркеры, применяемые для прогнозирования ответа на статины и нежелательных явлений при проведении статинотерапии**

Гепатобилиарный и почечно-мочевой транспорт статинов и их метаболитов происходит в основном с помощью транспортного белка ABCB1 (синоним – MDR1). Связь с фармакокинетическими параметрами статинов и с их токсичностью была продемонстрирована для трех вариантов полиморфизма гена ABCB1: 1236T, 2677T и 3435T (rs1128503, rs2032582 и rs1045642 соответственно). Ferrari et al. доказали значимое увеличение частоты вариантов 1236 и 3435 ( $p = 0,013$ ) в исследовании, где сравнивались группы больных, получавших симвастатин, сформированные по принципу «случай-контроль» (23 пациента с увеличением концентрации КК в крови против 23 больных без увеличения КК)[51]. Аналогично, Hoening et al., обследовав 98 пациентов на терапии аторвастатином, сообщили о значительно большей частоте выявления аллеля ABCB1 3435T у больных с индуцированной аторвастатином миопатией относительно контроля (80% vs 62%;  $p = 0,043$ ) [52]. С другой стороны, имеются данные и об отсутствии влияния полиморфизма ABCB1 на статин-индуцированные мышечные поражения [53].

Симвастатин, аторвастатин и ловастатин метаболизируются главным образом ферментами цитохрома P450 (CYP)3A, внутри гепатоцитов и в тонком кишечнике. Установлено, что имеются значимые взаимосвязи между полиморфизмом CYP3A и концентрацией статинов в крови, что может, например, обусловить повышение их миотоксичности при одновременном применении с препаратами, ингибирующими CYP3A [54]. По-видимому, к числу значимых с точки зрения увеличения риска САМП вариантов полиморфизма, кодирующего данный фермент гена, является наличие аллелей CYP3A5 и особенно CYP3A4 [43]. При этом взаимосвязь аллелей CYP3A и ABCB1 с риском развития статин-миопатий может быть выражена в меньшей

степени, чем аналогичные связи аллелей SLCO1B1 [55]. По другим данным, аллели CYP3A напротив, имеют более высокую прогностическую ценность, чем аллели SLCO1B1 [6].

Имеются исследования относительно возможной роли определенных генетических вариантов COQ2 в развитии САМП [56, 57]. Puccetti L et al. показали, что аллель rs4693075 гена COQ2 был связан с нарушением толерантности к статинам [56]. В том числе он примерно в 5 раз чаще обнаруживался в группе больных с нарушением толерантности к розувастатину относительно пациентов с хорошей переносимостью данного препарата. Однако есть исследования в пользу того, что полиморфизм гена COQ2 не ассоциируется с развитием статин-индуцированных мышечных поражений [58, 59].

Следует упомянуть роль гена, кодирующего GATM – фермент, ограничивающий скорость биосинтеза креатина. Креатин является источником энергии, преимущественно синтезируется в печени и в почках, откуда транспортируется в скелетные мышцы. Полиморфизм GATM (аллель rs9806699) может быть связан со снижением риска статин-миопатии [60].

В настоящее время изучается возможная роль и других генов, полиморфизм которых может влиять на фармакодинамику и фармакокинетику статинов, тем самым воздействуя на их эффективность и безопасность [57, 59].

Можно суммировать, что существуют несколько генов, полиморфизм которых оказывает разнонаправленное влияние на риск статин-индуцированных мышечных повреждений. Наибольшее значение и лучшую доказательную базу имеет полиморфизм гена SLCO1B1, однако наличие определенных аллелей генов GATM, COQ2 и ABCB1 также оказывает существенное влияние на вероятность САМП.

Очевидно, что пациенты с ССЗ, получающие статины в реальной клинической практике, могут иметь полигенный тип наследственной предрасположенности к развитию САМП. Представляется вероятным, что многие «проблемные» в плане диагностики и выбора оптимального режима терапии случаи развития САМП могут зависеть от числа и варианта неблагоприятных аллелей генов SLCO1B1, GATM, COQ2 и ABCB1 [50].

С учетом представленных литературных источников, можно предположить высокий потенциал для применения фармакогенетических методов в прогнозировании риска САМП, в том числе при подозрении на их кардиальные проявления, а также для последующей организации персонализированного лечения пациентов.

## **Заключение**

Проведенный анализ литературных данных указывает на актуальность проблемы САМП

в клинической практике, не исключает возможности развития статин-индуцированных миопатий с миокардиальным повреждением, подтверждает ценность генотипирования для выявления больных с высоким риском САМП (особенно с учетом полиморфизма *SLCO1B1*, *GATM*, *COQ2* и *ABCB1*, включая возможные комбинации неблагоприятных аллелей у одного пациента). Также он позволяет сделать вывод о целесообразности дополнительных исследований, направленных на установление типа генетической предрасположенности к развитию

САМП (в том числе с повреждением миокарда), с дальнейшей разработкой рекомендаций по их ранней диагностике и устранению.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

### Conflict of interest

There is no conflict of interest

### Список литературы / References

1. Tuteja S, Rader DJ. *SLCO1B1* and Statin Therapy. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2018;11:e002320. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002320.
2. Kukbarchuk VV, Ezbov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakbonova TV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *JAD*. 2020;1(38):7-42. In Russian. (Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахоннова Т.В., Гуревич В.С., Качковский М.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Малышев П.П., Покровский С.Н., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Горнякова Н.Б., Обрезан А.Г., Шапошник И.И. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
3. Muntean DM, Thompson PD, Catapano AL, Stasiolek M, Fabis J, Muntner P, et al. Statin-associated myopathy and the quest for biomarkers: can we effectively predict statin-associated muscle symptoms? *Drug Discov Today*. 2017;22(1):85-96. doi: 10.1016/j.drudis.2016.09.001.
4. Toth PP, Patti AM, Giglio RV, Nikolic D, Castellino G, Rizzo M, Banach M. Management of Statin Intolerance in 2018: Still More Questions Than Answers. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(3):157-173. doi: 10.1007/s40256-017-0259-7.
5. Chu C-S, Tseng P-T, Stubbs B, Chen T-Y, Tang C-H, Li D-J, et al. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8:5804. doi: 10.1038/s41598-018-24248-8.
6. Ramakumari N, Indumatibi B, KatkamSK, Kutala VK. Impact of pharmacogenetics on statin-induced myopathy in South-Indian subjects. *Indian Heart J*. 2018;70(3):120-125. doi: 10.1016/j.ihj.2018.07.009.
7. Serban MC, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1386-1395. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.036.
8. Turongkaravee S, Jittikoon J, Lukkunaprasit T, Sangroongruangsri S, Chaikledkaew U, Thakkinstian A. A systematic review and meta-analysis of genotype-based and individualized data analysis of *SLCO1B1* gene and statin-induced myopathy. *Pharmacogenomics J*. 2021;21(3):296-307. doi: 10.1038/s41397-021-00208-w.
9. 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.
10. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bügaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19:403-414. doi: 10.1007/s10557-005-5686-z.
11. Coben JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6:208-215. doi: 10.1016/j.jacl.2012.03.003.
12. Godoy JC, Niesman IR, Busija AR, Kassan A, Schilling JM, Schwarz A et al. Atorvastatin, but not pravastatin, inhibits cardiac Akt/mTOR signaling and disturbs mitochondrial ultrastructure in cardiac myocytes. *FASEB J*. 2019;33(1):1209-1225. doi: 10.1096/fj.201800876R.
13. Phillips PS, Haas RH, Bannykb S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ, Vladutiu GD, England JDF, Scripps Mercy Clinical Research Center. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med*. 2002;137:581-585. doi: 10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00009.
14. Peyser B, Perry E, Singh K, Gill RD, Mehan MR, Haga SB, et al. Effects of Delivering *SLCO1B1* Pharmacogenetic Information in Randomized Trial and Observational Settings. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(9):e002228. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002228.

15. Jiang J, Tang Q, Feng J, Dai R, Wang Y, Dai R, et al. Association between SLC01B1 -521T>C and -388A>G polymorphisms and risk of statin-induced adverse drug reactions: A meta-analysis. *Springerplus*. 2016;5(1):1368. doi: 10.1186/s40064-016-2912-z.
16. 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(10059):2532-2561. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
17. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet*. 2022;400(10355):832-845. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01545-8.
18. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8:S58-S71. doi: 10.1016/j.jacl.2014.03.004.
19. Ochs-Balcom HM, Nguyen LM, Ma C, Isackson 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.
20. Banach M, Jankowski P, Jywiak J, Cybulska B, Windak A, Guzik T, et al. PoLA/CFPiP/PCS guidelines for the management of dyslipidaemias for family physicians 2016. *Arch Med Sci*. 2017;13:1-45. doi: 10.1002/mus.26397.
21. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012-1022. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043.
22. Burch PM, Greg Hall D, Walker EG, Bracken W, Giovanelli R, Goldstein R, et al. Evaluation of the relative performance of drug-induced skeletal muscle injury biomarkers in rats. *Toxicol Sci*. 2016;150:247-256. doi: 10.1093/toxsci/kfv328.
23. Mikus CR, Boyle LJ, Borengasser SJ, Oberlin DJ, Naples SP, Fletcher J, et al. Simvastatin impairs exercise training adaptations. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:709-714. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.074.
24. Allard NAE, Schirris TJJ, Verbeegen RJ, Russel FGM, Rodenburg RJ, Smeitink JAM, et al. Statins affect skeletal muscle performance: evidence for disturbances in energy metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:75-84. doi: 10.1210/jc.2017-01561.
25. Ghavami S, Yeganeh B, Stelmack GL, Kasbani HH, Sharma P, Cunnington R, et al. Apoptosis, autophagy and ER stress in mevalonate cascade inhibition-induced cell death of human atrial fibroblasts. *Cell Death Dis*. 2012;3:e330. doi: 10.1038/cddis.2012.61.
26. Zhang Q, Qu H, Chen Y, Luo X, Chen C, Xiao B, et al. Atorvastatin Induces Mitochondria-Dependent Ferroptosis via the Modulation of Nrf2-xCT/GPx4 Axis. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:806081. doi: 10.3389/fcell.2022.806081.
27. Finkler JMG, de Carvalho SC, Santo Neto H, Marques MJ. Cardiac and skeletal muscle changes associated with rosuvastatin therapy in dystrophic mdx mice. *Anat Rec (Hoboken)*. 2020;303(8):2202-2212. doi: 10.1002/ar.24341.
28. Priti K, Agrawal A, Ranwa BL. High versus low dose statin therapy in Indian patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing thrombolysis. *Indian Heart J*. 2017;69(4):453-457. doi: 10.1016/j.ihj.2017.05.026.
29. Mobassel P, Mammen AL. Anti-HMGCR Myopathy. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(1):11-20. doi: 10.3233/JND-170282.
30. Liu L, Tessier S, Ido F, Longo S, Nanda S. Anti-3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase (Anti-HMG CoA) Myopathy With Cardiac Involvement: Presentation, Diagnosis, and Management. *Cureus*. 2022;14(3):e23125. doi: 10.7759/cureus.23125.
31. Ghannam M, Manousakis G: Case report: immune mediated necrotizing myopathy with IgG antibodies to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase (HMGCR) may present with acute systolic heart failure. *Front Neurol*. 2020;11:571716. doi: 10.3389/fneur.2020.571716.
32. Trentini A, Spadaro S, Rosta V, Manfrinato MS, Cervellati C, Corte FD, et al. Fast skeletal troponin I, but not the slow isoform, is increased in patients under statin therapy: a pilot study. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019;29(1):010703. doi: 10.11613/BM.2019.010703.
33. Mamosbina P, Rodriguez B, Bueno-Orovio A. Toward a broader view of mechanisms of drug cardiotoxicity. *Cell Rep Med*. 2021;2(3):100216. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100216.
34. Triplett J, Kassardjian CD, Liewluck T, Tabir A, Lennon V, Kopecky S, Milone M. Cardiac and respiratory complications of necrotizing autoimmune myopathy. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:2144-9. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.03.032.
35. Krasi G, Precone V, Paolacci S, Stuppia L, Nodari S, Romeo F, et al. Genetics and pharmacogenetics in the diagnosis and therapy of cardiovascular diseases. *Acta Biomed*. 2019;90(10):7-19. doi: 10.23750/abm.v90i10-S.8748.
36. Santos M, Niemi M, Hiratsuka M, Kumondai M, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM, Rodriguez-Antona C. Novel copy-number variations in pharmacogenes contribute to interindividual differences in drug pharmacokinetics. *Genet Med*. 2018;20(6):622-629. doi: 10.1038/gim.2017.156.
37. Maxwell WD, Ramsey LB, Johnson SG. Impact of pharmacogenetics on efficacy and safety of statin therapy for dyslipidemia. *Pharmacotherapy*. 2017;37(9):1172-1190. doi: 10.1002/pbar.1981.
38. Sissung TM, Goey AKL, Ley AM, Strobe JD, Figg WD. Pharmacogenetics of Membrane Transporters: A Review of Current Approaches. *Methods Mol Biol*. 2014;1175:91-120. doi: 10.1007/978-1-4939-0956-8\_6.
39. Garcha B, Sanguesa E, Concha J, Lomba L, Lypetz V, Gutierrez JN, Estepa A. Strengthening pharmacogenetics. Abstracts from the 51st European Society of Human Genetics Conference: Posters. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(1):1-688. doi: 10.1038/s41431-019-0404-7.
40. Arrigoni E, Re MD, Fidilio L, Fogli S, Danesi R, Paolo AD. Pharmacogenetic Foundations of Therapeutic Efficacy and Adverse Events of Statins. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1):104. doi: 10.3390/ijms18010104.
41. Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharmacol*. 2009;158(3):693-705. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00430.x.
42. The SEARCH Collaborative Group. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy - a genome-wide study. *The N Engl J Med*. 2008;359(8):789-799. doi: 10.1056/NEJMoa0801936.

43. Kitzmiller JP, Mikulik EB, Dauki AM, Murkberjee C, Luzum JA. Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2016;9:97-106. doi: 10.2147/PGPM.S86013.
44. Lugovaya LA, Nekrasova TA, Strongin LG, Beliaeva NG. Compensated hypothyroidism and statin administration: symptoms of muscle damage and muscle metabolism disorders. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(6):408-416. In Russian. (Луговая Л.А., Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Беляева Н.Г. Компенсированный гипотиреоз и прием статинов: симптомы поражения мышц и нарушения мышечного метаболизма. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65:6:408-416). doi: 10.14341/probl10133.
45. Lugovaya LA. Clinical and laboratory signs of muscle damage in patients with compensated hypothyroidism during treatment with statins: dis. cand. med. sci. Nizhny Novgorod. 2018:156 p. In Russian. (Луговая Л.А. Клинико-лабораторные признаки поражения мышц у больных компенсированным гипотиреозом на фоне лечения статинами: дисс. ... канд. мед. наук: Нижний Новгород. 2018; 156 с.).
46. Khokhlov AL, Yavorsky AN, Pozdnyakov NO, Rybachkova JV, Emelianov ES, Khokhlov AA, et al. Pharmacogenetic features of therapy of patients with atherosclerosis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(1):45-52. In Russian (Хохлов А.Л., Яворский А.Н., Поздняков Н.О., Рыбачкова Ю.В., Емельянов Е.С., Хохлов А.А., Мирошников А.Е., Поздняков С.О. Клинико-генетические аспекты терапии пациентов с атеросклерозом. *Архив внутренней медицины*. 2018;8(1):45-52). doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-45-52.
47. Sirotkina A, Khokhlov A, Voronina E. Prevalence of Gene Polymorphism SLC01B1 in Patients with Dyslipidemia and Systemic Atherosclerosis in Russian Population. *Clin Ther*. 2013;35(8):67. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.07.196.
48. Zubiaur P, Benedicto MD, Villapalos-Garcua G, Navares-Gymez M, Mejua-Abril G, Manuel Romón M, et al. SLC01B1 Phenotype and CYP3A5 Polymorphism Significantly Affect Atorvastatin Bioavailability. *J Pers Med*. 2021;11(3):204. doi: 10.3390/jpm11030204.
49. Vassy JL, Gaziano JM, Green RC, Ferguson RE, Advani S, Miller SJ, et al. Effect of Pharmacogenetic Testing for Statin Myopathy Risk vs Usual Care on Blood Cholesterol. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2027092. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.27092.
50. Dagli-Hernandez C, Freitas RCC, Marzal ESR, Gonzalves RM, Faludi AA, Borges JB, et al. Late response to rosuvastatin and statin-related myalgia due to SLC01B1, SLC01B3, ABCB1, and CYP3A5 variants in a patient with Familial Hypercholesterolemia: a case report. *Ann Transl Med*. 2021;9(1):76. doi: 10.21037/atm-20-5540.
51. Ferrari M, Guasti L, Maresca A, Mirabile M, Contini S, Grandi AM, et al. Association between statin-induced creatine kinase elevation and genetic polymorphisms in SLC01B1, ABCB1 and ABCG2. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(5):539-547. doi: 10.1007/s00228-014-1661-6.
52. Hoenig MR, Walker PJ, Gurnsey C, Beadle K, Johnson L. The C3435T polymorphism in ABCB1 influences atorvastatin efficacy and muscle symptoms in a high-risk vascular cohort. *J Clin Lipidol*. 2011;5(2):91-96. doi: 10.1016/j.jacl.2011.01.001.
53. De Gorter MK, Tirona RG, Schwarz UI, Choi Y-H, Dresser GR, Suskin N, et al. Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(4):400-408. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000099.
54. United States Federal Drug Administration. FDA drug safety communication: new restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. US FDA Safety Announcement 06-08-2011. Washington, DC: FDA; 2011.
55. Licito A, Marotta G, Battaglia M, Benincasa G, Mentone L, Grillo MR, et al. Assessment of pharmacogenomic SLC01B1 assay for prediction of neuromuscular pain in type 2 diabetes mellitus and cardiovascular patients: preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(1):469-477. doi: 10.26355/eurrev\_202001\_19948.
56. Puccetti L, Ciani F, Auteri A. Genetic involvement in statins induced myopathy. Preliminary data from an observational case-control study. *Atherosclerosis*. 2010;211(1):28-29. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.026.
57. Guan ZW, Wu KR, Li R, Yin Y, Li XL, Zhang SF, Li Y. Pharmacogenetics of statins treatment: Efficacy and safety. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(6):858-867. doi: 10.1111/jcpt.13025.
58. Hubacek JA, Adamkova V, Zlatoblavek L, Steiner-Mrazova L, Vrablik M. COQ2 polymorphisms are not associated with increased risk of statin-induced myalgia/myopathy in the Czech population. *Drug Metab Pers Ther*. 2017;32(4):177-182. doi: 10.1515/dmpt-2017-0027.
59. Zhang L, Lu H, Zhang Q, Wang D, Kang X, Zhang G, Li X. Association of SLC01B1 and ABCB1 Genetic Variants with Atorvastatin-induced Myopathy in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Curr Pharm Des*. 2019;25(14):1663-1670. doi: 10.2174/1381612825666190705204614.
60. Luzum JA, Kitzmiller JP, Isackson PJ, Ma C, Medina MW, Dauki AM, et al. GATM polymorphism associated with the risk for statin-induced myopathy does not replicate in case-control analysis of 715 dyslipidemic individuals. *Cell Metab*. 2015;21(4):622-627. doi: 10.1016/j.cmet.2015.03.003.