doi: 10.17116/dokkardio2015136-46

Симптомы поражения мышц, обусловленные приемом статинов — влияние на тактику применения статинов: основные положения согласованного мнения экспертов Европейского общества по изучению атеросклероза о подходах к оценке, об этиологии и тактике ведения

Источник: *Stroes E.S., Thompson P.D., Corsini A., et al.* 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.

БА1В1-ПО — белок 1В1 — переносчик органических анионов
БПЭХ — белок — переносчик эфиров холестерина
ВГН — верхняя граница нормы
ГАТ — глицинамидинотрансфераза
КК — креатинкиназа
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ПОН — полимофризм одного нуклеотида
ПЭ — побочные эффекты
СД — сахарный диабет
СЖК — секвестранты желчных кислот
СПМ-СПС — симптомы поражения мышц, связанные с приемом статинов
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ФЛВ — фармакокинетические лекарственные взаимодействия
ХС — холестерин
PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9-го типа

Предпосылки к опубликованию согласованного мнения

Применение статинов считается одним из главных подходов к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и обычно безопасно и хорошо переносится [1]. В ходе выполнения РКИ частота развития побочных эффектов (ПЭ), включая жалобы на боли в мышцах, была сходной в группах приема статина и группах плацебо [2—4]; причем результаты сравнения с частотой развития ПЭ при использовании других средств, часто применяемых для профилактики осложнений ССЗ, в частности ингибиторов ангитензинпревращающего фермента [5] или β-блокаторов [6], свидетельствовали в пользу статинов. Однако применение статинов вызывает редкий ПЭ, который обозначают термином «миозит», определяя его как развитие симптомов поражения мышц в сочетании с существенным повышением концентрации креатинкиназы (КК) в крови.

КК представляет собой фермент, который выделяется из поврежденных миоцитов, и повышение его концентрации в крови более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) отмечается с частотой от 1 на 1000 до 1 на 10 000 человек в год [7] в зависимости от применяемого статина, его дозы и наличия или отсутствия других факторов риска. В течение последнего десятилетия несколько обсервационных исследований были посвящены оценке ряда других ПЭ статинов, включая жалобы, связанные с поражением мышц и опорно-двигательного аппарата, дискомфорт в органах желудочно-кишечного тракта, повышенную утомляемость, повышение концентрации печеночных ферментов, развитие периферической нейропатии, бессонницы и симптомов нейрокогнитивных расстройств. Кроме того, в ходе выполнения РКИ было отмечено небольшое увеличение риска развития сахарного диабета (СД) [8—10].

В отличие от РКИ, данные о больных, включенных в регистры, а также клинический опыт свидетельствуют о том, что 7—29% больных предъявляют жалобы на развитие симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов (СПМ-СПС) [11—15]. Такие симптомы обычно сопровождаются нормальной или слегка повышенной концентрацией КК в крови. СПМ-СПС, вероятно, во многом обусловливают высокую частоту прекращения приема статинов, которая может достигать 75% в течение 2 лет после начала терапии [16]. Действительно, у 65% больных, которые ранее принимали статины, основной причиной несоблюдения предписанного режима приема статина или прекращения его приема было развитие ПЭ, в основном СПМ-СПС [13]. Такое несоблюдение предписанного режима приема статина или прекращение его приема может оказывать существенное влияние на эффективность профилактики ССЗ. Это можно было предположить на основании данных о более высокой смертности больных пожилого возраста, у которых статины применялись с целью вторичной профилактики, при высокой степени соблюдения предписанного режима терапии по сравнению с низкой (смертность достигала 24 и 16% соответственно; стандартизованное отношение риска 1,25; p=0,001) [17]. Были также получены сходные данные о снижении риска развития осложнений ССЗ на 15% при высокой степени соблюдения предписанного режима по сравнению с низкой степенью [18].

Имеется очень большая гетерогенность клинических проявлений симптомов поражения мышц, что находит отражение в использовании разных определений таких симптомов в литературе. Боли в мышцах, в том числе ноющего характера, ригидность мышц, болезненность или судороги (которые часто обозначают как «миалгии» [19]), которые связаны с приемом статинов, обычно бывают симметричными, но могут быть локализованными, а также могут сопровождаться мышечной слабостью; любой из таких эффектов развивается преимущественно в отсутствие повышения концентрации КК. Как указывалось ранее, частота сообщений о развитии симптомов поражения мышц в ходе выполнения рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований всегда ниже, чем по результатам анализа данных об участниках регистров или обсервационных исследований; при этом частота развития миалгии в ходе выполнения РКИ сходна в случае примене-

ния статина и плацебо [2—4, 20, 21]. Предполагается, что больные с сопутствующими заболеваниями и повышеным риском развития СПМ-СПС могут быть недостаточно представлены в РКИ. Кроме того, оценка частоты развития симптомов поражения мышц с помощью специальных анкет никогда не была включена в протоколы РКИ. В то же время отсутствие плацебо в ходе выполнения обсервационных исследований делает невозможным установить причинно-следственную связь между приемом статинов и развитием симптомов поражения мышц. По данным, имеющимся у экспертов, исследование STOMP (Effects of Statins on Muscle Performance) остается единственным рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием, специально разработанным для оценки влияния приема статинов на частоту развития СПМ-СПС и переносимость физических нагрузок [22]. В это исследование были включены 420 участников, ранее не применявших статины; этих больных распределяли в группу приема аторвастатина по 80 мг/сут или плацебо в течение 6 мес. В ходе выполнения исследования в группе аторвастатина и группе плацебо миалгии развились у 9,4 и 4,6% больных соответственно (p=0,054). Это позволяет предположить, что частота жалоб на развитие СПМ-СПС была существенно меньше, чем определяемая по данным обсервационных исследований. В ходе выполнения исследования STOMP не было отмечено статистически значимых различий между группами по показателям мышечной силы или переносимости физических нагрузок между группой применения статина и группой плацебо. В нескольких РКИ проводили опрос участников для выявления симптомов поражения мышц [20]. Причем и результаты других исследований свидетельствовали о сходной частоте жалоб, обусловленных поражением мышц [4, 20, 23, 24]. Однако следует отметить, что даже небольшое увеличение частоты развития миалгии будет обусловливать высокую распространенность такого ПЭ, учитывая большое число людей, принимающих статины.

Что касается тактики лечения, авторы ссылаются на данные H. Zhang и соавт. [14] о том, что 90% лиц, которые сообщили о развитии СПМ-СПС при приеме определенного статина, могли переносить прием другого статина и продолжать терапию в течение более 12 мес. Такие данные позволяют предположить, что симптомы, которые связывали с приемом статина, могли быть обусловлены другими причинами, а также, что нельзя распространять данные о непереносимости определенного статина на другие препараты, относящиеся к этому классу. Сходные результаты были получены W. Mampuya и соавт. [25]. Более того, по данным обсервационного исследования, выполненного в Дании в период с 1995 по 2010 г., увеличение числа назначений статинов само по себе сопровождается увеличением частоты несоблюдения предписанного режима их приема, а также прекращением их применения [26, 27]. На такие тенденции могут влиять несколько факторов. Распространение информации о статинах и их ПЭ, а также более широкое назначение статинов с целью первичной профилактики, т.е. в тех случаях, когда преимущества статинов не столь очевидны для пациентов, также может влиять на увеличение частоты несоблюдения предписанного режима приема статинов или прекращение их применения.

В настоящем документе, представляющем собой согласованное мнение экспертов Европейского общества по изучению атеросклероза, авторы делают обзор научной информации о механизмах развития миопатии, вызванной статинами, а также дают рекомендации врачам по тактике диагностики и лечения больных с СПМ-СПС. Авторы избегают термина «непереносимость статинов», так как он неспецифичен для определения СПМ-СПС. Данный документ может способствовать применению оптимальной терапии, направленной на снижение концентрации холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с целью максимального снижения риска развития осложнений ССЗ у больных с СПМ-СПС.

Оценка симптомов поражения мышц и установление диагноза поражения мышц, связанного с приемом статинов

Несмотря на то что группы экспертов, включая экспертов Американской ассоциации кардиологов и Американской коллегии кардиологов [28], а также Национальной ассоциации липидологов [19], представили определение термина СПМ-СПС, которое основано на результатах оценки выраженности симптомов и степени повышения концентрации КК в крови, гораздо меньше внимания уделялось клиническим диагностическим критериям. Действительно, установить определенный диагноз СПМ-СПС трудно, так как симптомы носят субъективный характер и остуствует диагностический тест, который мог бы служить «золотым стандартом». Следует отметить отсутствие обоснованной анкеты для оценки симптомов поражения мышц, несмотря на предложенный подход к количественной оценке выраженности симптомов поражения мышц в баллах, который применялся в ходе выполнения исследования STOMP, а также обсервационного исследования PRIMO [19]. Следовательно, по мнению авторов, установление с определенной долей вероятности диагноза СПМ-СПС должно основываться на характере симптомов поражения мышц, повышении концентрации КК в крови и их временно́й связи с началом или прекращением приема статина, а также возобновления терапии. Причем авторы предупреждают, что предлагаемое клиническое определение может быть неприемлемым для целей регуляторных органов.

В отсутствие стандартизованной классификации СПМ-СПС эксперты предлагают объединить все жалобы, обусловленные поражением мышц (например, боли, слабость или судороги) в понятие «мышечные симптомы», подразделяя их в зависимости от наличия или отсутствия повышения концентрации КК в крови **(см. таблицу)**. Боли и слабость в мышцах характерны для СПМ-СПС и обычно бывают симметричными, локализуются в проксимальных и крупных мышечных группах, включая мышцы бедра и ягодиц, икроножные мышцы и мышцы спины. Дискомфорт и слабость обычно развиваются рано (в течение 4—6 нед после начала приема статина [22]), но могут возникнуть и через много лет после начала терапии. Развитие новых симптомов может отмечаться при увеличении дозы статина или после начала приема препарата, который взаимодействует со статином. Следует отметить, что симптомы поражения мышц чаще развиваются у физически активных лиц [11]. В случае перерыва в приеме статина из-за развития СПМ-СПС при возобновлении приема того же самого статина симптомы поражения мышц обычно развиваются быстрее.

В большинстве случаев СПМ-СПС не сопровождаются существенным повышением концентрации КК в крови [24, 29]. Частота развития СПМ-СПС, при которых концентрация КК повышена более чем в 10 раз по сравнению с ВГН (обычно такое поражение мышц обозначают как миопатию), достигает примерно 1 случая на 10 000 человек в год при применении стандартной дозы статина (например, симвастатина по 40 мг/сут). Риск развития

миопатии варьирует при использовании разных статинов и увеличивается не только при увеличении дозы статина, но и при наличии факторов, которые обусловливают повышение концентрации статина в крови (например, генетические факторы, определенная этническая принадлежность, лекарственные взаимодействия, характеристики больного) [30]. Подробно факторы, влияющие на концентрацию статина в крови, представлены в **блоке 1**.

Рабдомиолиз представляет собой тяжелую форму поражения мышц, которая сопровождается очень высокой концентрацией КК в крови и развитием миоглобинемии и/или миоглобинурии и, соответственно, повышенным риском развития почечной недостаточности. Частота развития рабдомиолиза при использовании статинов составляет 1 случай на 100 000 человек в год [7] (С учетом редкого повышения уровня КК в крови при применении статинов не рекомендуется в качестве стандартной тактики наблюдение за концентрацией КК). Следует отметить, что даже при определении повышенного уровня КК в крови в отсутствие клинических проявлений поражения мышц тактика не определена.

Причинно-следственная связь симптомов поражения мышц с приемом статинов становится более вероятной в тех случаях, когда повышенная концентрация КК снижается после прекращения приема статина или лекарственного средства, с которым статин мог взаимодействовать, или когда симптомы поражения мышц существенно регрессируют в течение нескольких недель после прекращения приема статина и/или опять развиваются в течение 1 мес после возобновления приема препарата. Продолжительность периода до развития СПМ-СПС также зависит от применяемой дозы статина и периода между прекращением приема статина и его возобновлением. Для подтверждения диагноза СПМ-СПС предлагают выполнение индивидуальных клинических исследований с использованием активного препарата и плацебо [31], но в реальной амбулаторной практике, по мнению экспертов, выполнение таких исследований невозможно.

Тактика ведения больных с симптомами поражения мышц, связанными с приемом статинов

Если больной предъявляет жалобы на развитие симптомов поражения мышц, врач должен оценить факторы риска, которые могут предрасполагать к развитию миопатии, связанной с приемом статинов, а также исключить вторичные причины миопатии (особенно гипотиреоз и другие такие распространенные миопатии, как ревматическая полимиалгия или высокая физическая активность) и повторно оценить показания к приему статинов. Врачу следует помнить, что другие часто назначаемые препараты, в частности противовоспалительные (кортикостероиды), нейролептики (рисперидон, галоперидол), иммунодепрессанты и противовирусные средства (ингибиторы протеаз вируса иммунодефицита человека), гиполипидемические препараты (гемфиброзил), а также наркотические средства (алкоголь, опиоды и кокаин) также могут вызвать развитие ПЭ, обусловленных поражением мышц. Несколько факторов, включая женский пол, определенную этническую принадлежность, наличие системного заболевания, небольшие размеры тела, предрасполагают к развитию СПМ-СПС **(см. блок 1)**; причем с увеличением числа таких факторов возрастает риск развития СПМ-СПС [9, 30, 32—34].

Кроме того, фармакокинетические лекарственные взаимодействия (ФЛВ), которые усиливают воздействие статинов, увеличивают риск развития миопатии, связанной с приемом статинов **(блок 2)**. Сопутствующий прием статина и препаратов, которые подавляют изоферменты цитохрома Р450 (CYP450), а также белка 1В1— переносчика органических анионов (БА1В1-ПО) или Р-гликопротеина 1-го типа, сопровождается повышенным риском развития или усиления болей в мышцах. Полифармакотерапия, включая применение как назначенных врачом препаратов, так и принимаемых самостоятельно, а также применение препаратов, отпускаемых без рецепта (например, витамины, минералы и лекарственные травы), могут обусловливать ФЛВ со статинами. Кроме того, возможна роль и фармакогенетических факторов, которые могут влиять на концентрацию статинов в крови и на взаимодействие статинов с другими лекарственными средствами.

После исключения вторичных причин развития миопатии, а также факторов, предрасполагающих к ней, эксперты предлагают повторно оценивать показания к приему статинов.

Тактика ведения больных с симптомами поражения мышц и повышением концентрации креатинкиназы менее чем в 4 раза по сравнению с верхней границей нормы

У большинства больных, предъявляющих жалобы на развитие симптомов поражения мышц, концентрация КК в крови соответствует норме либо слабо или умеренно повышена (менее чем в 4 раза по сравнению с ВГН) [35]. У лиц с низким риском развития осложнений ССЗ необходимо повторно оценить показания к приему статинов, а преимущества таких терапевтических изменений образа жизни, как отказ от курения, снижение артериального давления и соблюдение средиземноморской диеты необходимо сопоставлять с риском продолжения приема статина. Напротив, при высоком риске развития осложнений ССЗ или наличии СД преимущества продолжения приема статина должны сопоставляться с выраженностью симптомов поражения мышц. Временное прекращение приема статина с последующей одной или более попытками вернуться к терапии (после периода вымывания) нередко может помочь в установлении причинно-следственной связи развития симптомов поражения мышц с применением статинов. В качестве дополнительной тактики можно предложить использование другого статина, прием статина в наименьшей дозе, прерывистый прием статина (т.е. не ежедневный прием), высокоэффективного статина или применение других гиполипидемических средств (см. далее).

Тактика ведения больных с симптомами поражения мышц и повышением концентрации креатинкиназы более чем в 4 раза по сравнению с верхней границей нормы

У лиц с низким риском развития осложнений ССЗ при развитии симптомов поражения мышц, которое сопровождается повышением концентрации КК в крови более чем в 4 раза по сравнению с ВГН, следует прекратить применение статина и оценить обоснованность его назначения. Если применение статина считается важным, можно попробовать применить другой статин в меньшей дозе и наблюдать за концентрацией КК. У больных с высоким риском развития осложнений ССЗ с симптомами поражения мышц и увеличением концентрации КК более чем в 4 раза выше ВГН (но менее чем в 10 раз по сравнению с ВГН) терапия статином может быть продолжена при наблюдении за концентрацией КК, но прием статина должен быть прекращен (хотя бы временно), если концентрация КК более чем в 10 раз превыша-

ет ВГН. В таких случаях не следует возобновлять прежний режим приема статина. Если концентрация КК снижается после прекращения приема статина, следует предпринять попытку применения его в менее высокой дозе при наблюдении за концентрацией КК. Сохранение повышенной концентрации КК может быть обусловлено имеющейся у больного миопатией (например, обусловленной гипотиреозом или метаболическими нарушениями); в таких случаях следует учитывать возможность направления больного к специалисту по нейромышечным заболеваниям.

Если концентрация КК более чем в 10 раз превышает ВГН в отсутствие определенной причины такого повышения (например, физических упражнений), прием статина следует прекратить в связи с высоким риском развития рабдомиолиза. В случае последующего снижения концентрации КК до нормы можно учитывать возможность возобновления приема менее высокой дозы другого статина при тщательном наблюдении за выраженностью симптомов поражения мышц и концентрации КК. При предполагаемом развитии рабдомиолиза прием статина не должен возобновляться. Развитие рабдомиолиза следует предполагать при выраженных болях в мышцах, общей слабости и признаках миоглобинемии и миоглобинурии. Такие больные, а также больные, у которых имеется очень высокая концентрация КК (например, в 40 раз превышающая ВГН), должны обследоваться для исключения нарушения функции почек (им следует выполнять анализ мочи и измерять концентрацию креатинина в крови). У таких больных при лечении рабдомиолиза рекомендуются внутривенное введение жидкости и подщелачивание мочи в зависимости от его тяжести и наличия поражения почек [36]. Если имеются показания, для снижения уровня ХС ЛПНП могут применяться гиполипидемические средства, не относящиеся к классу статинов.

Современные подходы к лечению больных со связанными с приемом статинов симптомами поражения мышц

Если симптомы поражения мышц исчезают, а концентрация КК нормализуется после прекращения приема статина, можно учитывать возможность возобновления применения того же самого статина в меньшей дозе или перевод больного на прием другого статина. При переносимости такой терапии доза статина может быть увеличена для достижения целевого уровня ХС ЛПНП в крови или для той концентрации ХС ЛПНП, которой можно достичь при минимальных жалобах больного на симптомы поражения мышц. Если больной не может переносить такую тактику, можно учитывать возможность приема статина через день или 2 раза в неделю с целью достижения целевого уровня ХС ЛПНП. Несмотря на методологические ограничения исследований (небольшой объем выборки, ретроспективный характер, отсутствие слепого метода и рандомизации), их результаты позволяют предположить, что прием статина через день или 2 раза в неделю позволяет снизить концентрацию ХС ЛПНП на 12—38%. Причем следует отметить, что при такой тактике статины могли принимать 70% больных, которые ранее не переносили эти препараты [37]. В целом считается обоснованным применение менее высоких доз более мощных статинов, имеющих больший период полувыведения (аторвастатин, розувастатин или питавастатин).

Если концентрация ХС ЛПНП остается выше целевой, несмотря на применение максимально переносимой дозы статина, у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ следует учитывать возможность добавления снижающего концентрацию ХС ЛПНП препарата, который не относится к классу статинов, для более выраженного снижения уровня ХС ЛПНП в крови [38, 39]. Известно, что прием эзетимиба приводит к снижению концентрации ХС ЛПНП на 15—20%, характеризуется простым режимом дозирования и сопровождается небольшим числом ПЭ [40]. Кроме того, имеются данные о том, что добавление эзетимиба к статину приводит к снижению частоты развития осложнений ССЗ [41]. У больных с СПМ-СПС сочетанное применение эзетимиба и флувастатина XL приводило к снижению концентрации ХС ЛПНП в крови на 46%, а переносимость такой сочетанной терапии не отличалась от изолированного приема эзетимиба [42]. Использование секвестрантов желчных кислот (СЖК) позволяет снизить концентрацию ХС ЛПНП на 15—25% в зависимсоти от типа препарата и его дозы, а у больных с СД также может снизить концентрацию глюкозы в крови [43, 44]. Режим применения колесевелама проще по сравнению с другими препаратами и он лучше переносится. Сочетанное применение СЖК и эзетимиба позволяет снизить концентрацию ХС ЛПНП примерно на 30—35%.

Прием фенофибрата может привести к снижению концентрации ХС ЛПНП на 15—20% у больных с его высоким исходным уровнем в отсутствие сопутствующей гипертриглицеридемии [45]. Режим дозирования фибратов прост, а их применение характеризуется высокой безопасностью, которая была подтверждена в ходе выполнения исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes and Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), несмотря на отсутствие дополнительного снижения риска развития осложнений ССЗ, а также наличие данных об обратимом повышении концентрации креатинина в крови на фоне терапии [46, 47]. В отличие от применения гемфиброзила, при добавлении фенофибрата к статину не отмечалось увеличения риска развития рабдомиолиза [48]. Применение никотиновой кислоты также приводит к снижению концентрации ХС ЛПНП на 15—20% [49], но результаты относительно недавно выполненных крупных РКИ свидетельствуют об увеличении риска развития ПЭ при приеме никотиновой кислоты в дополнение к базовой терапии статином в отсутствие статистически значимого положительного влияния на риск развития осложнений ССЗ. В связи с этим применение производных никотиновой кислоты стало неприемлемым в Европе [50, 51].

Таким образом, врачи и работники здравоохранения должны учитывать возможность применения эзетимиба в качестве препарата первого ряда, а затем уже рассматривать возможность применения СЖК или фибратов в сочетании с эзетимибом при необходимости достижения рекомендуемого снижения концентрации ХС ЛПНП.

Использование компонентов пищи, оказывающих положительное влияние на здоровье

В дополнение к диетотерапии, включающей низкое содержание насыщенных жиров в отсутствие употребления *транс*-насыщенных жиров, употребление неперевариваемых пищевых волокон, способных растворяться в воде (в основном подорожника по 10 г/сут), а также продуктов с добавлением растительных стеролов и станолов (по 2 г/сут) также позволяет снизить концентрацию ХС ЛПНП примерно на 7 и 10% соответственно [52, 53].

Употребление компонентов диеты Portfolio, включающей растительные стеролы, соевый белок, неперевари-

ваемые пищевые волокна, способные растворяться в воде и орехи, позволяет снизить концентрацию ХС ЛПНП на 20—25% [54]. По мнению экспертов, такой подход к снижению концентрации ХС ЛПНП у больных с СПМ-СПС приемлем как при изолированном использовании, так и в сочетании с приемом статинов или гиполипидемических препаратов, относящихся к другим классам.

Использование дополнительных средств

Имеется ряд дополнительных терапевтических средств, включая пищевые добавки, содержащие убихинон (коэнзим Q_{10}) и витамин D, применение которых, вероятно, может улучшить переносимость статинов. Следует, однако, отметить, что результаты двойного слепого РКИ и мета-анализа РКИ [55, 56] не подтвердили гипотезу о том, что применение коэнзима Q_{10} даже в высокой дозе может уменьшить выраженность симптомов поражения мышц у больных с СПМ-СПС. Данные об эффективности применения витамина D также противоречивы [57—60], несмотря на то что у многих больных с СПМ-СПС уровень витамина D в крови снижен. Следовательно, эксперты не рекомендуют применение пищевых добавок, содержащих коэнзим Q_{10} или витамин D, для лечения больных с СПМ-СПС.

Красный дрожжевой рис (*Monascus purpureus*) представляет собой ферментированный продукт, употребление которого в ходе выполнения непродолжительного РКИ [61] позволяло снизить концентрацию ХС ЛПНП на 20—30%. Такой эффект очасти обусловлен наличием монаколина К — вещества, сходного с ловастатином, подавляющего синтез ХС в печени, а также растительных стеролов, которые снижают абсорбцию ХС. Несмотря на то что недавно полученные данные позволяют предположить эффективность и хорошую переносимость такого подхода к снижению концентрации ХС ЛПНП [62], остается ряд нерешенных проблем, включая отсутствие надежных доказательств эффективности и переносимости красного риса при его длительном употреблении, а также отсутствие стандартизации его использования. Это обусловливает вариабельность биодоступности разных препаратов, содержащих красный рис, а также возможность токсических эффектов, обусловленных содержанием примесей. Более того, употребление красного риса также может вызывать развитие СПМ-СПС вследствие содержания вещества, сходного со статинами. По мнению экспертов, для того чтобы рекомендовать употребление красного риса с целью снижения риска развития осложнений ССЗ, необходимо досконально проверить эффекты его применения в ходе тщательно разработанных длительных РКИ.

Применение новых гиполипидемических средств у больных с обусловленными приемом статинов симптомами поражения мышц

К новым перспективным гиполипидемическим препаратам относятся ингибиторы фермента пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (proprotein convertase subtilisin/kexin 9 — PCSK9) и ингибиторы белка — переносчика эфиров холестерина (БПЭХ). Такие препараты предлагают в качестве альтернативы применению статинов у больных со стойкими СПМ-СПС.

Ингибиторы фермента пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9)

PCSK9 представляет собой циркулирующий в крови белок, который связывается с рецепторами ЛПНП и обусловливает их деградацию [63]. Впервые этот белок был обнаружен в 2003 г., и была установлена его связь с гиперхолестеринемией, наследуемой по аутосомно-доминантному типу. Подавление PCSK9 стало одним из терапевтических подходов к снижению концентрации ХС ЛПНП у человека [64, 65]. Клиническая разработка моноклональных антител человека развивается очень быстро, в наибольшей степени — таких препаратов, как эволокумаб, алирокумаб и бокоцизумаб. Результаты всех исследований по оценке эффектов таких препаратов свидетельствуют о выраженном снижении концентрации ХС ЛПНП на 50—60% за счет их использования у больных с разными характеристиками [64, 65], включая больных, которые не переносят статины [66—68]. Причем применение ингибиторов PCSK9 сопровождалось низкой частотой развития симптомов поражения мышц; это подтверждается предположение о том, что применение статинов, а не снижение концентрации ХС ЛПНП обусловливает развитие миопатии. В ходе выполнения клинических исследований, включавших в целом более 6000 больных, у которых терапия применялась в течение 3—12 мес, переносимость подкожно вводимых ингибиторов PCSK9 была очень хорошей при очень небольшой частоте реакций в месте инъекции и в отсутствие статистически значимых изменений биохимических показателей функции печени или повышения концентрации КК [69, 70]. В настоящее время продолжаются 4 крупных РКИ по оценке влияния применения препаратов такого класса на риск развития осложнений ССЗ, а первые результаты таких исследований предполагается получить в 2017 г. [71—74].

Ингибиторы белка — переносчика эфиров холестерина

БПЭХ участвуют в процессе обмена триглицеридов и эфиров ХС между липопротеинами. Ингибиторы БПЭХ могут существенно повышать уровень ХС липопротеинов высокой плотности в крови. В наибольшей степени разработаны 2 препарата, относящиеся к такому классу: анацетрапиб и эвацетрапиб, которые в равной степени снижают концентрацию ХС ЛПНП на 25—40% [75, 76]. Механизм снижения концентрации ХС ЛПНП включает увеличение фракционной скорости удаления аполипопротеина В ЛПНП из крови, хотя молекулярная основа для такого эффекта до сих пор неясна. Следует отметить, что применение ингибиторов БПЭХ не оказывало ПЭ, обусловленных токсическим влиянием на мышцы. В настоящее время продолжаются 2 крупных клинических исследования по оценке влияния применения анацетрапиба и эвацетрапиба на риск развития осложнений ССЗ у больных с высоким риском развития таких осложнений [77, 78].

Возможные механизмы развития миопатии, вызванной приемом статинов

Механизмы развития СПМ-СПС и миопатии, обусловленной приемом статинов, остаются недостаточно понятными, несмотря на несколько предполагаемых механизмов [79]. Наибольший интерес привлекают два возможных механизма: изменения утилизации энергии клетками и нарушение функции митохондрий [80—95]. На фоне применения статинов отмечали патологическое изменение функции митохондрий, которое сопровождалось уменьшением содержания в клетках коэнзима Q_{10}, даже в отсутствие клинических проявлений поражения мышц. Существует мнение о том, что прием статинов лишь способствует проявлению недиагностированных патологиче-

ских изменений митохондрий [96]. Следует отметить, что у больных с ожирением и резистентностью к инсулину, а также у больных с семейным анамнезом СД 2-го типа или клинически явным СД 2-го типа часто отмечается снижение как обмена аденозинтрифосфата в мышцах, так и способности к окислению [97, 98]. Влияние статинов на митохондрии мышц оценивали с помощью разных методов: от морфометрии до исследований in vivo с помощью магнитной резонансной спектроскопии; причем при использовании каждого из таких методов оценивали разные характеристики функции митохондрий [96].

На основании таких наблюдений можно предполагать, что прием статинов приводит к снижению функции митохондрий, уменьшает образование энергии и нарушает деградацию мышечных белков, т.е. к изменениям, каждое из которых может влиять на развитие симптомов поражения мышц [99]. Следует, однако, отметить, что подтверждение такой гипотезы затруднено в связи с трудностью вызвать развитие миопатии в ходе выполнения доклинических исследований [100—103]. Только недавно удалось отметить развитие миопатии/миозита у мышей с генетически обусловленным дефицитом липина-1, фосфатазы фосфатидной кислоты, которая была связана с нарушением аутофагии и наличием патологически измененных митохрондрий [104]. С помощью такой модели выраженность миопатии/миозита могла усиливаться за счет сопутствующего применения статина; было установлено, что как дефицит липина-1, так и применение статинов могли задерживать образование аутолизосом.

Предполагается, что наличие стойкой миопатии отражает развитие структурных повреждений мышц [81]. Результаты анализа биоптатов мышц у небольшого числа больных с СПМ-СПС и нормальной концентрацией КК позволяют предположить, что в развитии поражения мышц играют роль патологические изменения функции митохондрий [80, 81]. В то же время в ходе выполнения других исследований, включавших больных с СПМ-СПС и повышенной концентрацией КК, не удалось установить патологические структурные изменения в миоцитах [82]. Предполагается также, что в редких случаях прием статинов может провоцировать развитие идиопатического воспалительного миозита или некротизирующей миопатии, обусловленноой иммунными механизмами. Так, прием статинов увеличивает риск развития антител к 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазе, который зависит от длительности применения статина и его дозы, а также увеличиается у мужчин, больных СД и лиц с генетической предрасположенностью [35, 105]. В целом, несмотря на определенные результаты доклинических исследований, в настоящее время патофизиологические звенья развития СПМ-СПС остаются неустановленными.

Генетическая предрасположенность к развитию связанных с приемом статинов симптомов поражения мышц

Несмотря на то что генетическое тестирование у больных с миопатией, связанной с приемом статинов, выполняется нечасто, при наличии вариантных генов, кодирующих транспортеры как в печени, так и скелетных мышцах, имеется несколько явных генетических маркеров, которые обусловливают повышение концентрации статина в крови, что связано с развитием токсического влияния на мышцы [106—109]. Наиболее сильные связи были отмечены с полимофризмом одного нуклеотида (ПОН) *SLCO1B1*, который кодирует БА1В1-ПО [110]. В ходе выполнения исследования полногеномного поиска ассоциаций вариантов *SLCO1B1* SEARCH был установлен дефектный ПОН rs4149056 при сильной равновесной связи с ПОН c.521T_C, которая у гомозиготов была связана с увеличением до 18% риска развития симптомов поражения мыщц при приеме высокой дозы симвастатина, в то время как у гетерозиготов такой риск составлял лишь 3%; в отсутствие таких аллелей риск развития симптомов поражения мышц составлял 0,6% [111].

Сообщалось о повышенной частоте патогенетических вариантов генов, связанных с поражением мышц у больных с миопатией [96, 112—114], с увеличением в 13—20 раз частоты их выявления у больных с тяжелой миопатией по сравнению с общей популяцией [96, 112, 113]. В ходе выполнения одного исследования патогенетические варианты в 12 генах, связанных с мышечными заболеваниями, отмечались у 17,1% больных с тяжелой миопатией, связанной с приемом стаинов; у 16,1% больных с рабдомиолизом, вызванным физической нагрузкой, но не связанных с приемом статинов, и лишь 4,5% лиц, переносящих прием статинов [113]. Установлены и другие гены, которые могут обусловливать развитие миалгии, вызванной приемом статинов [115]; каждый из таких генов может обусловливать патофизиологическую связь с метаболизмом в мышцах, но в настоящее время отсутствуют достаточно убедительные доказательства их клинической значимости.

Глицинамидинотрансфераза (ГАТ) катализируют важную реакцию синтеза в печени и почках креатина, который используется в мышцах для образования креатинфосфата, — основного источника энергетических запасов в мышцах. В ходе выполнения 2 независимых исследований были получены данные о том, что связь между определенным генотипом и вызванной приемом статинов пониженной регуляции экскспрессии гена, кодирующего ГАТ, предупреждает развитие миопатии, вызванной приемом статинов [116]. Однако другие исследователи не смогли подтвердить наличие связи межжу ПОН rs9806699 ГАТ и миопатией, вызванной применением статина [117]. Очевидно, что необходимо выполнение новых исследований для определения механистической основы влияния генетической вариабельности ГАТ на риск развития СПМ-СПС. Другие возможные гены, которые непосредственно не связаны с миопатией, но могут влить на развитие симптомов поражения мышц, вызванных статинами, включают те, что кодируют ферменты, участвующие в метаболизме лекарств и их распределении, а также в функционировании митохондрий или убиквитинации [79, 118].

Генотипирование больных с СПМ-СПС, у которых в личном или семейном анамнезе имеются указания на заболевания мышц, предствляется обоснованным для установления диагноза имеющегося заболевания мышц [19]. Кандидатами для генотипирования могут также стать больные с подтвержденными длительно существующими СПМ-СПС, которые сохраняются в течение более 6 мес после прекращения приема статина [112], а также больные с симптомами поражения мышц и повышением концентрации КК более чем в 4 раза по сравнению с ВГН [114]. Определение новой последовательности генов, отвечающих за развитие заболевания мышц, у больных с высоким риском поражения мышц должно быть очень полезным для установления диагноза в таких случаях. Установление генетических факторов риска может повысить степень соблюдения предписанного режима терапии за счет организации более тщательного наблюдения за при-

менением статинов у таких больных. Однако в настоящее время недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать генетическое тестирование в качестве стандартной тактики обследования больных с СПМ-СПС.

Заключение экспертов

Таким образом, снижение концентрации ХС ЛПНП с помощью приема статинов приводит к снижению риска развития осложнений ССЗ на 40% у широкого круга лиц. Учитывая, что основная причина несоблюдения предписанного режима приема статинов или прекращения их применения связана с развитием субъективно воспринимаемых ПЭ, высокая распространенность СПМ-СПС, о которой свидетельствуют результаты обсервационных исследований, отрицательно влияет на реализацию положительного действия статинов на риск развития осложнений ССЗ [119]. В настоящее время отсутствует разработанная тактика предупреждения утраты положительных эффектов статинов, которая обусловлена развитием СПМ-СПС. В отсутствие общепринятого определения эксперты Европейского общества по изучению атеросклероза предлагают определять вероятность устновления диагноза СПМ-СПС на основании анализа характера симптомов, их временно́й связи с началом приема статинов, его прекращением (или возобновлением), а также повторными попытками возобновления терапии. Оптимальная терапия у таких больных должна включать применение максимально переносимой дозы статинов или даже не ежедневный прием препарата, в сочетании с ипользованием гиполипидемических препаратов, не относящихся к классу статинов, с целью достижения целевой концентрации ХС ЛПНП в крови.

Эксперты также подчеркивают необходимость дальнейших исследований для уточнения механизмов развития СПМ-СПС. Накопленные данные доклинических исследований свидетельствуют о том, что применение статинов приводит к снижению функции митохондрий и нарушению деградации мышечных белков, а это может обусловливать наличие патофизиологической связи между приемом статинов и развитием симптомов поражения мышц. В первую очередь выполнение клинических исследований должно помочь в понимании указанных механизмов и предложении терапевтических подходов к уменьшению выраженности СПМ-СПС. В отсутствие терапии, направленной на предупреждение таких симптомов, эксперты рекомендуют при непереносимости 3 статинов и более направлять больных к специалистам. Изучив проблему СПМ-СПС и выполнив соотвествующий анализ, эксперты предполагают, что при развитии клинически значимых СПМ-СПС следует предлагать использование альтернативных и/или новых терапевтических режимов гиполипидемической терапии, которые соответствуют индивидуальному риску развития осложнений ССЗ.

Таблица. **Определения симптомов поражения мышц**

Наличие или отсутствие «мышечных симптомов»	Определенная концентрация КК	Комментарий
Имеются	Нормальная	Часто обозначается как «миалгия». Может быть связан с приемом статина. Причинно-следственая связь неопределенная из-за отсутствия данных об увеличении частоты развития симптомов поражения мышц в ходе выполнения двойных слепых РКИ при сравнении групп статина и групп плацебо
Имеются	КК>ВГН<4 ВГН КК>4 ВГН<10 ВГН	Небольшое повышение концентрации КК в сочетании с симптомами поражения мышц обычно обусловлено чрезмерными физическими упражнениями или повышенной физической активностью, но могут быть связаны и с приемом статинов; это может указывать на повышенный риск развития более тяжелого сопутствующего поражения мышц [19]
Имеются	КК>10 ВГН	Представителями регуляторных органов и других организаций часто обозначается термином «миозит» или «миопатия» (причем даже в отсутствие результатов биопсии мышц или клинически подтвержденной слабостью мышц). В ходе выполнения двойных слепых РКИ при сравнении приема статинов и плацебо частота развития таких изменений составляла около 1 случая на 10 000 человек в год [4]. Боли обычно генерализованные и отмечаются в проксимальных мышечных группах, может быть болезненность в мышцах и мышечная слабость. Возможна связь с сопутствующим заболеванием мышц
Имеются	КК>40 ВГН	Обозначается так же, как рабдомиолиз при сочетании с нарушением функции почек и/или миоглобинурией
Отсутствуют	КК>ВГН<4 ВГН	Повышенная концентрация КК выявлется случайно, может быть связана с приемом статина, а также с физическими нагрузками. Следует учитывать необходимость проверки функции щитовидной железы
Отсутствуют	КК>4 ВГН	В ходе выполнения двойных слепых РКИ при регулярном наблюдении за лабораторными показателями отмечалось небольшое увеличение частоты повышения концентрации КК в крови в отсутствие клинических проявлений поражения мышц. Необходимо повторное определение концентрации КК, но даже при устойчивом сохранении повышенного уровня КК клиническое значение неясно.

Примечание. КК —креатинкиназа; ВГН — верхняя граница нормы.

***Блок 1*. Факторы риска развития симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов (адаптировано из G.B. Mancini и соавт. [9])**

Определенная группа факторов	Факторы
Антропометрические	Возраст старше 80 лет (в целом рекомендуют соблюдать осторожность у лиц старше 75 лет)
	Женский пол
	Низкий индекс массы тела
	Монголоидная раса
Сопутствующие заболевания	Острая инфекция
	Гипотиреоз (нелеченый и леченый)
	Нарушение функции почек (ХБП III, IV и V стадии) или печени
	Обструкция желчевыводящих путей
	Реципиенты трансплантируемых органов
	Тяжелая травма
	ВИЧ-инфекция
	Сахарный диабет
	Дефицит витамина D
Хирургические вмешательства	Хирургические вмешательства с большими метаболическими потребностями (эксперты Американской ассоциации кардиологов рекомендуют временно прекращать прием статинов до хирургических операций с большим объемом вмешательства [120])
Данные анамнеза	Повышение концентарции КК в анамнезе, особенно более 10 ВГН
	Наличие в анамнезе необъяснимых болей в мышцах, суставах или сухожилиях
	Воспалительные или врожденные метаболические, нейромышечные или мышечные заболевания (например, болезнь McArdle, дефицит карнитинпалмитоилтрансферазы II типа, дефицит миоаденилатдеаминазы или злокачественная гипертермия)
	Токсические воздействия статинов на мышцы в анамнезе
	Миопатия в анамнезе на фоне приема других гиполипидемических средств
Генетические факторы	Полиморфизм генов, кодирующих изоферменты цитохрома Р450 или транспортеры лекарственных препаратов
Другие факторы риска	Высокая физическая активность
	Определенные пищевые привычки (чрезмерное употребление грейпфрутового или клюквенного сока)
	Злоупотребление алкоголем
	Наркомания или токсикомания (кокаин, амфетамины, героин)

Примечание. ХБП — хроническая болезнь почек; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ВГН — верхняя граница нормы.

***Блок 2*. Факторы, влияющие на фармакокинетику статинов и риск развития симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов**

Наличие факторов риска или сопутствующих заболеваний (см. блок 1)
Применение высокой дозы статина
Полифармакотерапия
Лекарственные взаимодействия: сопутствующее применение определенных лекарственных средств, включая гемфиброзил; макролидные антибиотики; противогрибковые препараты, относящиеся к группе азолов; ингибиторы протеаз и другие иммуносупресивные препараты, например циклоспорин, ингибиторы изоферментов CYP450, БА1В1-ПО или Р-гликопротеина 1-го типа. Могут влиять на метаболизм статинов, повышать их концетрацию в крови и, следовательно, вызывать развитие СПМ-СПС
Могут играть роль фармакогенетические факторы

Примечание. БА1В1-ПО — белок 1В1 — переносчик органических анионов; СПМ-СПС — симптомы поражения мышц, связанного с приемом статинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., et al.* ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769—1818.
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Studyo f cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7—22.
3. *Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., et al*; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;359:2195—2207.
4. *Kashani A., Phillips C.O., FoodyJ.M., et al.* Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. Circulation 2006;114:2788—2797.
5. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000;355:253—259.
6. *Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al*; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mor- tality in the Losartan Intervention For End-

point reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359:995—1003.

7. *Law M., Rudnicka A.R.* Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol 2006;97: 52C—60C.
8. *Carter A.A., Gomes T., Camacho X., et al.* Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. BMJ 2013;346:2610.
9. *Mancini G.B., Tashakkor A.Y., Baker S., et al.* Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. Can J Cardiol 2013;29:1553—1568.
10. *Richardson K., Schoen M., French B., et al.* Statins and cognitive function: a systematic review. Ann Intern Med 2013;159:688—697.
11. *Bruckert E., Hayem G., Dejager S., et al.* Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients — the PRIMO study. Cardiovasc Drugs Ther 2005;19:403—414.
12. *Buettner C., Rippberger M.J., Smith J.K., et al.* Statin use and musculoskeletal pain among adults with and without arthritis. Am J Med 2012;125:176—182.
13. *Cohen J.D., Brinton E.A., Ito M.K., Jacobson T.A.* 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.
14. *Zhang H., Plutzky J., Skentzos S., et al.* Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. Ann Int Med 2013;158:526—534.
15. *El-Salem K., Ababeneh B., Rudnicki S., et al.* Prevalence and risk factors of muscle complications secondary to statins. Muscle Nerve 2011;44:877—881.
16. *Chodick G., Shalev V., Gerber Y., et al.* Long-term persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel. Clin Ther 2008;30:2167—2179.
17. *Jackevicius C.A., Mamdani M., Tu J.V.* Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. JAMA 2002;288:462—467.
18. *Chowdhury R., Khan H., Heydon E., et al.* Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J 2013;34:2940—2948.
19. *Rosenson R.S., Baker S.K., Jacobson T.A., et al.* Anassessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. J Clin Lipidol 2014;8:558—571.
20. *Ganga H.V., Slim H.B., Thompson P.D.* A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. Am Heart J 2014;168:6—15.
21. *Finegold J.A., Manisty C.H., Goldacre B., et al.* What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. Eur J Prev Cardiol 2014;21:464—476.
22. *Parker B.A., Capizzi J.A., Grimaldi A.S., et al.* Effect of statins on skeletal muscle function. Circulation 2013;127:96—103.
23. *Keech A., Collins S., MacMahon S., et al.* Three-year follow-up of the Oxford Cholesterol Study: assessment of the efficacy and safety of simvastatin in preparation for a large mortality study. Eur Heart J 1994;15:255—269.
24. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of simvastatin 40 mg daily on muscle and liver adverse effects in a 5-year randomized placebo-controlled trial in 20,536 high-risk people. BMC Clin Pharmacol 2009;9:6.
25. *Mampuya W.M., Frid D., Rocco M., et al.* Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. Am Heart J 2013;166:597—603.
26. *Nielsen S.F., Nordestgaard B.G., Bojesen S.E.* Statin use and reduced cancer-related mortality. N Engl J Med 2012;367:1792—1802.
27. *Nielsen S.F., Nordestgaard B.G.* Statin use before diabetes and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. Lancet Diabet Endocrinol 2014;2:894—900.
28. *Pasternak R.C., Smith S.C. Jr, Bairey-Merz C.N., 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;106:1024—1028.
29. *Downs J.R., Clearfield M., Tyroler H.A., et al.* Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). Additional perspectives on tolerability of long-term treatment with lovastatin. Am J Cardiol 2001;87:1074—1079.
30. *Armitage J.* The safety of statins in clinical practice. Lancet 2007;370:1781—1790.
31. *Joy T.R., Hegele R.A.* Narrative review: statin-related myopathy. Ann Intern Med 2009;150:858—868.
32. *Corsini A.* The safety of HMG-CoA reductase inhibitors in special populations at high cardiovascular risk. Cardiovasc Drugs Ther 2003;17:265—285.
33. *Armitage J., Baigent C., Collins R.* Misrepresentation of statin safety evidence. Lancet 2014;384:1263—1264.
34. *Ahmad Z.* Statin intolerance. Am J Cardiol 2014;113:1765—1771.
35. *Alfirevic A., Neely D., Armitage J., et al.* Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity. Clin Pharmacol Ther 2014;96:470—476.
36. *Bosch X., Poch E., Grau J.M.* Rhabdomyolysis and acute kidney injury. N Engl J Med 2009;361:62—72.
37. *Keating A.J., Campbell K.B., Guyton J.R.* Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. Ann Pharmacother 2013;47:398—404.
38. *Athyros V.G., Tziomalos K., Kakafika A.I., et al.* Effectiveness of ezetimibe alone or in combination with twice a week atorvastatin (10 mg) for statin intolerant high-risk patients. Am J Cardiol 2008;101:483—485.
39. *Reddy K.J., Singh M., Batsell R.R., et al.* Efficacy of combination drug pulse therapy in maintaining lipid levels in patients intolerant of daily statin use. J Clin Hypertens (Greenwich) 2009;11:766—768.
40. *Norata G.D., Ballantyne C.M., Catapano A.L.* New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and Lp(a) lowering drugs. Eur Heart J 2013;34:1783—1781
41. *Cannon C.P.,* IMPROVE-IT Investigators. IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial. A multicenter, double-blind, randomized study to establish the clinical benefit and safety of Vytorin (ezetimibe/simvastatin tablet) vs simvastatin monotherapy in high-risk subjects presenting with acute coronary syndrome. http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah- public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469669.pdf (22 November 2014).
42. *Stein E.A., Ballantyne C.M., Windler E., et al.* Efficacy and tolerability of Fluvastatin XL 80 mg alone, ezetimibe alone and the combination of Fluvastatin XL 80 mg with ezetimibe in patients with a history of muscle-related side effects with other statins: a randomized, double- blind, double-dummy trial. Am J Cardiol 2008;101:490—496.
43. *Davidson M.H., Dillon M.A., Gordon B., et al.* Colesevelam hydrochloride (cholestagel): a new, potent bile acid seques- trant associated with a low incidence of gastrointestinal side effects. Arch Intern Med 1999;159:1893—1900.
44. *Heel R.C., Brogden R.N., Pakes G.E., et al.* Colestipol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in patients with hypercholesterolaemia. Drugs 1980;19:161—180.
45. *Knopp R.H., Brown W.V., Dujovne C.A., et al.* Effects of fenofibrate on plasma lipo- proteins in hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. Am J Med 1987;83:50—59.
46. *Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C., et al.* Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563—1574.
47. *Keech A., Simes R.J., Barter P., et al.*; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366: 1849—1861.
48. *Guo J., Meng F., Ma N., et al.* Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia. Am J Cardiol 2012;110:1296—1301.
49. *Capuzzi D.M., Guyton J.R., Morgan J.M., et al.* Efficacy and safety of an extended-release niacin (Niaspan): a long-term study. Am J Cardiol 1998;82:74U—81U.
50. *AIM-HIGH Investigators, Boden W.E., Probstfield J.L., Anderson T., et al.* Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 2011;365:2255—2267.
51. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, prespecified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. Eur Heart J 2013;34:1279—1291.
52. *Anderson J.W., Davidson M.H., Blonde L., et al.* Long term cholesterol-lowering effects of psyllium as an adjunct to diet therapy in the treatment of hypercholesterolemia. Am J Clin Nutr 2000;71:1433—1438.
53. *Gylling H., Plat J., Turley S., et al.*; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. Atherosclerosis 2014;232:346—360.
54. *Jenkins D.J., Jones P.J., Lamarche B., et al.* Effect of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods given at 2 levels of intensity of dietary advice on serum lipids in hyperlipidemia: a randomized controlled trial. JAMA 2011;306:831—839.

55. *Taylor B.A., Lorson L., White C.M., Thompson P.D.* A randomized trial of Coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. Atherosclerosis 2015;238: 329—335.
56. *Banach M., Serban C., Sahebkar A., et al.,* Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effects of Coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clinic Proc 2015;90:24—34.
57. *Bookstaver D.A., Burkhalter N., Hatzigeorgiou C.* Effect of Coenzyme Q10 supplementation on statin-induced myalgias. Am J Cardiol 2012;110:526—529.
58. *Caso G., Kelly P., McNurlan M.A., LawsonW.E.* Effect of Coenzyme Q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. Am J Cardiol 2007;99:1409—1412.
59. *Pfeifer M., Begerow B., Minne H.W.* Vitamin D and muscle function. Osteoporos Int 2012;13:187—194.
60. *Michalska-Kasiczak M., Sahebkar A., Mikhailidis D.P., et al.;* Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group., Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia – a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. Int J Cardiol 2014;178C:111—116.
61. *Mannarino M.R., Ministrini S., Pirro M.* Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia. Eur J Intern Med 2014;25:592—599.
62. *Li Y., Jiang L., Jia Z., et al.* A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. PLoS One 2014; 9:e98611.
63. *Lambert G., Sjouke B., Choque B., et al.* The PCSK9 decade: thematic review series: new lipid and lipoprotein targets for the treatment of cardiometabolic diseases. J Lipid Res 2012;53:2515—2524.
64. *Stein E.A., Raal F.* Reduction of low-density lipoprotein cholesterol by monoclonal antibody inhibition of PCSK9. Annu Rev Med 2014;65:417—431.
65. *Norata G.D., Tibolla G., Catapano A.L.* Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2014;54:273—293.
66. *Stroes E., Colquhoun D., Sullivan D., et al.;* GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol 2014;63:2541—2548.
67. *Sullivan D., Olsson A.G., Scott R., et al.* Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. JAMA 2012;308:2497— 2506.
68. *Moriarty P.M., Thompson P.D., Cannon C.P., et al.* ODYSSEY ALTERNATIVE: efficacy and safety of alirocumab versus ezetimibe, in patients with statin intolerance as defined by a placebo run-in and statin rechallenge arm. http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@ sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469684.pdf (22 November 2014).
69. *Stein E.A., Giugliano R.P., Koren M.J., et al.* Efficacy and safety of evolocumab (AMG 145), a fully human monoclonal antibody to PCSK9, in hyperlipidaemic patients on various background lipid therapies: pooled analysis of 1359 patients in 4 Phase 2 trials. Eur Heart J 2014; 35:2249—2259.
70. *Tavori H., Melone M., Rashid S.* Alirocumab: PCSK9 inhibitor for LDL cholesterol reduction. Expert Rev Cardiovasc Ther 2014;12:1137—1144.
71. ClinicalTrials.gov. Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01764633. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01764633 (10 December 2014).
72. ClinicalTrials.gov. ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab SAR236553 (REGN727). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01663402. http ://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402 (10 December 2014).
73. ClinicalTrials.gov.The Evaluation of Bococizumab (PF-04950615) In Reducing The Occurrence Of Major Cardiovascular Events In High Risk Subjects (SPIRE-1). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01975376. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT01975376 (10 December 2014).
74. ClinicalTrials.gov. The Evaluation of Bococizumab (PF-04950615) In Reducing The Occurrence Of Major Cardiovascular Events In High Risk Subjects (SPIRE-2). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01975389. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT01975389 (10 December 2014).
75. *Davidson M., Liu S.X., Barter P., et al.* Measurement of LDL-C after treatment with the CETP inhibitor anacetrapib. J Lipid Res 2013;54:467— 472.
76. *Nicholls S.J., Brewer H.B., Kastelein J.J., et al.* Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial. JAMA 2011;306:2099—2109.
77. ClinicalTrials.gov. REVEAL: Randomized EValuation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01252953. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01252953 (10 December 2014).
78. ClinicalTrials.gov. A Study of Evacetrapib in High-Risk Vascular Disease (ACCEL- ERATE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01687998. http://clinicaltrials.gov/ show/NCT01687998 (10 December 2014).
79. *Needham M., Mastaglia F.L.* Statin myotoxicity: a review of genetic susceptibility factors. Neuromuscul Disord 2014;24:4—15.
80. *Phillips P.S., Haas R.H., Bannykh S., et al.*; Scripps Mercy Clinical Research Center. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. Ann Intern Med 2002;137:581—585.
81. *Mohaupt M.G., Karas R.H., Babiychuk E.B., et al.* Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. CMAJ 2009;181:E11—E18.
82. *Lamperti C., Naini A.B., Lucchini V., et al.* Muscle coenzyme Q10 level in statin-related myopathy. Arch Neurol 2005;62:1709—1712.
83. *Schick B.A., Laaksonen R., Frohlich J.J., et al.* Decreased skeletal muscle mitochondrial DNA in patients treated with high-dose simvastatin. Clin Pharmacol Ther 2007;81:650—653.
84. *Stringer H.A., Sohi G.K., Maguire J.A., Côté H.C.* Decreased skeletal muscle mitochon- drial DNA in patients with statin-induced myopathy. J Neurol Sci 2013;325:142—147.
85. *Laaksonen R., Jokelainen K., Laakso J., et al.* The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. Am J Cardiol 1996;77:851—854.
86. *Päivä H., Thelen K.M., Van Coster R., et al.* High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. Clin Pharmacol Ther 2005;78:60—68.
87. *Wu J.S., Buettner C., Smithline H., et al.* Evaluation of skeletal muscle during calf exercise by 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy in patients on statin medications. Muscle Nerve 2011;43:76—81.
88. *Marcoff L., Thompson P.D.* The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. J Am Coll Cardiol 2007;49:2231—2237.
89. *Hanai J., Cao P., Tanksale P., et al.* The muscle-specific ubiquitin ligase atrogin-1/MAFbx mediates statin-induced muscle toxicity. J Clin Invest 2007;117: 3940—3951.
90. *Mallinson J.E., Constantin-Teodosiu D., Sidaway J., et al.* Blunted Akt/FOXO signalling and activation of genes controlling atrophy and fuel use in statin myopathy. J Physiol 2009;587:219—230.
91. *Mallinson J.E., Constantin-Teodosiu D., Glaves P.D., et al.* Pharmacological activation of the pyruvate dehydrogenase complex reduces statin-mediated upregulation of FOXO gene targets and protects against statin myopathy in rodents. J Physiol 2012;590: 6389—6402.
92. *Araki M., Maeda M., Motojima K.* Hydrophobic statins induce autophagy and cell death in human rhabdomyosarcoma cells by depleting geranylgeranyl diphosphate. Eur J Pharmacol 2012;674:95—103.
93. *Ghatak A., Faheem O., Thompson P.D.* The genetics of statin-induced myopathy. Atherosclerosis 2010;210:337—343.
94. *Curran J., Tang L., Roof S.R., et al.* Nitric oxide-dependent activation of CaMKII increases diastolic sarcoplasmic reticulum calcium release in cardiac myocytes in response to adrenergic stimulation. PLoS One 2014;9:e87495.
95. *Crane F.L.* Biochemical functions of coenzyme Q10. J Am Coll Nutr 2001;20:591—598.
96. *Vladutiu G.D., Simmons Z., Isackson P.J., et al.* Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. Muscle Nerve 2006;34:153—162.
97. *Szendroedi J., Phielix E., Roden M.* The role of mitochondria in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2011;8:92—103.
98. *Szendroedi J., Schmid A.I., Chmelik M., et al.* Insulin-stimulated mitochondrial ATP synthesis occurs independently of intramyocellular lipid accumulation in well-controlled type 2 diabetic humans. PLoS Med 2007;4:e154.
99. *Mikus C.R., Boyle L.J., Borengasser S.J., et al.* Simvastatin impairs exercise training adaptations. J Am Coll Cardiol 2013;62:709—714.
100. *Obayashi H., Nezu Y., Yokota H., et al.* Cerivastatin induces type-I fiber-, not type-II fiber-, predominant muscular toxicity in the young male F344 rats. J Toxicol Sci 2011;36:445—452.
101. *Sidaway J., Wang Y., Marsden A.M., et al.* Statin-induced myopathy in the rat: relationship between systemic exposure, muscle exposure and myopathy. Xenobiotica 2009;39:90—98.

102. *Madsen C.S., Janovitz E., Zhang R., et al.* The guinea pig as a preclinical model for demonstrating the efficacy and safety of statins. J Pharmacol Exp Ther 2008;324:576—586.

103. *Naba H., Kakinuma C., Ohnishi S., Ogihara T.* Improving effect of ethyl eicosapentanoate on statin-induced rhabdomyolysis in Eisai hyperbilirubinemic rats. Biochem Biophys Res Commun 2006;340:215—220.

104. *Zhang P., Verity M.A., Reue K.* Lipin-1 regulates autophagy clearance and intersects with statin drug effects in skeletal muscle. Cell Metab 2014;20:267—279.

105. *Limaye V., Bundell C., Hollingsworth P., et al.* Clinical and genetic associations of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme a reductase in patients with immune- mediated myositis and necrotizing myopathy. Muscle Nerve 2014. [Epub ahead of print].

106. *Knauer M.J., Urquhart B.L., Meyer zu Schwabedissen* H.*E., et al.* Human skeletal muscle drug transporters determine local exposure and toxicity of statins. Circ Res 2010;106:297—306.

107. *Rodrigues A.C.* Efflux and uptake transporters as determinants of statin response. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2010;6:621—632.

108. *Bersot T.* Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia. In:Brunton L.L., Chabner B.A., Knollmann B.C., eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011, p877— 905.

109. *DeGorter M.K., Tirona R.G., Schwarz U.I., et al.* Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care. Circ Cardiovasc Genet 2013;6:400—408.

110. *Gong I.Y., Kim R.B.* Impact of genetic variation in OATP transporters to drug disposition and response. Drug Metab Pharmacokinet 2013;28:4—18.

111. *SEARCH Collaborative Group, Link E., Parish S., Armitage J., et al.* SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy — a genome wide study. N Engl J Med 2008;359:789— 799.

112. *Vladutiu G.D., Isackson P.J., Kaufman K., et al.* Genetic risk for malignant hyperthermia in non-anesthesia-induced myopathies. Molec Genet Metab 2011;104:167—173.

113. *Vladutiu G.D., Tarnopolsky M., Baker S., et al.* Inborn errors of muscle metabolism implicated in risk for statin- induced myopathy. Molec Genet Metab 2014;111:264—265.

114. *Baker S.K., Vladutiu G.D., Peltier W.L., et al.* Metabolicmyopathies discovered during investigations of statin myopathy. Can J Neurol Sci 2008;35:94—97.

115. *Ruaño G., Windemuth A., Wu A.H., et al.* Mechanisms of statin-induced myalgia assessed by physiogenomic associations. Atherosclerosis 2011;218:451— 456.

116. *Mangravite L.M., Engelhardt B.E., Medina M.W., et al.* A statin-dependent QTL for GATM expression is associated with statin-induced myopathy. Nature 2013;502: 377—380.

117. *Carr D.F., Alfirevic A., Johnson R., et al.* GATMgene variants and statin myopathy risk. Nature 2014;513:E1.

118. *Oh J., Ban M.R., Miskie B.A., et al.* Genetic determinants of statin intolerance. Lipids Health Dis 2007;6:7.

119. *De Vera M.A., Bhole V., Burns L.C., Lacaille D.* Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. Br J Clin Pharmacol 2014;78:684—698.

120. *Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., et al.* ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). Circulation 2007;116:1971—1996.