

Фармакологические аспекты терапии статинами

А. Е. Семенова, И. В. Сергиенко
ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Абстракт

В обзоре описаны особенности фармакодинамики и фармакокинетики различных статинов. Рассматриваются побочные эффекты, фармакоселективность, влияние на систему цитохрома P450, лекарственные взаимодействия, биодоступность. Особое внимание уделяется розувастатину: в обзоре описано, каким образом данные параметры должны учитываться практическим врачом.

Ключевые слова: статины, фармакокинетика, лекарственные взаимодействия, цитохром P450, белки-переносчики.

Pharmacological aspects of statin treatment

A. E. Semenova, I. V. Sergienko
Russian Cardiology Research Complex, Moscow

Abstract

The review describes features pharmacodynamics and pharmacokinetics of different statins, considering side effects, effects on cytochrome P450, drug interactions, bioavailability. Special attention is given to rosuvastatin. The review describes how these parameters should be considered a practical physician.

Key words: statin, pharmacokinetics, drug interactions, cytochrome P450, transporters.

На сегодняшний день статины являются препаратами выбора для лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. Способность улучшать прогноз как у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и с высоким риском их развития подтверждена результатами крупномасштабных рандомизированных исследований и выгодно выделяет данную группу лекарств среди других гиполипидемических препаратов [2,3]. В связи с широким спектром показаний и отсутствием аналогов для проведения лечения важным аспектом является безопасность назначаемого препарата на долгосрочный период. Задача врача – предусмотреть возможность развития неблагоприятных эффектов препарата. До начала лечения необходимо дообследование с целью исключения наличия противопоказаний. Важно заблаговременное выявление заболевания печени в активной фазе и/или повышения активности трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы. Сбор анамнеза позволяет уточнить предрасположенность к аллергическим реакциям и наличие повышенной чувствительности к компонентам препаратов.

Побочные эффекты статинов.

Повышение уровня трансаминаз наблюдается у 0,5-2,0% больных, принимающих статины, и за-

висит от дозы препарата [4]. Значимым считается повышение уровня АСТ и АЛТ в 3 раза превышающее верхнюю границу нормы, что требует отмены статина. Также требует отмены статина и повышение уровня КФК в 5 раз превышающее верхнюю границу нормы. Умеренное повышение уровня ферментов при отсутствии клинических симптомов не требует отмены препарата, в этом случае показано динамическое наблюдение.

- Миалгия – боль или мышечная слабость, не сопровождающаяся повышением уровня КФК. Синдром полностью проходит через 2-3 недели после отмены статинов. Частота возникновения в клинической практике 5-10%. Наличие миалгии не является абсолютным показанием для прекращения терапии статинами, если она не снижает качество жизни пациента. Если симптомы плохо переносятся или прогрессируют, терапия должна быть прекращена.

- Миопатия – наиболее серьезный побочный эффект терапии статинами, который может привести к рабдомиолизу. Характеризуется развитием болевых ощущений в мышцах и чувством мышечной слабости с повышением уровня КФК. 5-тикратное и более превышение уровня КФК от верхней границы нормы требует отмены статина. Частота развития миопатии низка (< 1 / 1000 всех леченных пациентов). Риск развития миопатии на терапии статинами по сравнению с плацебо

< 1/10000 пациентов по данным проведенных клинических исследований. Миопатия чаще развивается у больных с сочетанной патологией, при большом количестве медикаментозных препаратов, у пожилых лиц, особенно женщин.

- Рабдомиолиз – мышечные симптомы, характеризующиеся значительным повышением уровня КФК (обычно более чем в 10 раз), возрастанием уровня креатинина крови. Обычно рабдомиолиз сопровождается появлением мочи коричневого цвета, миоглобинурией. Последняя вызывает острую почечную недостаточность и в значительных случаях влечет за собой смерть больного. Диагноз может быть подтвержден биопсией мышц.

Факторы повышенного риска развития побочных эффектов статинов.

К факторам повышенного риска развития побочных эффектов статинов относятся [5]:

- пожилой возраст
- дефицит массы тела
- женский пол
- почечная и/или печеночная недостаточность
- полиорганная патология
- гипотиреоз
- периоперационный период
- сопутствующая терапия (фибраты, ниацин, циклоспорин, итраконазол, макролиды, ингибиторы протеазы ВИЧ, верапамил, амиодарон и др.)
- особенности диеты (грейпфрутовый сок, алкоголь)
- злоупотребление алкоголем.

Среди механизмов развития побочных эффектов терапии можно выделить два основных. Первый –

это повышенная чувствительность к компонентам препарата, что чаще можно наблюдать у лиц, предрасположенных к аллергическим реакциям. Второй – развитие побочного эффекта вследствие превышения терапевтической концентрации, что представляется наиболее вероятным механизмом в условиях большинства факторов повышенного риска, перечисленных выше. Опубликованные в 2012 году результаты анализа базы данных Food and Drug Administration USA подтвердил, что для статинов с большей силой воздействия характерна также большая частота регистрации побочных эффектов [4]. С другой стороны, показано, что частота развития осложнений достоверно не увеличивается при применении более агрессивного подхода при гиполипидемической терапии статинами [6]. Спектр переносимости и безопасности терапии наиболее «сильного» статина, с наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом, – розувастатина сопоставим с таковым у других статинов [7-9]. Все имеющиеся максимальные дозировки статинов являются общепринятыми и могут быть использованы в клинической практике. Тактика назначения препарата в заведомо небольшой дозе является некорректной и не может быть рекомендована. Для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений необходимо достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности [10,11], для чего может потребоваться назначение сильного статина и высоких доз (таблица 1). В настоящее время эффективность и переносимость терапии розувастатином хорошо изучена [12]. На основании данных рандомизированных контролируемых клинических исследований и обсервационных наблюдений можно сказать, что коррекция дозы с назначением невысоких доз розувастатина мо-

Таблица 1. Сравнительная эффективность статинов по данным исследования STELLAR [13].

Доза статина	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин	Правастатин
ХС ЛНП				
10 мг	-46 %	-37 %	-28 %	-20 %
20 мг	-52 %	-43 %	-35 %	-24 %
40 мг	-55 %	-48 %	-39 %	-30 %
80 мг	–	-51 %	-46 %	–
ТГ				
10 мг	-20 %	-20 %	-12 %	-8 %
20 мг	-24 %	-23 %	-18 %	-8 %
40 мг	-26 %	-27 %	-15 %	-13 %
80 мг	–	-28 %	-18 %	–
ХС ЛВП				
10 мг	+8 %	+6 %	+5 %	+3 %
20 мг	+10 %	+5 %	+6 %	+4 %
40 мг	+10 %	+4 %	+5 %	+6 %
80 мг	–	+2 %	+7 %	–

жет быть предпочтительна у жителей Азии либо у пациентов с IV стадией хронической болезни почек (тяжелая почечная недостаточность), а также у пациентов, принимающих ингибиторы протеаз или циклоспорин [12].

Очевидно, что связь между терапевтической концентрацией и дозой препарата не является линейной. Для достижения полноценного терапевтического эффекта при назначении терапии статинами у каждого конкретного пациента могут потребоваться разные дозы статинов. В случае, если у пациента ранее уже регистрировалось развитие побочного эффекта на статинах, целесообразно для достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) использовать комбинацию статина с другим гиполипидемическим препаратом [4].

Фармакологические аспекты терапии статинами.

Фармакокинетические свойства статинов представлены в таблице 2.

Гепатоселективность.

Гепатоселективность статинов определяется их липофильностью. Наиболее липофильные статины обладают хорошей способностью проникновения через клеточные мембраны и пассивно диффундируют как в гепатоциты, так и в клетки других тканей. В то время как гидрофильные статины в основном поступают в гепатоциты путем активного транспорта и поэтому являются гораздо более гепатоселективными [15,16]. Более высокая гепатоселективность гидрофильных статинов обеспечивает меньший риск развития побочных эффектов [17]. Показано, что для поступления в печень гидрофильных статинов, таких как розувастатин и правастатин, необходим полипептид, транспортирующий органические анионы (organic anion transporting polypeptide – OATP) [15,16]. Липофильность симвастатина сопоставима с таковой у ловастатина и питавастатина. Наибольшая гидрофильность и, следовательно, гепатоселективность характерны для розувастатина и правастатина.

В то время как липофильные статины активно метаболизируются в основном системой цитохрома P450, правастатин и розувастатин выводятся из организма практически в неизменном виде [18]. Период полувыведения правастатина, флувастатина, ловастатина и симвастатина короткий, поэтому их гиполипидемическая активность лучше

проявляется при приеме в вечернее время, так как активный синтез стероидных гормонов печенью более активен именно ночью. Период полувыведения аторвастатина и розувастатина длиннее и составляет около 10 и 20 часов соответственно (таблица 2). Показано, что фармакодинамика и фармакокинетика розувастатина не зависят от времени приема препарата в течение суток [19]. За счет наличия у аторвастатина активных метаболитов, его период полувыведения удлинняется и становится сходным с таковым у розувастатина [18,20].

Пути выведения из организма.

Существует 2 основных пути выведения статинов из организма – с мочой и желчью. Липофильные статины в большей степени выводятся печенью, чем гидрофильные (таблица 2).

С особенностями путей выведения могут быть связаны результаты назначения статинов больным в терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП), находящимся на гемодиализе. Известно, что наличие ХБП говорит об очень высоком риске сердечно-сосудистых осложнений, что является основной причиной смерти данных пациентов. Согласно рекомендациям Европейских обществ (ECS/EAS) от 2011г. и Российским рекомендациям от 2012г. пациентам 2-4 стадии ХБП показана терапия статинами с целью достижения уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л. Не столь однозначна картина у больных 5 стадии ХБП. Смерть от сердечно-сосудистых причин в 10-30 раз выше у больных, находящихся на гемодиализе, по сравнению с общей популяцией [21]. После поправки на возраст сердечно-сосудистая смертность остается в 5 раз выше у больных на гемодиализе по сравнению с общей популяцией [22]. В частности, смертность в течение одного и двух лет после перенесенного инфаркта миокарда составляет 59 % и 73 % соответственно у пациентов на гемодиализе, что гораздо выше, чем у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в общей популяции, даже при наличии сахарного диабета [23]. Однако вопрос о назначении статинов данной категории пациентов до сих пор остается открытым и должен решаться в индивидуальном порядке в каждом конкретном случае. Согласно рекомендациям ECS/EAS и Российским рекомендациям препаратом выбора в данном случае является аторвастатин – так как лишь 2 % препарата выводится почками, альтернативой может быть флувастатин 40 мг/сут, также являющийся липофильным статином с преимущественным выведением через печень (около 5 % препарата

Таблица 3. Сравнительная характеристика статинов по степени их липофильности.

Симвастатин	Флувастатин	Аторвастатин	Розувастатин	Правастатин
1,50 – 1,75	1,00 – 1,25	1,00 – 1,25	-0,25 – (-0,5)	-0,75 – (-1,0)
липофильные статины			гидрофильные статины	

Таблица 2. Фармакокинетические свойства статинов [14]

	Симвастатин	Ловастатин	Питавастатин	Аторвастатин	Флувастатин	Розувастатин	Правастатин
Липофильность	+++++	+++++	+++++	++++	+++	++	+
	липофильные						
	гидрофильные						
Абсорбция (%)	60-85	30	80	30	98	50	35
Биодоступность (%)	< 5	5	60	12	30	20	18
Выведение печенью (%)	≥ 80	≥ 70	?	70	≥ 70	63	45
Связывание с белками (%)	> 95	> 98	96	>98	> 98	90	50
Период полужизни (часы)	2-5	2-5	10-13	7-20	1-3	20	1-3
Метаболизм системой	3A4	3A4	(2C9)	3A4	2C9	2C9	(3A4)
Субстрат OATP1B1	+	+	+	+	+	+	+
Субстрат P-гликопротеина	+	+	+	+	?	-	+
Ингибитор CYP3A4	+	+	-	+	+	+	-
Ингибитор CYP2C9	-	-	-	-	+	(+)	-
Ингибитор P-гликопротеина	+	+	+	+	-	-	-

выводится почками). Для сравнения с гидрофильными статинами, почками выводится около 20 % правастатина и около 10 % розувастатина. Особенностью пути выведения гидрофильных статинов можно объяснить результаты исследования AURORA – первого большого международного исследования по оценке эффективности терапии статинами на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных в терминальной стадии ХБП. Назначение розувастатина 10 мг/сут больным с 5 стадией ХБП, находящимся на процедурах гемодиализа не менее трех месяцев до включения в исследование AURORA, не показало преимуществ по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с плацебо [24]. Результаты других клинических исследований оставляют вопрос о целесообразности терапии статинами у больных 5 стадии ХБП открытым. В качестве примера могут быть приведены результаты применения флувастатина и аторвастатина (обладают сходной степенью липофильности). Так, в исследовании ALERT терапия флувастатином 40 мг/сут у больных после трансплантации почки за 5 лет наблюдения привела к снижению уровня ХС ЛНП на 32 % без достоверного снижения первичной конечной точки (частоты развития смерти от сердечных причин, нефатального инфаркта миокарда или коронарных вмешательств) [25]. Однако показано некоторое уменьшение смерти от сердечно-сосудистых причин ($p=0,03$) и частоты развития нефатального инфаркта миокарда ($p=0,05$). При оценке в совокупности снижения смерти от сердечно-сосудистых причин и риска развития нефатального инфаркта миокарда положительный эффект флувастатина был более выражен ($p=0,005$). В исследовании 4D назначение липофильного статина аторвастатина у больных на гемодиализе, страдающих сахарным диабетом 2 типа, не привело к достоверному снижению суммарной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт) за 4 года наблюдения [26]. Однако дополнительный анализ показал, что при наличии исходно повышенного уровня ХС ЛНП $> 3,76$ ммоль/л прием аторвастатина у данных больных ведет к достоверному снижению риска фатальных и нефатальных сердечных событий и смерти от всех причин [27].

Вопрос о целесообразности назначения гидрофильных статинов больным с почечной недостаточностью до сих пор является открытым. Однако надо отметить, что хорошая переносимость гидрофильных статинов показана у такой тяжелой категории больных, как больные III-IV ФК (NYHA) хронической сердечной недостаточности на примере исследования CORONA [28]. В этом исследовании, в котором участвовало более 5000 пациентов (средний возраст 73 года) с тяжелой сердечной недостаточностью ишемической этиологии, проводилась оценка терапии розувастатином в дозе 10 мг/сут. Исследование продолжалось чуть менее

3-х лет. Достоверных различий по смертности в группах активной терапии и плацебо получено не было, хотя количество госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний снижалось достоверно. Основным положительным результатом исследования, по мнению его авторов, была хорошая переносимость и безопасность длительного приема розувастатина 10 мг/сут в популяции больных с недостаточностью кровообращения III-IV ФК (NYHA).

Метаболизм. Система цитохрома P450.

Система цитохрома P450 (CYP) играет важную роль в метаболизме многих лекарственных препаратов. Подавление системы CYP под воздействием ингибиторов может привести к замедлению выведения метаболизируемого ею препарата и его накопления с повышением риска развития побочных эффектов и интоксикации. Активация системы CYP под воздействием индукторов может стать причиной снижения эффективности терапевтического действия за счет ускоренного распада лекарства.

В организме человека CYP – это в основном мембраносвязанный белок, находящийся в составе внутренней мембраны митохондрий или в эндоплазматическом ретикулуме клеток [29]. С помощью CYP осуществляется метаболизм множества как эндогенных, так и экзогенных химических веществ. Ферменты системы CYP находятся в большинстве тканей организма и играют важную роль в синтезе и разрушении гормонов, холестерина и витамина Д. Ферменты системы CYP также участвуют в метаболизме потенциально токсических соединений, включая лекарства и продукты эндогенного метаболизма (например, билирубин), что происходит в основном в печени. Ферменты системы CYP являются основными ферментами, вовлеченными в лекарственный метаболизм, в основном вызывая деактивацию и деградацию лекарственных соединений. Деактивация лекарств осуществляется посредством CYP прямо или опосредованно через стимуляцию их выведения из организма путем экскреции. Ферменты системы CYP также могут биоактивировать многие неактивные соединения с образованием активных.

Выделяют 2 типа субстратов ферментов системы CYP:

1. Чувствительные субстраты – 5-кратное и более увеличение концентрации препарата в плазме крови, оцениваемой как площадь под кривой «концентрация – время» (AUC), при одновременном приеме с известными ингибиторами CYP.

2. Субстраты с узким терапевтическим диапазоном – небольшое увеличение времени выведения при одновременном приеме с известными ингибиторами CYP может привести к серьезным побочным эффектам.

Выделяют 3 типа ингибиторов по силе воздействия:

1. Сильный ингибитор – вызывает более чем 5-кратное увеличение AUC либо снижение клиренса препарата более чем на 80 %.

2. Умеренный ингибитор – вызывает более чем 2-кратное увеличение AUC либо снижение клиренса препарата более чем на 50-80 %.

3. Слабый ингибитор – вызывает более чем 2-кратное увеличение AUC либо снижение клиренса препарата более чем на 20-50 %.

Выделяют 3 типа индукторов по силе воздействия:

1. Сильные индукторы – вызывают снижение AUC на 80 % и более.

2. Умеренные индукторы – вызывают снижение AUC на 50-80 %.

3. Слабые индукторы – вызывают снижение AUC на 20-50 %.

Лекарственные взаимодействия, опосредованные системой CYP, на примере наиболее значимых в метаболизме статинов энзимов CYP3A4 и CYP2C9 представлены в таблице 4.

Таблица 4. Лекарственные взаимодействия, опосредованные системой цитохрома P450 [30-46].

Система цитохрома P450 (CYP)		
Субстраты	Ингибиторы	Индукторы
CYP3A4		
Статины: ловастатин ¹ , симвастатин ¹ , аторвастатин	Статины: аторвастатин ³	Гипогликемические препараты: пиоглитазон ³
Антиаритмические препараты: хинидин, амиодарон, дронедазон, лидокаин	Антиаритмические препараты: амиодарон ³	Неселективный антагонист рецепторов эндотелина (АРЭ): бозентан ²
Бета-адреноблокаторы: пропранолол	Блокаторы кальциевых каналов: верапамил ² , дилтиазем ² , амлодипин ³	Барбитураты: фенобарбитал
Блокаторы кальциевых каналов: амлодипин, дилтиазем, фелодипин ¹ , лерканидипин, нифедипин, нисолдипин ¹ , нитрендипин, верапамил	Антагонист рецепторов вазопрессина: кониваптан ¹	Аналгетики: модафинил ²
Антагонисты рецепторов AT II: лозартан	Антиагреганты: тикагрелор ³	Противоэпилептические средства: окскарбазепин, фенитоин ¹ , карбамазепин ¹ , руфинамид ³
Антикоагулянты: ривароксабан, варфарин	Бензодиазепины: алпразолам ³	Противорвотные средства: апрепитант ³
Антиагреганты: тикагрелор ¹	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): флувоксамин ³ , флуоксетин ³ , норфлуоксетин	Противоопухолевые препараты: вемурафениб ³
Гипогликемические препараты: натеглинид	Другие антидепрессанты: нефазодон ¹	Другие антибиотики: нафциллин ² , рифампицин ¹ , рифабутин
Ингибиторы фосфодиэстеразы ⁵ : силденафил ¹ , тадалафил	Опиоидные анальгетики: бупренорфин ³	
Бензодиазепины: алпразолам, диазепам, мидазолам, триазолам	Противорвотные средства: апрепитант ²	
Трициклические антидепрессанты: амитриптилин, кломипрамин, имипрамин	Иммунодепрессанты: циклоспорин ³	
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): циталопрам, норфлуоксетин, сертралин	Противоопухолевые препараты: иматиниб ¹ , нилотиниб ³ , бикалутамид ³	
Другие антидепрессанты: мirtазапин, нефазодон, ребоксетин, венлафаксин, тразодон	Макролидные антибиотики: кларитромицин ¹ , телитромицин ¹ , эритромицин ²	

Антипсихотические препараты: галоперидол, арипипразол, рисперидон, zipрасидон, пимозид, кветиапин	Другие антибиотики: хлорамфеникол ¹ , ципрофлоксацин ² , норфлоксацин, изониазид ³	
Опиоидные анальгетики: алфентанил ^{1,2} , бупренорфин, кодеин, фентанил ² , метадон, левацетилметадол	Ингибиторы протеазы ВИЧ: индинавир ¹ , нелфинавир ¹ , ритонавир ¹ , саквинавир ¹ , ампренавир ² , атазанавир ² , фосампренавир ²	
Снотворные препараты: зопиклон, залеплон, золпидем	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ: делапирдин	
Противорвотные препараты: апрепитант ¹ , ондансетрон	Ингибиторы протеазы вируса гепатита С: боцепревир ¹ , телапревир ¹	
Иммунодепрессанты: циклоспорин, такролимус ² , сиролимус ^{1,2} , эверолимус ¹	Противогрибковые препараты: итраконазол ¹ , кетоконазол ¹ , флуконазол ² , вориконазол ¹ , позаконазол ¹	
Противоопухолевые препараты: доцетаксел, тамоксифен, паклитаксел, циклофосфамид, доксорубицин, эрлотиниб, этопозид, ифосфамид, тенипозид, винбластин, винкристин, виндезин, иматиниб, иринотекан, сорафениб, сунитиниб, темсиролимус, анастрозол, гефитиниб	Противоязвенные препараты: циметидин ³ , ранитидин ³	
Макролидные антибиотики: кларитромицин, эритромицин, телитромицин	Агонисты и антигонисты половых гормонов: гестоден, мифепристон, пероральные контрацептивы ³	
Ингибиторы протеазы ВИЧ: индинавир ¹ , нелфинавир, ритонавир, саквинавир ¹	Пищевые продукты: грейпфрутовый сок ^{1,2*} , кафестол ³ , пиперин	
Ненуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1: невирапин	Растительные продукты: звездчатый анис, гинкго билоба ³ , гидрастис ³ , валериана ² , расторопша пятнистая	
Ингибиторы протеазы вируса гепатита С: боцепревир, телапревир	Антиангинальные препараты: ранолозин ³	
Противогрибковые препараты: кетоконазол, итраконазол	Лечение бронхиальной астмы: zileuton ³	
Прокинетики: домперидон		
Антигистаминные препараты: хлорфенамин, хлорфенирамин		
Глюкокортикоиды: будесонид ¹ , гидрокортизон, дексаметазон		
Агонисты и антагонисты половых гормонов: финастерид, эстрадиол, прогестерон, этинилэстрадиол, тестостерон, торемифен, бикалутамид		
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ: эфавиренз ² , невирапин, этравирин ²		
Глюкокортикоиды: преднизолон ³ , дексаметазон ³		
Растительные продукты: зверобой ¹ , эхинацея ³		



CYP2C9		
Статины: флувастатин	Статины: флувастатин ³ , ловастатин	Неселективный антагонист рецепторов эндотелина (АРЭ): бозентан ³
Антикоагулянты: варфарин ²	Антиаритмические препараты: амиодарон ²	Барбитураты: секобарбитал ¹ , фенобарбитал ³
Антагонисты рецепторов к АТ II: лозартан, ирбесартан, кандесартан	Фибраты: фенофибрат	Противоэпилептические препараты: карбамазепин ²
Диуретики: торасемид	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): флувоксамин ³ , сертралин	Противорвотные средства: апрепитант ³
Препараты сульфонилмочевины: глибенкламид, глипизид, глимепирид, толбутамид, глибурид	Противоэпилептические средства: вальпроевая кислота ¹	Другие антибиотики: рифампицин ¹
Другие гипогликемические препараты: натеглинид, росиглитазон	Противоопухолевые препараты: капецитабин ³ , тенипозид	Растительные продукты: зверобой ³
Ингибиторы фосфодиэстеразы ⁵ : силденафил	Другие антибиотики: изониазид, сульфаметоксазол, сульфafenазол ¹ , котримоксазол ³ , метронидазол ³ , тигециклин ³	
Трициклические антидепрессанты: амитриптилин	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ: этравириин ³	
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): флуоксетин	Противогрибковые препараты: флуконазол ¹ , вориконазол ³ , миконазол ¹	
Противоэпилептический и антиаритмический препарат: фенитоин ²	НПВС: фенилбутазон	
Противоопухолевые препараты: тамоксифен	Противоподагрические препараты: пробенецид, сульфинпиразон ³	
Противогрибковые препараты: тербинафин	Противоастматические препараты: зафирлукаст ³	
НПВС: диклофенак, ибупрофен, лорноксикам, мелоксикам, напроксен, пироксикам, супрофен, целекоксиб ¹	Антигистаминные средства: циклизин, прометазин	
	Анаболический стероид: оксандролон ²	
	Растительные продукты: аментофлавоны ¹ , флавоны, флавонолы	

*Примечания: Субстраты CYP: 1 – чувствительные субстраты; 2 – субстраты с узким терапевтическим диапазоном. Ингибиторы/индукторы CYP: 1 – сильные, 2 – умеренные, 3 – слабые. НПВС – нестероидное противовоспалительное средство, НаССА – норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты, СИОЗС/СИ – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, ССА – специфические серотонинергические антидепрессанты, СМЭР – селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов. *Эффект грейпфрутового сока зависит от его концентрации, доз и способа приготовления, что различно у разных фирм производителей. Показано, что при потреблении концентрированного грейпфрутового сока либо сока в большом количестве возникает эффект сильного ингибитора. При потреблении небольшого количества и неконцентрированного грейпфрутового сока, он воздействует как умеренный ингибитор.*

Способность многих лекарственных препаратов воздействовать на активность ферментов системы CYP является одним из основных механизмов лекарственного взаимодействия. Избежать последствий такого взаимодействия может позволить коррекция дозы препарата либо выбор лекарств, не взаимодействующих через систему CYP. Тщательный подбор комбинированной терапии особенно важен при назначении лекарств по жизненным показаниям, на длительный прием, а также пре-

паратов с маленьким терапевтическим окном либо известными опасными побочными эффектами.

Об актуальности вопроса учета лекарственного взаимодействия говорят два исследования, опубликованных в 2008 и 2012 годах. Проанализировано 951 166 записей пациентов, находившихся на терапии статинами, в медицинских базах США за 2005-2006 года. 792 081 (83 %) пациентов принимали статины, метаболизирующиеся системой CYP3A4 (CYP3A4 статины), а 159 085 (17 %)

пациентов принимали статины, метаболизм которых не зависит от системы СYP3A4. В целом 25-30 % пациентам, которые принимали СYP3A4 статины, также были назначены препараты, ингибирующие систему СYP3A4. Причем 9 % пациентов, принимавших такую сопутствующую терапию, находились в группе ≥ 65 лет либо были на высоких дозах статинов. Проведенный анализ показал, что в клинической практике врачи достаточно часто назначают СYP3A4 статины (ловастатин, симвастатин и аторвастатин) совместно с ингибиторами СYP3A4, что значимо увеличивает риск развития побочных эффектов и требует повышения информированности врачей [47]. Подобный анализ также был проведен в 2008 году в Великобритании и включал 364 574 пациентов на терапии статинами. 93 % пациентов получали СYP3A4 статины, в большинстве случаев это был симвастатин (72 %) и аторвастатин (24 %). Из них 30 % пациентам на терапии СYP3A4 статинами также была назначена сопутствующая терапия ингибиторами СYP3A4, чаще всего макролидные антибиотики и блокаторы кальциевых каналов [48].

Особенности метаболизма системой СYP важно учитывать при назначении терапии статинами [49]. Симвастатин, аторвастатин и ловастатин метаболизируются системой СYP3A4 [20,50,51]. СYP3A4 участвует в метаболизме около 60 % лекарственных препаратов, широко применяемых в клинической практике в настоящее время, поэтому вероятность лекарственных взаимодействий у этих статинов выше [52]. В метаболизме флувастатина участвует только СYP2C9, что делает его менее восприимчивым к лекарственным взаимодействиям [55].

Правастатин, розувастатин и питавастатин подвергаются лишь незначительному метаболизму, поэтому ингибирование СYP никак не сказывается

на их фармакокинетике [49,56-59]. Выведение из плазмы этих соединений происходит с помощью белков-переносчиков печени, обеспечивающих поступление веществ в печень и экскрецию с желчью (гепато-билиарные транспортеры). Белки-переносчики печени также играют важную роль в выведении и других статинов, которые поступают перорально в виде открытых кислотных форм (например, флувастатин и аторвастатин) [59]. Примеры белков-переносчиков, отвечающих за транспорт статинов, а также влияющих на них лекарственных препаратов приведены в таблице 5.

Индукторами либо ингибиторами активности энзимов СYP могут быть и составляющие пищевых продуктов (таблица 4). Например, биоактивные компоненты, выявленные в грейпфрутовом соке способны ингибировать СYP3A4-потенцируемый метаболизм лекарств, что увеличивает их биодоступность и, следовательно, риск передозировки [61]. Поэтому риск рабдомиолиза повышен при одновременном приеме грейпфрутового сока с такими статинами как аторвастатин, симвастатин или ловастатин (безопасной альтернативой может быть назначение правастатина, флувастатина, розувастатина или питавастатина) [49,61]. Так как действие грейпфрутового сока сохраняется до 24 часов, повторный его прием может быстро привести к развитию побочных эффектов и синдрома передозировки [62]. В некоторых случаях врачи вынуждены настаивать на исключении грейпфрутов из меню.

Биодоступность.

Низкая биодоступность симвастатина и ловастатина (≤ 5 %) во многом обусловлена результатом

Таблица 5. Белки-переносчики статинов [60].

Белки-переносчики	Субстраты	Ингибиторы	Индукторы
BCRP	розувастатин	циклоспорин, элтромбопаг, гефитиниб	не известны
OATP1B1	аторвастатин питавастатин правастатин розувастатин симвастатин (кислотная форма) флувастатин	циклоспорин элтромбопаг гемфиброзил рифампицин ингибиторы протеазы ВИЧ (атазанавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир, типранавир)	не известны
OATP1B3	аторвастатин питавастатин розувастатин	циклоспорин рифампицин ингибиторы протеазы ВИЧ (атазанавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир)	не известны
OAT3	правастатин розувастатин	диклофенак пробенецид циметидин	не известны

метаболизма системой СYP3A4 (метаболизм первого прохождения). СYP3A4 локализуется в апикальной части энтероцитов тонкой кишки и гепатоцитов. Биотрансформация лекарственных препаратов и других веществ, поступающих в организм с пищей, осуществляется до того, как препарат поступает в системный кровоток и реализует свое действие. Если препарат имеет низкую биодоступность при приеме внутрь по причине высокого пресистемного метаболизма, то сопутствующее назначение лекарственных средств или других веществ, влияющих на пресистемный метаболизм (т.е. являющихся его индукторами или ингибиторами), может значительно изменить биодоступность и соответственно действие и нежелательные эффекты препарата. Ингибиторы цитохрома СYP3A4 могут резко увеличить биодоступность препарата, повысить его концентрацию в крови и, таким образом, усилить эффект, что иногда сопоставимо с острой передозировкой. Описано 10-20-кратное повышение концентрации в крови ловастатина и симвастатина вследствие лекарственного взаимодействия препаратов с ингибиторами СYP3A4. Уровень аторвастатина, обладающего более высокой биодоступностью, около 12 % (таблица 2), повышается в меньшей степени – в 2-4 раза [63].

Определенная роль в развитии лекарственных взаимодействий принадлежит белкам-переносчикам в кишечной стенке [64]. Одним из наиболее изученных белков-переносчиков является Р-гликопротеин, представляющий собой АТФ-зависимый насос, транспортирующий множество структурно и биохимически несвязанных веществ. Локализуясь в тонкой кишке, он располагается на обращенной в просвет поверхности эпителиоцита. Кроме того, Р-гликопротеин находится на мембранах желчных канальцев печени, проксимальных канальцев почек и эндотелиоцитов, составляющих гематоэнцефалический и гематотестикулярный барьеры. Гликопротеин Р влияет на распределение препарата, ограничивая всасывание лекарственного вещества из кишечника, облегчая его выведение посредством секреции в желчь и мочу и снижая его поступление в мозг и яички. Симвастатин, ловастатин, аторвастатин,

правастатин и питавастатин являются субстратами для Р-гликопротеина (таблица 2) [65-68]. Клинически значимого взаимодействия Р-гликопротеина с флувастатином и розувастатином не установлено [69]. Совместное применение статинов, являющихся субстратами для Р-гликопротеина, и ингибиторов Р-гликопротеина может привести к значимому повышению биодоступности статинов. Одновременное воздействие системы СYP3A4 и Р-гликопротеина в кишечной стенке обуславливает высокое пресистемное выведение симвастатина и ловастатина и, следовательно, уменьшает биодоступность. В таблице 6 приведены примеры лекарственных препаратов, одновременно являющихся ингибиторами СYP3A и Р-гликопротеина, что может привести к выраженному повышению биодоступности субстратов данных систем.

К индукторам Р-гликопротеина относятся дексаметазон, рифампицин. Их совместное применение со статинами, являющимися субстратами для Р-гликопротеина может привести к снижению биодоступности статина.

Таким образом, биодоступность статинов зависит от активности СYP3A4, белков-переносчиков, а также от содержимого и рН среды желудочно-кишечного тракта [18,71]. Менее чувствительны к вышеописанным условиям лекарственные препараты с высокой биодоступностью при приеме внутрь, поскольку их концентрация в крови в обычных условиях близка к максимальной. Хотя и у таких препаратов могут развиваться лекарственные взаимодействия, например в результате уменьшения печеночной элиминации из организма вследствие длительного параллельного назначения ингибитора СYP3A4.

От фармакологии к реальной практике.

Розувастатин – гидрофильный статин с высокой гепатоселективностью, низкой системной биодоступностью (очень ограниченное проникновение розувастатина во внепеченочные ткани и, следовательно, более низкий риск миотоксичности) с минимальным вовлечением в метаболизм системы СYP (в основном за счет участия энзима 2С9), что

Таблица 6. Примеры ингибиторов СYP3A и Р-гликопротеина In Vivo [70].

	Ингибиторы Р-гликопротеина	Не являются ингибиторами Р-гликопротеина
Сильные ингибиторы СYP3A	итраконазол, лопинавир / ритонавир, кларитромицин, ритонавир, кетоконазол, индинавир / ритонавир, кониваптан	вориконазол, нефазодон
Умеренные ингибиторы СYP3A	верапамил, дилтиазем, эритромицин, дронедазон	не установлены
Слабые ингибиторы СYP3A	хинидин, ранолазин, амиодарон, фелодипин, азитромицин	циметидин

определяет его хорошую переносимость [75,76]. По результатам проведенных исследований данных о клинически значимом взаимодействии между розувастатином и лекарствами, ингибирующими систему CYP, не получено [77].

Вышеуказанные особенности фармакокинетики розувастатина выделяют его среди других представителей группы статинов [78]. По сравнению с другими статинами, применяемыми в настоящее время в клинической практике, гиполипидемический эффект розувастатина наиболее выражен и позволяет снизить уровень ХС ЛНП на 46-55 % (по данным метаанализов до 52-63 %) в дозах 10-40 мг/сут соответственно [79]. Его способность снижать уровень ТГ и повышать уровень ХС ЛВП также более выражена по сравнению с другими статинами [12]. При назначении у пациентов с гиперхолестеринемией розувастатин в дозах 10-40 мг способен повышать уровень ХС ЛВП до 14 % и снижать уровень ТГ до 28 %. 90 % максимально возможного гиполипидемического эффекта розувастатина (оригинальный препарат Крестор, АстраЗенека, Великобритания) достигается через 2 недели от начала его приема. При этом терапия розувастатином отличается хорошей переносимостью с частотой развития побочных эффектов сопоставимой по сравнению с другими статинами [9]. Розувастатин хорошо изучен, благодаря программе GALAXY [80]. В частности в исследовании ASTEROID на фоне приема розувастатина в дозе 40 мг/сут и достижения уровня ХС ЛНП на 53 % меньше от исходного (средний уровень ХС ЛНП составил 1,6 ммоль/л) через 2 года наблюдения отмечено уменьшение объема АСБ [81]. Таким образом, розувастатин представляет собой яркий пример препарата, подтверждающего возможность одновременно проведения эффективного и безопасного лечения с низким риском лекарственных взаимодействий.

Следует соблюдать осторожность при назначении розувастатина совместно с циклоспорином, гемфиброзилом и ингибиторами протеаз (используемыми при лечении ВИЧ инфекции) в связи с риском токсичности из-за потенциально возможного фармакокинетического взаимодействия [78]. Перечисленные препараты являются ингибиторами белков-переносчиков, обуславливающих поступление розувастатина в печень (таблица 5). Совместное применение розувастатина 20 мг/сут с комбинированным препаратом ингибиторов протеаз лопинавир/ритонавир 400/100 мг/сут у здоровых добровольцев приводило к увеличению в 5 раз максимальной концентрации розувастатина [83]. Поэтому назначение розувастатина не рекомендуется больным с вирусом иммунодефицита человека, находящимся на терапии ингибиторами протеаз.

Совместное применение розувастатина и циклоспорина приводит к увеличению концентрации розувастатина в 11 раз, не влияя на плазменную концентрацию циклоспорина [84]. Прием ци-

клоспорина является противопоказанием для назначения розувастатина в дозе 10 мг/сут и выше. Совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению максимальной концентрации розувастатина в 2 раза [85]. Показано, что комбинированная гиполипидемическая терапия статинами и фибратами, либо статинами и никотиновой кислотой увеличивает риск возникновения миопатии, возможно, в связи с тем, что каждый из препаратов может вызывать развитие миопатии и по отдельности. Хотя данных за возможность фармакокинетически значимого взаимодействия между розувастатином и фенофибратом нет, не исключена вероятность фармакодинамического взаимодействия. В целях предосторожности одновременный прием фибратов противопоказан при назначении розувастатина в дозе 40 мг/сут. При одновременно приеме с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой рекомендуется начальная доза розувастатина 5 мг/сут.

Показано, что розувастатин может усиливать антикоагулянтный эффект варфарина, хотя механизм такого лекарственного взаимодействия пока не установлен. В настоящее время при одновременном назначении розувастатина с варфарином рекомендуется более тщательный контроль МНО [86].

Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению на 20 % AUC и на 30 % максимальной концентрации розувастатина [87]. Полученный эффект объясняется усилением моторики кишечника вследствие приема эритромицина.

Установлено, что одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26 % и 34 %, соответственно [88]. Это необходимо учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов.

Рифампицин (антибиотик, высоко активный в отношении *Mycobacterium tuberculosis*) способен оказывать влияние на функцию ферментов системы CYP и белков-переносчиков. Есть данные о возможном лекарственном взаимодействии статинов с рифампицином. Результаты экспериментальной работы показали, что рифампицин значительно подавлял гепатобилиарный транспорт розувастатина, в то время как иматиниб не оказывал влияния на выведение розувастатина из плазмы [89]. Совместное назначение розувастатина с рифампицином не оказало значимого влияния на фармакокинетику розувастатина в небольшой группе (n=18) здоровых мужчин [90]. Согласно данным о способности рифампицина подавлять активность белков-переносчиков OATP1B3 и OATP1B1, участвующих в транспорте розувастатина, комбинация этих препаратов может быть сопряжена с повышенным риском лекарственных взаимодействий и развития побочных эффектов (таблица 5).

Комбинация розувастатина с фенофибратом, эзетимибом, омега-3 жирными кислотами, про-

тивогрибковыми препаратами группы азолов или клопидогрелем выглядит безопасной, учитывая известную фармакокинетику и фармакодинамику лекарств, подтверждающую отсутствие возможного взаимодействия между ними [78]. Не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином. Таким образом, розувастатин можно рассматривать как относительно безопасный и хорошо переносимый препарат, побочные эффекты которого являются побочными эффектами характерными для группы статинов.

Заключение.

Знание фармакологических особенностей препарата необходимо врачу при подборе тера-

пии, особенно на долгосрочный период, какой является терапия статинами. Ни один препарат не может быть представлен как универсальный во всех случаях. Реальная клиническая практика подтверждает важность индивидуального подхода и принципа лечить больного, а не болезнь. Однако накопленный опыт и результаты многочисленных исследований позволяют предположить, что такие характеристики статина как гепатоселективность и отсутствие значимого взаимодействия с системой цитохрома P450 являются теми чертами препарата, которые позволяют минимизировать вероятность развития побочных эффектов и лекарственных взаимодействий.

Список литературы.

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. В пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. – №4. – с.4-52.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Mertz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-39.
3. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1769-81.
4. Hoffman KB, Kraus C, Dimbil M, Golomb BA. A survey of the FDA's AERS database regarding muscle and tendon adverse events linked to the statin drug class. *PLoS One*. 2012;7(8):e42866.
5. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al; American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation*. 2002 Aug 20;106(8):1024-8.
6. Guthrie RM. How safe is aggressive statin therapy? *Prog Cardiovasc Nurs*. 2006 Summer;21(3):140-5.
7. Shepberd J, Hummingbake DB, Stein EA, et al. Safety of rosuvastatin. *Am J Cardiol*. 2004 Oct 1;94(7):882-8.
8. McKenney JM. Efficacy and safety of rosuvastatin in treatment of dyslipidemia. *Am J Health Syst Pharm*. 2005 May 15;62(10):1033-47.
9. Rosenson RS. Rosuvastatin: a new inhibitor of HMG-coA reductase for the treatment of dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2003 Nov;1(4):495-505.
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
11. Catapano AL. Perspectives on low-density-lipoprotein cholesterol goal achievement. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:431-47.
12. Toth PP, Dayspring TD. Drug safety evaluation of rosuvastatin. *Expert Opin Drug Saf*. 2011 Nov;10(6):969-86.
13. McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, et al; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(8):689-98.
14. Neuwonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharm Ther* 2006;80:565-81.
15. White CM. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. *J Clin Pharmacol*. 2002 Sep;42(9):963-70.
16. Pfefferkorn J, Song Y, Sun K-L, et al. Design and synthesis of hepatoselective, pyrrole-based HMG-CoA reductase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007;17(16):4538-44.
17. Hamelin B, Turgeon J. Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1998;19(1):26-37.
18. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:117-26.
19. Martin PD, Mitchell PD, Schneck DW. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Nov;54(5):472-7.
20. Kantola T, Kivisto KT, Neuwonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:58-65.
21. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:S112-9.

22. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation*. 2003;108:2154-69.
23. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med*. 1998;339:799-805.
24. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1395-407.
25. Holdaas H, Fellström B, Cole E, et al; Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant*. 2005 Dec;5(12):2929-36.
26. Wanner C, Krane V. Lessons learnt from the 4D trial. [Article in English, French] *Nephrol Ther*. 2006 Feb;2(1):3-7.
27. März W, Genser B, Drechsler C, et al; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jun;6(6):1316-25.
28. Fonarow GC. Randomized clinical outcome trials of statins in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2008 Apr;4(2):225-9.
29. Flockhart DA, Oesterheld JR. Cytochrome P450-mediated drug interactions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000 Jan;9(1):43-76.
30. Flockhart DA (2007). "Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table". Indiana University School of Medicine. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/DDIs/table.aspx>. Copyright 2009, The Trustees of Indiana University. Last Updated On: January 25, 2012.
31. Ricketts ML, Boekschoten MV, Kreeft AJ, et al. The cholesterol-raising factor from coffee beans, cafestol, as an agonist ligand for the farnesoid and pregnane X receptors. *Mol Endocrinol*. 2007;21:1603-1616.
32. Moody DE, Fang WB, Lin SN, et al. Effect of rifampin and nelfinavir on the metabolism of methadone and buprenorphine in primary cultures of human hepatocytes. *Drug Metab Dispos*. 2009 Dec;37(12):2323-9.
33. Matsumoto S, Yamazoe Y. Involvement of multiple human cytochromes P450 in the liver microsomal metabolism of astemizole and a comparison with terfenadine. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Feb;51(2):133-42.
34. Daly AK, King BP. Pharmacogenetics of oral anticoagulants. *Pharmacogenetics*. 2003 May;13(5):247-52.
35. Park JY, Kim KA, Kim SL. Chloramphenicol is a potent inhibitor of cytochrome P450 isoforms CYP2C19 and CYP3A4 in human liver microsomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Nov;47(11):3464-9.
36. Zhang W, Ramamoorthy Y, Tyndale RF, Sellers EM. Interaction of buprenorphine and its metabolite norbuprenorphine with cytochromes P450 in vitro. *Drug Metab Dispos*. 2003 Jun;31(6):768-72.
37. Ricketts ML, Boekschoten MV, Kreeft AJ, et al. The cholesterol-raising factor from coffee beans, cafestol, as an agonist ligand for the farnesoid and pregnane X receptors. *Mol Endocrinol*. 2007;21:1603-1616.
38. Cocksott ID. Bicalutamide: clinical pharmacokinetics and metabolism. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):855-78.
39. Hidaka M, Fujita K, Ogikubo T, et al. Potent inhibition by star fruit of human cytochrome P450 3A (CYP3A) activity. *Drug Metab Dispos*. 2004 Jun;32(6):581-3.
40. Kimura Y, Ito H, Ohnishi R, Hatano T. Inhibitory effects of polyphenols on human cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *Food Chem Toxicol*. 2010 Jan;48(1):429-35.
41. Si D, Wang Y, Zhou YH, et al. Mechanism of CYP2C9 inhibition by flavones and flavonols. *Drug Metab Dispos*. 2009 Mar;37(3):629-34.
42. Bhardwaj RK, Glaeser H, Becquemont L, et al. Piperine, a major constituent of black pepper, inhibits human P-glycoprotein and CYP3A4. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Aug;302(2):645-50.
43. Venkataramanan R, Ramachandran V, Komoroski BJ, et al. Milk thistle, a herbal supplement, decreases the activity of CYP3A4, and uridine diphosphoglucuronosyl transferase in human hepatocyte cultures. *Drug Metab Dispos*. 2000 Nov;28(11):1270-3.
44. Guo Y, Zhang Y, Wang Y, et al. Role of CYP2C9 and its variants (CYP2C9*3 and CYP2C9*13) in the metabolism of lornoxicam in humans. *Drug Metab Dispos*. 2005 Jun;33(6):749-53.
45. He N, Zhang WQ, Shockey D, Edeki T. Inhibitory effects of H1-antihistamines on CYP2D6- and CYP2C9-mediated drug metabolic reactions in human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002 Feb;57(12):847-51.
46. Tatsumi A, Ikegami Y, Morii R, et al. Effect of ethanol on S-warfarin and diclofenac metabolism by recombinant human CYP2C9.1. *Biol Pharm Bull*. 2009 Mar;32(3):517-9.
47. Ming EE, Davidson MH, Gandhi SK, et al. Concomitant use of statins and CYP3A4 inhibitors in administrative claims and electronic medical records databases. *J Clin Lipidol*. 2008 Dec;2(6):453-63.
48. Bakhai A, Rigney U, Hollis S, Emmas C. Co-administration of statins with cytochrome P450 3A4 inhibitors in a UK primary care population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 May;21(5):485-93.
49. Neuwonen PJ. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010 Mar;11(3):323-32.
50. Prueksaritanont T, Gorbam LM, Ma B, et al. In vitro metabolism of simvastatin in humans [SBT] identification of metabolizing enzymes and effect of the drug on hepatic P450s. *Drug Metab Dispos* 1997 Oct;25(10):1191-9.
51. Neuwonen PJ, Jalava K-M. Itraconazole drastically increases plasma concentrations of lovastatin and lovastatic acid. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60(1):54-61.
52. Zhou S, Yung Chan S, Cher Goh B, et al. Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(3):279-304.

53. Mück W. *Clinical pharmacokinetics of cerivastatin*. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Aug;39(2):99-116.
54. Boberg M, Angerbauer R, Fey P, et al. *Metabolism of cerivastatin by human liver microsomes in vitro*. *Drug Metab Dispos*. 1997 Mar;25(3):321-31.
55. Fischer V, Jobanson L, Heitz F, et al. *The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor fluvastatin: effect on human cytochrome P-450 and implications for metabolic drug interactions*. *Drug Metab Dispos* 1999 Mar;27(3):410-6.
56. Neuwonen PJ, Kantola T, Kivisto KT. *Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole*. *Clin Pharmacol Ther* 1998 Mar;63(3):332-41.
57. Everett DW, Chando TJ, Didonato GC, et al. *Biotransformation of pravastatin sodium in humans*. *Drug Metab Dispos* 1991 Jul;19(4):740-8.
58. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, et al. *Lack of effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy subjects*. *Br J Clin Pharmacol*. 2003 Jan;55(1):94-9.
59. Sbitara Y, Sugiyama Y. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions*. *Pharmacol Ther*. 2006 Oct;112(1):71-105.
60. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#substrates>. The University of Washington Drug Interaction Database. 2011.
61. Bailey DG, Dresser GK. *Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs*. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004;4(5):281-97.
62. Arayne MS, Sultana N, Bibi Z. *Grape fruit juice-drug interactions*. *Pak J Pharm Sci*. 2005 Oct;18(4):45-57.
63. Motobiro KATO. *Intestinal First-Pass Metabolism of CYP3A4 Substrates* *Drug Metab. Pharmacokinet*. 2008;23 (2):87-94.
64. Tirona RG. *Ethnic differences in statin disposition*. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:311-6.
65. Sakaeda, T, Takara, K, Kakumoto, et al. *Simvastatin and lovastatin, but not pravastatin, interact with MDR1*. *J Pharm Pharmacol* 2002;54:419-23.
66. Hochman, J, H, Pudvab, N, Qiu, J, et al. *Interactions of human P-glycoprotein with simvastatin, simvastatin acid, and atorvastatin*. *Pharm Res* 2004;21,1686-91.
67. Kivisto, K, T, Zukunft, J, Hofmann, U, et al. *Characterisation of cerivastatin as a P-glycoprotein substrate: studies in P-glycoprotein-expressing cell monolayers and *mdr1a/b* knock-out mice*. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004;370,124-30.
68. Matsushima, S, Maeda, K, Kondo, C, et al. *Identification of the hepatic efflux transporters of organic anions using double-transfected Madin-Darby canine kidney II cells expressing human organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1)/ multidrug resistance-associated protein 2, OATP1B1/multidrug resistance 1, and OATP1B1/breast cancer resistance protein*. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;314, 1059-67.
69. Goard CA, Matber RG, Vinepal B, et al. *Differential interactions between statins and P-glycoprotein: implications for exploiting statins as anticancer agents*. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2936-48. doi: 10.1002/ijc.25295.
70. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#potency>. The University of Washington Drug Interaction Database. 2011.
71. Lennernäs H, Fager G. *Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences*. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:403-25.
72. Davidson MH. *Controversy surrounding the safety of cerivastatin*. *Expert Opin Drug Saf*. 2002 Sep;1(3):207-12.
73. Wang JS, Neuwonen M, Wen X, et al. *Gemfibrozil inhibits CYP2C8-mediated cerivastatin metabolism in human liver microsomes*. *Drug Metab Dispos*. 2002 Dec;30(12):1352-6.
74. Backman JT, Kyrklund C, Neuwonen M, Neuwonen PJ. *Gemfibrozil greatly increases plasma concentrations of cerivastatin*. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Dec;72(6):685-91.
75. McTaggart F. *Comparative pharmacology of rosuvastatin*. *Atherosclerosis*. 2003;Suppl4:9-14.
76. McKenney JM. *Pharmacologic characteristics of statins*. *Clin Cardiol* 2003;26:III32-38.
77. Olsson AG, McTaggart F, Raza A. *Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor*. *Cardiovasc Drug Rev*. 2002 Winter;20(4):303-28.
78. Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. *Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia*. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(1):11-28.
79. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al.; STELLAR Study Group. *Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial)*. *Am J Cardiol*. 2003 Jul 15;92(2):152-60.
80. Schuster H. *The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk*. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007 Mar;5(2):177-93.
81. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al.; ASTEROID Investigators. *Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial*. *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1556-65. Epub 2006 Mar 13.
82. Lee E, Ryan S, Birmingham B, et al. *Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment*. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78(4):330-41.
83. Kiser JJ, Gerber JG, Predbomme JA, et al. *Drug/Drug interaction between lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in healthy volunteers*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Apr 15;47(5):570-8.
84. Simonson SG, Raza A, Martin PD, et al. *Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered an antirejection regimen including cyclosporine*. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Aug;76(2):167-77.
85. Bergman E, Matsson EM, Hedeland M, et al. *Effect of a single gemfibrozil dose on the pharmacokinetics of rosuvastatin in bile and plasma in healthy volunteers*. *J Clin Pharmacol*. 2010 Sep;50(9):1039-49.

86. *Simonson SG, Martin PD, Mitchell PD, et al. Effect of rosuvastatin on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics. J Clin Pharmacol. 2005 Aug;45(8):927-34.*
 87. *Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, et al. The effect of erythromycin on the pharmacokinetics of rosuvastatin. Eur J Clin Pharmacol. 2003 May;59(1):51-6.*
 88. *Simonson SG, Martin PD, Warwick MJ, et al. The effect of rosuvastatin on oestrogen & progestin pharmacokinetics in healthy women taking an oral contraceptive. Br J Clin Pharmacol. 2004 Mar;57(3):279-86.*
 89. *Bergman E, Hedeland M, Bondesson U, Lennernäs H. The effect of acute administration of rifampicin and imatinib on the enterohepatic transport of rosuvastatin in vivo. Xenobiotica. 2010 Aug;40(8):558-68.*
 90. *Zhang W, Deng S, Chen XP, et al. Pharmacokinetics of rosuvastatin when coadministered with rifampicin in healthy males: a randomized, single-blind, placebo-controlled, crossover study. Clin Ther. 2008 Jul;30(7):1283-9.*
 91. *<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#major>. The University of Washington Drug Interaction Database. 2011.*
-