

Преодоление трудностей при терапии статинами

Расширенный реферат статьи Spence J.D., Dresser G.K. Overcoming Challenges With Statin Therapy // J Am Heart Assoc. 2016; 5: e002497 doi: 10.1161/JAHA.115.002497.

Реферат подготовлен И.В. Полубаяриновой.

Поскольку статины значительно снижают сердечно-сосудистый риск, низкая приверженность терапии является важной клинической проблемой. Если прекращение приема происходит по веской причине, то отсутствуют возможности улучшения ситуации. Однако существует множество необоснованных причин, по которым пациенты прекращают лечение, часто из-за симптомов, которые, хотя и не имеют причинно-следственной связи с препаратом, но перечислены в инструкции по применению. Врачи также не редко отменяют прием статинов при отсутствии веских причин. В ряде консенсусных заключений Канадского общества кардиологов [1], Европейского общества атеросклероза [2] и Национальной ассоциации по липидам США [3] рассмотрены аспекты побочных эффектов статинов с различных точек зрения. В представленном обзоре рассматриваются подходы к пациентам в плане продолжения необходимой им терапии статинами на основе опыта более чем 50 тыс. больных, посетивших клиники сосудистой профилактики в течение многих лет, а также с точки зрения клинической фармакологии, включая фармакокинетические и фармакогенные факторы, которые ослабляют приверженность терапии за счет ухудшения причинно-связанных эффектов статинов.

Важность оказания помощи пациентам для продолжения приема статинов

Приверженность терапии заметно влияет на клинические исходы у пациентов группы высокого риска. В недавнем исследовании, основанном на руководстве по терапии заболеваний периферических артерий, у пациентов, придерживавшихся всех четырех обозначенных там направлений лечения, наблюдалось снижение почти на 40 % частоты основных сердечно-сосудистых событий и уменьшение на 45 % нежелательных явлений со стороны нижних конечностей. Ингибиторы гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины) значительно снижают сердечно-сосудистый риск, особенно у пациентов с высокой степенью риска. В большом метаанализе клинических исследований снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на каждый 1 ммоль/л сопровождалось уменьшением сердечно-сосудистых событий более чем на 20 % [5], причем важно, что этот результат не зависел от исходного уровня холестерина ЛПНП. Авторы пришли к выводу, что снижение холестерина ЛПНП на

2–3 ммоль/л уменьшит риск окклюзионных поражений сосудов примерно на 40–50 %. Прекращение лечения, которое снижает риск вдвое, эквивалентно удвоению риска. Следовательно, то, что многие пациенты прекращают прием статинов, является важной проблемой. В настоящее время подкреплено доказательствами применение статинов в первичной профилактике [6], а недавний пересмотр руководств по коррекции уровня холестерина [7] приведет к назначению лечения статинами у большего числа пациентов [8], поэтому приверженность терапии становится вопросом, приобретающим всё большее значение. В ходе обсуждения с пациентами, считающими, что препараты оказывают на них неблагоприятное воздействие, важно оценить вероятность того, что развившиеся симптомы вызваны статинами или обусловлены иными причинами. История вероятных причинно-связанных явлений (миалгия, судороги, слабость), особенно при повторном возникновении побочных эффектов в случае возобновления приема статинов после отмены или вслед за увеличением дозы или силы действия препарата, будет убедительным свидетельством того, что стати-

ны оказывают неблагоприятное воздействие; это может быть подкреплено выявлением повышения уровня креатинкиназы крови. Менее убедительным будет появление симптомов, относимых к приему статинов, которые вряд ли имеют причинно-следственную связь с препаратом, как будет описано ниже, в особенности, когда новые симптомы возникли после длительного периода хорошей переносимости препарата.

Проблемы продолжения терапии

В условиях реальной практики, в отличие от клинических испытаний, приверженность лечению быстро снижается: через три года менее 40 % пациентов продолжают прием статинов для первичной профилактики [9], в случае вторичной профилактики лишь 45 % пациентов продолжают прием препарата в течение трех лет [10]. Так происходит во всем мире [11, 12]. Даже у пациентов с сахарным диабетом, имеющих высокий риск, продолжают терапию в течение двух лет только около 50 % [13]. Наука и соавт. [14] в общенациональном исследовании в Финляндии отмечали 5 % снижение смертности от ишемической болезни сердца

Причины отмены статинов среди пациентов		Процент пациентов
Отсутствие дальнейшей необходимости, неэффективность, изменения по просьбе страховой компании		16
Недостаточное покрытие страхованием, высокая стоимость, переход на другой препарат, отказ пациента от приема		4,8
Нежелательные явления, относящиеся к приему статинов		11,9
Миалгия или миопатия		4,71
Другие проблемы со стороны скелетно-мышечной системы (судороги, боли в суставах, боли в конечностях, другие)		2,54
Общемедицинские (астения, болевые ощущения, усталость, прочее)		2,31
Гепатобилиарные		2,1
Желудочно-кишечные		1,6
Со стороны нервной системы и психические расстройства (память, прочее)		0,82
Нарушение иммунитета, сердечно-сосудистые расстройства		0,86
Травмы, отравления, нарушения со стороны кожи, репродуктивной системы, дыхательной системы, грудной клетки, средостения, уха/лабиринта		0,4
Изменения со стороны крови/лимфатической системы, почек/мочевых путей, глаз, метаболизма/питания		0,08
Основано на данных 107 835 пациентов в рутинной практике, Zhang и соавт. [14]		

при увеличении приверженности терапии статинами на каждые 10 %. В Италии исследование с участием более 19 тыс. пациентов показало, что у 41 % пациентов с высокой приверженностью лечению отмечалось снижение риска сердечно-сосудистых событий на 40 % по сравнению с теми, кто демонстрировал низкий уровень приверженности [15].

Приверженность терапии, предполагаемые побочные эффекты, представления о здоровье и инструкции к применению препарата

Если прекращение лечения было неизбежно, например, если пациенты прерывают прием статинов по уважительной причине или врач отменяет препарат по веской причине, такой как причинно-следственная связь побочного эффекта с применением лекарства, то нет особого смысла пытаться улучшить эту ситуацию. Тем не менее есть много причин, по которым пациенты и врачи ошибочно прекращают прием этих препаратов. Вероятно, существуют лишь два важных причинно-связанных побочных эффекта статинов: миопатия и усугубление инсулинорезистентности, и, как описано далее, оба они, вероятно, связаны с нарушением функции митохондрий, излечимы или их воз-

можно избежать в большинстве случаев. Тем не менее, как показано в табл. 1, адаптированной из исследования Zhang и соавт. [16], большинство пациентов прекращают лечение статинами по другим причинам, и большая часть пациентов, которые прервали прием препарата из-за побочных эффектов, относимых к статинам, смогли продолжить лечение при повторном назначении лекарства.

Почему пациенты ошибочно прекращают прием статинов

Одной из важных причин для прекращения пациентом приема статинов является то, что слишком часто информационный листок, вложенный в упаковку препарата, предоставляет вводящую в заблуждение информацию. Он обычно предоставляет список не только причинно-связанных побочных эффектов статинов, но и мифических неблагоприятных последствий и во многих случаях — просто перечень всех симптомов, известных человечеству [17], были ли они вызваны лекарством, раком, гриппоподобным заболеванием, похмельем или любой другой причиной. Пациенты читают такие списки и часто прекращают свое лечение, когда у них есть симптом, обнаруженный в списке. Возможно, самое худшее слово в таких перечнях это «головокружение», имеющее слишком много значений. Существу-

ют препараты, такие как α -адреноблокаторы или трициклические антидепрессанты, которые могут вызывать постуральную гипотензию, но нет лекарственного препарата, вызывающего вертиго. Занятые врачи, которые реагируют на беспокойство пациентов простой заменой препарата (а не обсуждением вопроса о причинно-следственной связи), лишь поддерживают убеждение таких пациентов, что симптомы были причинно связаны с приемом препарата. У некоторых пациентов это может привести к формированию длинного перечня лекарств, которые «вызывали» побочные эффекты, большинство из которых на самом деле не имели причинно-следственной связи с лечением. Что действительно требуется, так это полезная информация о причинной связи, такая как таблица, демонстрирующая частоту симптомов на активном веществе в сравнении с плацебо. Такое сравнение делает очевидным тот факт, что в большинстве случаев общие симптомы, такие как усталость, головная боль, тошнота, диарея, запор и прочее, столь же распространены при приеме плацебо, как и на фоне применения активных препаратов.

В крайних случаях может быть полезно провести ослепленное перекрестное исследование «n из 1», чтобы определить вероятность причинно-следственной

связи [17]. Это может показаться сложным для выполнения, но вполне применимо в клинической практике. К сожалению, некоторые пациенты, убежденные в причинно-следственной связи, могут не принять отрицательный результат.

Почему врачи ошибочно отменяют прием статинов

Причины, по которым врачи без веских на то причин отменяют препарат или ограничивают дозы статинов, включают общепринятые мифы о побочных эффектах статинов, включая гепатотоксичность, нефротоксичность, когнитивные нарушения, катаракту и внутримозговое кровоизлияние. В некоторых случаях это может быть вызвано беспокойством по поводу судебных разбирательств, когда рекомендации указывают на необходимость, например, контроля функции печени.

Хотя редкие случаи истинной гепатотоксичности могут встречаться [1], статины, наиболее вероятно, не вызывают гепатотоксичность, как указано в руководстве 2013 г. Международного общества по изучению атеросклероза [18]. Колебания в крови уровня трансаминаз, которые часто списывают на статины («трансаминит»), скорее всего, вызваны жировой дистрофией печени или высвобождением ферментов из мышц у пациентов с миопатией, связанной со статинами [19, 20]. В исследовании Heart Protection Study, в котором более 20 тыс. пациентов высокого риска были рандомизированы на прием симвастатина 40 мг в сравнении с плацебо и наблюдались в течение 5 лет, не было обнаружено гепатотоксичности [21]. Athyros и соавт. [22] провели сравнение пациентов с наличием и отсутствием нарушений функциональных печеночных тестов в исследовании GREACE (оценка использования аторвастатина при ишемической болезни сердца в Греции). Они обнаружили, что функциональные печеночные тесты на самом деле улуч-

шились у пациентов, получавших статины, тогда как наблюдалось их ухудшение в группе, не получавшей лечение статинами. Кроме того, сердечно-сосудистая польза статинов была выше среди пациентов с наличием отклонений функциональных печеночных тестов, чем в группе с исходно нормальным уровнем печеночных ферментов. Авторы сделали вывод [22], что «лечение статинами является безопасным, может улучшить печеночные тесты и снизить сердечно-сосудистую заболеваемость у пациентов с легкими и умеренными отклонениями печеночных тестов, которые потенциально связаны с неалкогольной жировой болезнью печени». Руководства в отношении контроля функции печени у пациентов, принимающих статины, должны быть соответствующим образом пересмотрены.

Миф о внутримозговом кровоизлиянии (ВМК) на фоне статинов [23] возник в основном из исследования SPARCL (исследование по профилактике инсульта путем агрессивного снижения уровня холестерина) [24] и явился результатом анализа в зависимости от назначенного лечения, который не учитывал высокий показатель перехода пациентов от плацебо к активной терапии и высокий уровень отсева. Пациенты в этом исследовании были рандомизированы на прием аторвастатина 80 мг в сутки в сравнении с плацебо, так что у тех, кто принимал аторвастатин, был значительно более низкий уровень холестерина ЛПНП. Однако у пациентов с ВМК в этом исследовании не было более низкого уровня ЛПНП; более вероятной интерпретацией причины наблюдаемого повышения риска ВМК является то, что пациенты прекратили прием антигипертензивных препаратов при начале использования исследуемого препарата [25]. Недавние исследования реестра инсультов [26], популяционное исследование [27], метаанализ [28] и исследование пациентов, полу-

чавших тромболизис [29–31], подтвердили, что низкие уровни холестерина ЛПНП или статины не повышают риск развития внутримозгового кровотечения. Также статины, наиболее вероятно, не вызывают катаракту [32].

Несмотря на истории и два наводящих на мысль небольших исследования [33, 34], статины, вероятно, не вызывают снижение когнитивных функций. Не было обнаружено ассоциации применения статинов с деменцией в исследованиях Cardiovascular Health Study [35], Ginkgo Evaluation of Memory Study [36] и исследовании REGARDS (причины географических и расовых различий при инсультах) [37]. В Роттердамском исследовании статины уменьшали частоту возникновения деменции [38]. Есть веские основания полагать, что методы лечения, снижающие риск инсульта, уменьшают и риск развития деменции [39]. Действительно, метаанализ, проведенный в 2013 г., показал, что статины снижают риск развития деменции [40].

Возможно, существует разница между деменцией и обратной когнитивной дисфункцией, приписываемой некоторыми пациентами терапии статинами; тем не менее имеющийся пул доказательств свидетельствует о том, что статины, по всей видимости, не нарушают когнитивные функции [41–44]. Хотя кажется маловероятным, что обратимое нарушение когнитивных функций будет причинно связано с приемом статинов, ослепленное перекрестное исследование «n из 1» (описанное ниже) может оказаться полезным в установлении того, действительно ли жалоба пациента относится к терапии статинами. К сожалению, пациентов, убежденных в побочных эффектах, которые, вероятно, не имеют причинной связи с приемом препаратов, трудно убедить в обратном.

Не существует никаких сомнений в том, что рабдомиолиз в результате миопатии при приеме

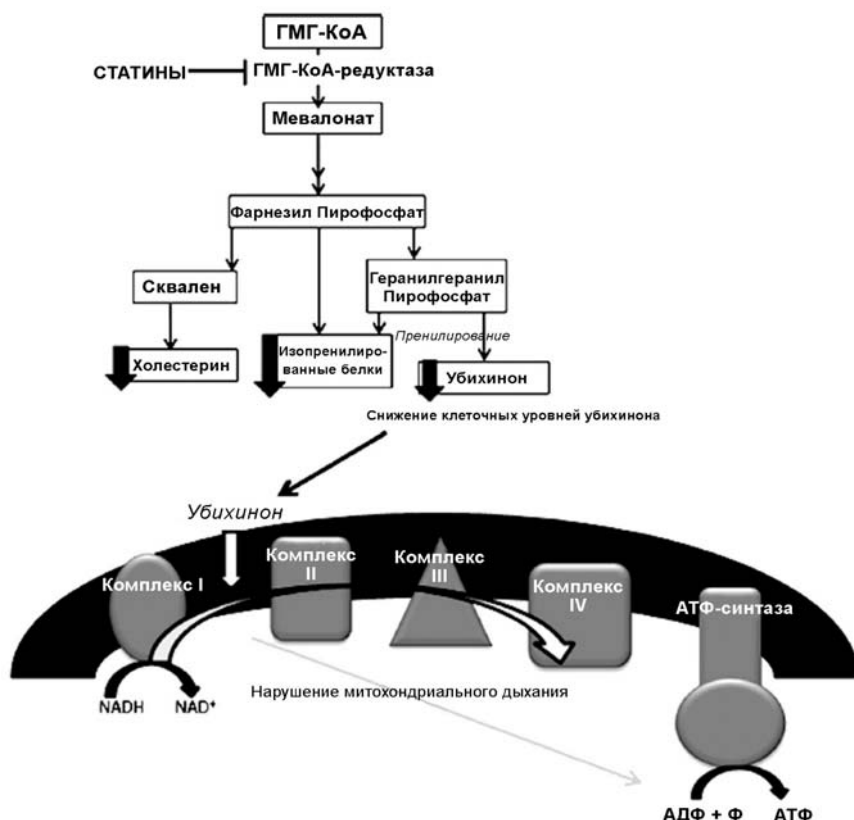


Рис. 1. Иллюстрация предполагаемой теории, объясняющей статиновую миопатию через связь с истощением клеточного убихинона [Parker и соавт., 64]. Статины ингибируют гидроксигидрокси-метилглутарил-кофермент А (ГМ Г-КоА) редуктазу, что приводит к уменьшению продукции метаболитов пути мевалоната, в том числе убихинона или коэнзима Q10. Убихинон является одним из важнейших коферментов в процессе митохондриального дыхания, облегчая перенос электронов между комплексами I и II дыхательной цепи. Следовательно, истощение убихинона может нарушить митохондриальное дыхание и выработку клеточной энергии в скелетных мышцах.

АДФ — аденозиндифосфат; АТФ — аденозинтрифосфат; NAD^+ — никотинамидадениндинуклеотид (восстановленная форма); $NADH$ — никотинамидадениндинуклеотид (окисленная форма); Φ — фосфат

статинов может привести к почечной недостаточности. Это проблема особенно актуальна, когда статины, метаболизирующиеся при абсорбции кишечным цитохромом P450 (CYP)3A4, назначаются совместно с препаратами, ингибирующими этот механизм [45], или, как описано ниже, когда пациенты, получающие статины, потребляют грейпфрут. Тем не менее независимо от рабдомиолиза, миф о нефротоксичности статинов возник из отчетов о протеинурии после начала лечения препаратами, в частности розувастатином [46]. Такие отчеты были основа-

ны на оценке уровня протеинурии с помощью тест-полосок и, вероятно, были вызваны не нефротоксичностью, а, скорее, изменениями в канальцевой секреции низкомолекулярных белков [47]. Возможно, что повышение в сыворотке креатина, высвобождаемого из поврежденных мышц, может привести к ложно низкой расчетной скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной на основании сывороточного креатинина. В настоящее время понятно, что статины на самом деле замедляют снижение почечной функции [48–51] или улучшают их функцию [52].

Миопатия при применении статинов

Наиболее распространенным причинно-связанным побочным эффектом статинов является миопатия. Даже без симптомов миопатии симвастатин в дозе 40 мг при ежедневном приеме нарушает адаптацию к физическим нагрузкам и содержание митохондрий в мышцах у пациентов с метаболическим синдромом [53]. В условиях реальной клинической практики миалгии и судороги более распространены, чем предполагалось по результатам клинических исследований; так, в кардиологической клинике в Нидерландах треть пациентов сообщали о таких проблемах [54]. Bruckert и соавт. [55] сообщили, что в исследовании с участием 7924 амбулаторных пациентов, получающих высокие дозы статинов, 38 % имели ограниченные даже умеренных физических нагрузок из-за мышечной боли. Rosenbaum и соавт. [56] показали, что среди 1074 пациентов, принимавших статины, 62 % жаловались на скованность, 67 % на судороги и 50 % на слабость или потерю мышечной силы при физической нагрузке; 42 % пациентов отмечали серьезные нарушения в своей повседневной жизни. Тем не менее слабость и атрофия встречались реже (~1 %), а рабдомиолиз — редко (~0,1 %) [57].

Механизм статиновой миопатии Vaklavas и соавт. [58] провели изучение молекулярных механизмов статиновой миопатии. Одной из возможностей, обсуждавшейся в их обзоре, была модификация белка. Статины могут влиять на пренилирование белка, что является важным этапом посттрансляционной модификации мембраносвязанных белков и может отрицательно повлиять на синтез селенопротеина и долихолов, которые участвуют в процессе гликозилирования белков.

Phillips и Haas [59] утверждали, что снижение уровня липи-

Таблица 2. Сведения о значимых показателях фармакокинетики для выбранных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [68–75]

Препарат	Биодоступность при приеме per os	Метаболизм	Транспорт	Эффект вариантов SLCO1B1 на время действия препарата
Аторвастатин	12–14 %	CYP3A4/5	ABCB1, ABCC2, SLCO1B1	↑ 52–144 %
Флувастатин	19–29 %	CYP2C8/9/19	SLCO1B1, SLC15A1	↑ 13–19 % (незначимо)
Ловастатин	< 5 %	CYP3A4/5	ABCB1, ABCC2, SLCO1B1	Не применимо
Правастатин	18 %	Сульфатирование	SLCO2B1, SLCO1B1, ABCB1/11, ABCG2, ABCC2, SLC22A6/8	↑ 39–111 %
Розувастатин	20 %	CYP2C9,2C19	ABCB11, SLCO1B1, SLCO2B1	↑ 6–117 %
Симвастатин	< 5 %	CYP3A4/5	ABCB1, ABCC2, SLCO1B1	↑ 23–221 %

дов само по себе может привести к статиновой миопатии, но альтернативным и более вероятным объяснением является то, что ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы уменьшает образование изопреноидов фарнезилпирофосфата, что приводит к снижению пренилирования («заякоревания») малых ГТФазных белков, участвующих в клеточном росте и поддержании [60]. Это также приводит к снижению образования убихинона (коэнзим Q10, КоQ10). По большей части статиновая миопатия может быть вызвана истощением уровней убихинона (КоQ10) в мышцах и, как следствие, ухудшением митохондриальной функции [61–63]

(рис. 1) [64]. Механизмы были изучены Needham и Mastaglia [60] и консенсусной группой Европейского общества по изучению атеросклероза [2]. Vladutiu обнаружил, что мышечный уровень коэнзима Q10 у пациентов со статиновой миопатией был на 3–4 стандартных отклонения ниже нормы [65]. Этот эффект непосредственно связан с силой действия статинов, хотя липофильность может усугубить проблему, причем теоретическое преимущество имеют более гидрофильные розувастатин и правастатин. Brewer [66] показал, что для заданного снижения уровня холестерина ЛПНП на фоне применения розувастатина повышение уровня креатинкина-

зы плазмы меньше, чем на фоне других статинов.

Факторы, которые усиливают побочные эффекты за счет усиления воздействия статинов

Существует целый ряд механизмов, которые влияют на экспозицию препарата у отдельных пациентов; они являются неотъемлемой частью и связаны с риском развития побочных эффектов, являясь дозозависимыми (в частности, миопатия). Эти механизмы включают в себя фармакокинетические взаимодействия, а также фармакогеномные факторы, которые приводят к более высокой концентрации статинов в крови и в мышечной и печеночной тканях.

Таблица 3. Основные фармакокинетические взаимодействия и величина эффекта [68–75]

Фармакокинетический путь	Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы	Полученные изменения площади под кривой на фоне взаимодействующего агента	Примеры важных взаимодействующих агентов
CYP3A4/5 ± OATP1B1	Аторвастатин	+50 % до 500 %	Амиодарон, кларитромицин, дилтиазем, грейпфрутовый сок, итраконазол, кетоконазол, ингибиторы протеаз
	Ловастатин	+200 % до 2000 %	
	Симвастатин	+200 % до 2000 %	
CYP2C8/9/19	Флувастатин	+84 % до 400 %	Циклоспорин, флуконазол
	Розувастатин	Незначимо	
OATP1B1	Аторвастатин	Минимально	Гемфиброзил
	Ловастатин	+100 % до 200 %	
	Симвастатин	+100 % до 200 %	
	Правастатин	+100 %	
	Розувастатин	+100 %	
MDR1 + OATP1B1 + другие транспортеры	Аторвастатин	+500 % до 1400 %	Циклоспорин
	Флувастатин	+100 % до 300 %	
	Ловастатин	+400 % до 2000 %	
	Правастатин	+400 % до 1000 %	
	Розувастатин	+400 % до 1000 %	
	Симвастатин	+500 % до 700 %	
Индукторы CYP3A4 + MDR1 ± другие транспортеры	Аторвастатин	-60 % до 90 %	Рифампин, карбамазепин
	Флувастатин	-50 %	
	Ловастатин	Не применимо	
	Правастатин	-30 %	
	Розувастатин	Незначимо	
	Симвастатин	-70 % до 95 %	

Фармакокинетические взаимодействия

Препараты

Большая часть важных лекарственных взаимодействий статинов с другими препаратами приходится на два основных класса: препараты, влияющие на СУРЗА4/5, и препараты, влияющие на транспортные белки. Дополнительным механизмом, на который влияет гемфиброзил, является глюкуронирование [67]. **Таблицы 2 и 3** суммируют сведения о метаболизме и взаимодействиях статинов [68–75]. По причинам, которые будут рассмотрены позже, симвастатин и ловастатин особенно подвержены огромным лекарственным взаимодействиям. Действительно, при рассмотрении вопроса о клинической значимости полиморфизма SLCO1B1, затрагивающего статины, Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики ограничил свою обеспокоенность симвастатином [67].

Грейпфрутовый сок

Влияние грейпфрута на метаболизм лекарственных веществ впервые было описано в 1989 г. [76] и дополнительно уточнено в 1991-м [77]. Открытие было чистой случайностью, грейпфрут использовался для маскировки запаха спирта при изучении взаимодействия между этанолом и фелодипином [76, 78]. Почти сразу же производители лекарств попытались преуменьшить масштабы и важность такого взаимодействия, и это, возможно, причина недооценки этой проблемы. Вопреки заявлению Egan и Colman [79] не требуется больших количеств грейпфрута, чтобы оказать важное влияние на метаболизм лекарственных препаратов. Грейпфрутовый сок, по всей вероятности, в основном за счет эффекта цианокумаринов, является невероятно сильным ингибитором СУРЗА4 кишечной стенки. Требуется лишь один стакан грейпфрутового сока [80] или один

плод в день [81] для проявления эффекта, который будет сохраняться в течение более 24 часов, поэтому небезопасно принимать лекарственный препарат вечером, если грейпфрут был съеден утром, как это часто бывает. Это является особой проблемой для препаратов, которые имеют низкую биодоступность, вызванную инактивацией при всасывании кишечными СУРЗА4. Так как симвастатин и ловастатин имеют биодоступность лишь 5 %, в результате этого механизма грейпфрут и другие ингибиторы СУРЗА4 имеют теоретический потенциал для повышения их содержания в крови в 20 раз. Действительно, грейпфрут увеличивает площадь под кривой уровней как симвастатина [80], так и ловастатина [82] до 15 раз. Площадь под кривой аторвастатина лишь удваивается на фоне грейпфрута [83], а правастатина и розувастатина не изменяется [83, 84].

Хотя фармацевты часто обнаруживают потенциальные лекарственные взаимодействия, продуктовые магазины редко запрашивают сведения о приеме лекарств при продаже грейпфрута [85]. По этой причине клинический случай из Германии показывает, почему необходима особая осторожность в отношении симвастатина и ловастатина. У женщины, принимавшей 80 мг симвастатина в день, развился рабдомиолиз через 4 дня после того, как она начала потреблять один грейпфрут в день [81].

Инсулинорезистентность/ухудшение течения сахарного диабета

За последние несколько лет стало очевидным, что статины повышают риск развития сахарного диабета на ~9–28 % [86–89]. По этой причине, в частности, целесообразно использовать низкие и умеренные дозы статинов в сочетании с эзетимибом. Поскольку статины и эзетимиб влияют на различные механизмы, они являются синергистами: 10 мг аторвастатина в

сочетании с 10 мг эзетимиба снижают уровень ЛПНП в той же степени, как и 80 мг аторвастатина [90], но с меньшим количеством побочных эффектов. По данным метаанализа представляется вероятным, что основные преимущества применения статинов являются результатом снижения уровня холестерина ЛПНП [91]. Предполагаемый положительный результат, как например снижение С-реактивного белка, вряд ли будет важен, поскольку результаты менделевских рандомизационных исследований [92, 93] и некоторых других крупных клинических исследований [94, 95] показали, что снижение уровня С-реактивного белка, по всей вероятности, не имеет значения в профилактике сосудистых событий. Результаты исследования IMPROVE-IT [96] поддерживают такой подход.

Несмотря на рост заболеваемости сахарным диабетом, снижение сердечно-сосудистых рисков на фоне статинов аналогично как у людей с сахарным диабетом, так и без него [87, 88], и поскольку пациенты с СД имеют высокий риск сердечно-сосудистых событий, они должны получать терапию статинами [97]. Интересно, что дополнительный прием L-карнитина может предотвратить неблагоприятные эффекты статинов в отношении сахарного диабета [98, 99] и инсулинорезистентности [100]. Кроме того, у пациентов с сахарным диабетом, принимающих статины, пищевая добавка с L-карнитином усиливает влияние препаратов на холестерин ЛПНП, липопротеинов высокой плотности, липопротеин А и размер частиц ЛПНП [98]. L-карнитин необходим для поступления жирных кислот в митохондрию, и, таким образом, играет центральную роль в энергетическом обмене и функции митохондрий [101]. Все вышеизложенное, следовательно, подтверждает гипотезу о том, что неблагоприятные эффекты статинов могут

быть в значительной степени связаны в митохондриальной дисфункцией.

Генетическая предрасположенность

Вполне вероятно, что пациенты, у которых развивается статиновая миопатия, предрасположены к этому генетически [62, 65, 102]. Предполагается два основных механизма, с помощью которых пациент может быть генетически предрасположен к миопатии, связанной со статинами. Один из них фармакогеномный — мутации, влияющие на всасывание, метаболизм, транспорт и выведение статинов, что приводит к более высокому их уровню в крови и тканях [84]. Другой механизм — это мутации, влияющие на митохондриальную функцию [62, 65, 102]; они могут затрагивать как митохондриальные гены [103], так и соматические гены, влияющие на митохондриальную функцию [104]. Третьей категорией являются нарушения мышечного метаболизма, независимые от функции митохондрий, в том числе полиморфизм глицинамидинотрансферазы, которая кодирует ограничивающий скорость фермент при синтезе креатина [105]. Другие механизмы включают генетические варианты, влияющие на метаболизм глюкозы, синтез коэнзима Q10, метаболизм молочной кислоты, а также чувствительность к боли. В табл. 4 [65, 102, 106] суммированы данные об участвующих генах.

В фармакогеномной категории, как было показано, полиморфизм SCLO1B1, который кодирует белок B1 транспортера органических анионов, связан со статиновой миопатией при полигеномном поиске ассоциаций [107]. Поскольку некоторые статины метаболизируются до неактивных форм во время абсорбции в стенке кишечника с помощью CYP3A4, как описано ниже, можно ожидать, что полиморфизм или число копий вариантов CYP3A4 также могут

Таблица 4. Генетическая предрасположенность к побочным эффектам статинов [65, 102, 106]

Фармакогенетические механизмы, которые увеличивают уровень статинов в крови и тканях	
Абсорбция	
	SCLO1B1, который кодирует белок B1 транспортера органических анионов (OATPB1)
Метаболизм (цитохром P450, подсемейство генов)	
	CYP2C8
	CYP2D6
Пресистемный метаболизм в кишечной стенке (во время всасывания)	
	CYP3A4/5
Распределение (тканевые уровни препарата в мышцах)	
	Транспортеры поглощения
	OATP2B1 (человеческий полипептид 2B1, транспортирующий органические анионы)
	Эффлюксные переносчики
	Белки, ассоциированные с множественной лекарственной устойчивостью (подсемейство C генов АТФ-связывающей кассеты)
	ABCC1 (MRP1)
	ABCC4 (MRP4)
	ABCC5 (MRP5)
Митохондриальная дисфункция	
	COQ2 — дефицит CoQ10
	CPT2 недостаточность карнитин-пальмитоилтрансферазы II
Другие механизмы, влияющие на мышечную функцию	
	ATP2B1 — кальций-транспортирующая АТФаза
	DMPK — кодирует кальций-транспортирующую АТФазу плазматической мембраны I
	PYGM — гликогенфосфорилаза мышц
	AMPD1 — аденозин монофосфат деаминаза I
	SLC16A4 — транспортер молочной кислоты (монокарбоксилированной кислоты)
	GATM — глицин-амидинотрансфераза синтеза креатина
Другие механизмы	
	AGTR1 — ангиотензиновый рецептор 1
	NOS3 — синтаза оксида азота 3
	HTR3B — рецептор 3b 5-гидрокситриптамина (индивидуальные вариации в восприятии боли)
	HTR7 — рецептор 7 5-гидрокситриптамина (индивидуальные вариации в восприятии боли)
	APOE — апополипротеин E (сниженный комплаенс у носителей E4)

влиять на уровень статинов в крови. Что касается тканевых уровней лекарственных препаратов и, в частности, мышечного уровня статинов, Клауер и соавт. [108] обнаружили, что транспортер поглощения человеческого полипептид 2B1, транспортирующий органические анионы, и эффлюксные переносчики, белки 1, 4 и 5, ассоциированные с множественной лекарственной устойчивостью, экспрессируются на саркомере скелетных мышечных волокон и что аторвастатин и розувастатин являются субстратами этих транспортеров. Таким образом, варианты данных транспортных белков могут также предрасполагать к статиновой миопатии.

Подходы к минимизации неблагоприятных эффектов статинов

Основные, связанные с приемом статинов побочные эффекты, миопатия и усугубление инсулинорезистентности могут быть сведены к минимуму с помощью нескольких подходов. Во-первых, у пациентов, имеющих проявления миопатии, и у пациентов с инсулинорезистентностью и/или сахарным диабетом может оказать полезное ограничение или снижение дозы статина с добавлением к терапии эзетимиба, секвестрантов желчных кислот, ниацина и/или фибратов для поддержания эффекта снижения ЛПНП. Эзетимиб, блокирующий абсорбцию холестерина в кишечнике, является синергистом ста-

Таблица 5. Подходы к минимизации побочных эффектов статинов	
В настоящее время	
1.	Снижение дозы статина, дозирование через день, переход на прием статина с меньшей силой действия
2.	Добавление эзетимиба, секвестранта желчных кислот, ниацина, фибратов, антагонистов/антител к ковертазе субтилисин/кексин 9
Рассматриваемые возможные методы лечения	
1.	Дополнительный прием Коэнзима Q10 200–400 мг дважды в день
2.	Дополнительный прием L-карнитина 500–1000 мг дважды в день
В будущем	
1.	Ингибиторы скваленсинтазы?
2.	Другие разрабатываемые новые виды терапии

тинов. Опасения по поводу возможных негативных последствий эзетимиба в отношении атеросклероза были, вероятно, ошибочными и были основаны на измерении толщины интимомедиа сонной артерии [109–111]. Исследование IMPROVE-IT [96] показало снижение сердечно-сосудистых событий на фоне приема эзетимиба у пациентов с острым коронарным синдромом, а исследование PRECISE-IVUS [112] продемонстрировало уменьшение атеросклеротической бляшки в коронарной артерии на фоне добавления эзетимиба к аторвастатину.

Возможные методы лечения

Добавление к терапии коэнзима Q10 может иметь благоприятный эффект [1, 113]. Однако необходимые дозы могут оказаться выше, чем в большинстве клинических испытаний (200–400 мг два раза в день или, возможно, более), как показано в клиническом примере, изложенном ниже. Хотя принято считать, что влияние добавления к терапии коэнзима Q10 является противоречивым и недоказанным [114] и метаанализ не продемонстрировал преимуществ [115], его авторы пришли к выводу, что «крупные, хорошо спланированные исследования необходимы для подтверждения результатов данного метаанализа». Там могли быть проблемы с небольшими исследованиями, включавшими пациентов, которые не имели истинной, связанной со статинами миопатии. Другой метаанализ [116] пришел к выводу, что статины действи-

тельно снижают уровень коэнзима Q10 в плазме.

Более высокие дозы убихинона, такие как 300 мг два раза в день, являются более эффективными в отношении уменьшения мышечной усталости [117, 118]. Получившее негативные результаты исследование Bookstaver и соавт. [119] использовало дозировку 60 мг два раза в день. Fedacko и соавт. [120] обнаружили значительное улучшение статиновой миопатии при приеме коэнзима Q10 в дозе 200 мг в сутки в исследовании факториального дизайна, в котором селен был неэффективен. Убихинон действительно улучшает митохондриальную функцию в животной модели статиновой миопатии [121].

Кроме того, может принести пользу добавление к лечению L-карнитина (500–1000 мг два раза в день) [122, 123]. У людей с сахарным диабетом, принимавших симвастатин, L-карнитин не только предотвращал повышение уровня глюкозы в крови, но и улучшал эффект препарата на холестерин ЛПНП, холестерин липопротеинов высокой плотности, липопротеин А и размер частиц ЛПНП [98, 99]. L-карнитин был эффективен в животной модели статиновой миопатии [124]. Тем не менее эффект L-карнитина на образование триметиламин-N-оксида бактериями кишечника [125] может ограничить его применение. Это требует дальнейшего изучения. Эти вопросы были недавно пересмотрены. В табл. 5 приведены подходы к минимизации побочных эффектов статинов.

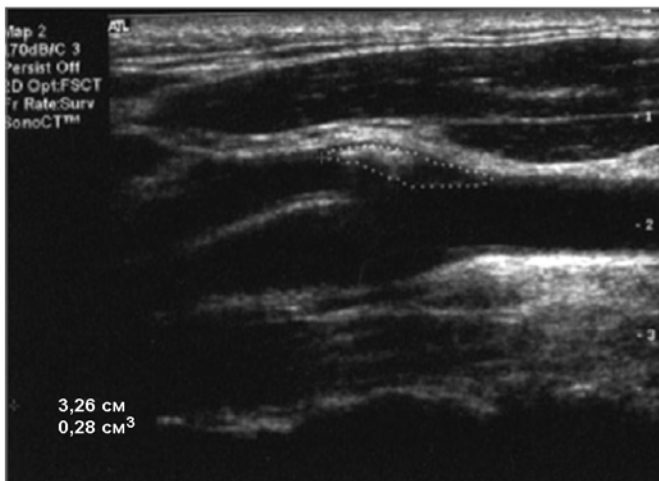
Замена препарата, снижение дозировки и/или дозирование статинов через день

Истинные, вызываемые статинами неблагоприятные эффекты, вероятно, связаны с эффективностью ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы и, следовательно, полностью объясняются интенсивностью терапии статинами. Замена препарата, по всей видимости, не будет способствовать уменьшению негативных последствий, за исключением перехода на более слабый препарат или использования более низких доз статинов. Полезным подходом может оказаться дозирование через день низких доз препарата в сочетании с эзетимибом. Клинический случай иллюстрирует это.

Клинический случай

Пациент — 63-летний врач с митохондриальным расстройством (множественный липоматоз) и умеренно тяжелой статиновой миопатией. Его беспокоили сильные судороги ног в ночное время, которые стихали при отмене статина и вновь возникали при возобновлении терапии; они лишь частично облегчались на фоне приема коэнзима Q10 в дозе 150 мг в день. Он отмечал слабость проксимальных мышц бедра и многократное повышение уровня креатинкиназы в 4–5 раз выше верхней границы референсного диапазона лаборатории несмотря на снижение дозы розувастатина до 5 мг в день в сочетании с приемом эзетимиба. Из-за этих трудностей пациент прекратил прием статинов, несмотря на индекс коронарного

А 15 апреля 2009



В 23 июля 2009

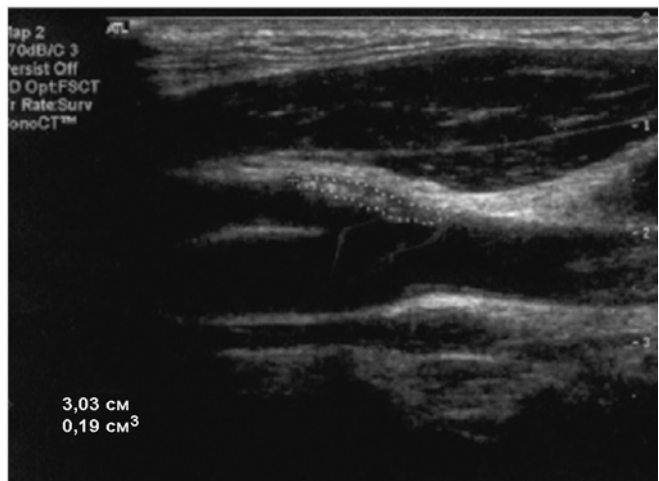


Рис. 2. Регрессия атеросклеротической бляшки на фоне приема статина через день и эзетимиба ежедневно (Spence and Hackam [130]). А: показана мягкая атеросклеротическая бляшка в начале правой наружной сонной артерии у 63-летнего мужчины, получающего монотерапию эзетимибом и прекратившего лечение статинами из-за миопатии. Площадь бляшки прогрессировала от 20 мм² до 28 мм² за 6 месяцев. В: после возобновления терапии розувастатином 5 мг ежедневно в сочетании с коэнзимом Q10 200 мг ежедневно для предотвращения миалгии. Площадь бляшки регрессировала до 0,19 мм² в течение чуть более трех месяцев. Кроме того, бляшка стала плотнее с регрессией мягкой атеросклеротической бляшки и усилением кальцификации

кальция 300 и семейный анамнез преждевременной сердечно-сосудистой смерти. В то время общая площадь атеросклеротической бляшки в сонной артерии (сильный предиктор сердечно-сосудистого риска [127–129]) составляла всего 20 мм², поэтому пациент чувствовал себя относительно уверенно в отношении прекращения приема статинов, продолжая прием эзетимиба. Тем не менее в апреле 2009 г. площадь бляшки увеличилась до 29 мм², что вызывало беспокойство, поскольку Spence и соавт. сообщили в 2002 г. [127] о том, что рост бляшки ассоциирован с удвоением риска. (Это стало основой для развития нового подхода к терапии атеросклероза, «лечение артерий вместо воздействия на факторы риска» [130], который значительно снизил риск среди пациентов с высокой степенью риска [131].) Из-за прогрессирования бляшки пациент возобновил прием розувастатина в дозе 5 мг через день на фоне повышенной дозы коэнзима Q10 (200 мг в день). Как показано на рис. 2 [130], площадь бляшки уменьшилась до 19 мм² в течение чуть более трех месяцев. В последующие годы он продол-

жал прием эзетимиба 10 мг в день и придерживался средиземноморской диеты, однако сохранялись проявления миопатии и высокие уровни креатинкиназы. Поэтому пациент снизил дозу розувастатина до 2,5 мг через день и увеличил дозу коэнзима Q10 до 400 мг два раза в день для улучшения переносимости, при этом регрессия атеросклеротических бляшек сохранялась. В августе 2015 г. площадь бляшки составляла всего 15 мм².

Что может быть предпринято в отношении пациентов с полной непереносимостью статинов?

У некоторых пациентов, особенно при наличии митохондриальных нарушений, отмечается полная непереносимость даже небольших доз статинов. В такой ситуации показано продолжение терапии эзетимибом, добавление фибратов, возможно препаратов ниацина с замедленным высвобождением при условии их переносимости, а также строгое соблюдение средиземноморской или, возможно, веганской диеты.

Антитела к пропротеину конвертазы субтилизин/кексин 9 ти-

па [132] стали недавно доступны на фармацевтическом рынке и могут стать заменой или дополнением к низким дозам статинов у пациентов с миопатией или диабетом. К сожалению, высокая стоимость препаратов может ограничивать их пользу для клинической практики [133].

В будущем проблема побочных эффектов статинов может быть решена за счет появления альтернативных решений, таких как ингибиторы белка — переносчика эфиров холестерина [134] или выключение генов с использованием малых интерферирующих РНК, а также других подходов к блокированию пропротеина конвертазы субтилизин/кексин 9 типа или других новых методов лечения, находящихся в разработке [136–138]. Ингибиторы сквален-синтазы [139] должны увеличить уровни коэнзима Q10 за счет шунтирования, но, похоже, этот класс препаратов может не выйти на фармацевтический рынок.

Выводы

Низкая приверженность терапии статинами является важной и частой проблемой, которая может быть смягчена. Многие

распространенные причины отказа от статинов являются необоснованными. Фармацевтам необходимо предоставлять более полную информацию для пациентов, получающих статины, а врачи должны прикладывать больше усилий, чтобы помочь своим пациентам с высоким риском продолжать лечение.

Основным неблагоприятным эффектом статинов, имеющим причинно-следственную связь с лечением, является изменение резистентности к инсулину с риском развития диабета и миопатии. Обе эти проблемы, вероятно, во многом обусловлены нарушением функций митохондрий из-за истощения убихинона. Хотя в стадии разработки находятся новые методы лечения для снижения уровня холестерина ЛПНП, статины по-прежнему будут необходимы в течение некоторого времени и их побочные эффекты могут быть с помощью ряда подходов сведены к минимуму.

Литература

- Mancini GB, Tashakkor AY, 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.
- Stroes ES, Thompson PD, 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.
- McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task F. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force // *Am J Cardiol* 2006; 97: 89C–94C.
- Armstrong EJ, Chen DC, Westin GG, et al. Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease // *J Am Heart Assoc*. 2014; 3: e000697 doi: 10.1161/JAHA.113.000697.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
- Taylor FC, Huffman M, Ebrahim S. Statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease // *JAMA*. 2013; 310: 2451–2452.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889–2934.
- Robinson JG. Accumulating evidence for statins in primary prevention // *JAMA* 2013; 310: 2405–2406.
- Perreault S, Blais L, Dragomir A, et al. Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients free of cardiovascular disease // *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 667–674.
- Perreault S, Blais L, Lamarre D, et al. Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients for primary and secondary prevention // *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 564–573.
- Simons LA, Ortiz M, Calcino G. Long term persistence with statin therapy — experience in Australia 2006–2010 // *Aust Fam Physician* 2011; 40: 319–322.
- 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.
- Zhang Q, Zhao C, Davies MJ, et al. Compliance and persistence with concomitant statin and oral antihyperglycemic therapy // *Am J Manag Care* 2011; 17: 746–752.
- Haukka J, Niskanen L, Partonen T, et al. Statin usage and all-cause and disease-specific mortality in a nationwide study // *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 61–69.
- Degli Esposti L, Saragoni S, Batacchi P, et al. Adherence to statin treatment and health outcomes in an Italian cohort of newly treated patients: results from an administrative database analysis // *Clin Ther* 2012; 34: 190–199.
- Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study // *Ann Intern Med* 2013; 158: 526–534.
- Spence JD. How to Prevent Your Stroke. Nashville: Vanderbilt University Press; 2006.
- Grundy SM, Arai H, Barter P, et al. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. 2013; 2013. Available at: <http://www.athero.org/IASPositionPaper.asp>. Accessed August 17, 2015.
- Bader T. The myth of statin-induced hepatotoxicity // *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 978–980.
- Bader T. Liver tests are irrelevant when prescribing statins // *Lancet* 2010; 376: 1882–1883.
- Armitage J, Bowman L, Collins R, et al. 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.
- Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis // *Lancet* 2010; 376: 1916–1922.
- Spence JD. Statins do not cause intracerebral hemorrhage // *Neurology* 2012; 79: 1076–1077.
- Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A III, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // *N Engl J Med* 2006; 355: 549–559.
- Spence JD, Hackam DG. Response to letter by Hadjiev et al. // *Stroke* 2011; 42: e42.
- Day JS, Policeni BA, Smoker WR, et al. Previous statin use is not associated with an increased prevalence or degree of gradient-echo lesions in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack // *Stroke* 2010; 42: 354–358.
- Hackam DG, Austin PC, Huang A, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: a retrospective cohort study // *Arch Neurol* 2012; 69: 39–45.
- Hackam DG, Woodward M, Newby LK, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and metaanalysis // *Circulation* 2011; 124: 2233–2242.
- Nardi K, Engelter S, Strbian D, et al. Lipid profiles and outcome in patients treated by intravenous thrombolysis for cerebral ischemia // *Neurology* 2012; 79: 1101–1108.
- Rocco A, Sykora M, Ringleb P, Diedler J. Impact of statin use and lipid profile on symptomatic intracerebral haemorrhage, outcome and mortality after intravenous thrombolysis in acute stroke // *Cerebrovasc Dis* 2012; 33: 362–368.
- Uyttenboogaart M, Koch MW, Koopman K, et al. Lipid profile, statin use, and outcome after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke // *J Neurol* 2008; 255: 875–880.

32. Spence JD. Statins and cataracts: reverse causality? // *Can J Cardiol* 2015; 31: 691.
33. Muldoon MF, Barger SD, Ryan CM, et al. Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being // *Am J Med* 2000; 108: 538–546.
34. Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM, et al. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults // *Am J Med* 2004; 117: 823–829.
35. Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, et al. Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study // *Arch Neurol* 2005; 62: 1047–1051.
36. Bettermann K, Arnold AM, Williamson J, et al. Statins, risk of dementia, and cognitive function: secondary analysis of the ginkgo evaluation of memory study // *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 436–444.
37. Glasser SP, Wadley V, Judd S, et al. The association of statin use and statin type and cognitive performance: analysis of the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study // *Clin Cardiol* 2010; 33: 280–288.
38. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, et al. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 13–17.
39. Spence JD. Preventing dementia by treating hypertension and stroke // *Hypertension* 2004; 44: 20–21.
40. Song Y, Nie H, Xu Y, Zhang L, Wu Y. Association of statin use with risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13: 817–824.
41. Rojas-Fernandez CH, Cameron JC. Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant? A narrative review and clinical recommendations // *Ann Pharmacother* 2012; 46: 549–557.
42. Jukema JW, Cannon CP, de Craen AJ, et al. The controversies of statin therapy: weighing the evidence // *J Am Coll Cardiol* 2012; 33: 280–288.
43. Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, et al. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects // *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 1213–1221.
44. Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function: a systematic review // *Ann Intern Med* 2013; 159: 688–697.
45. Patel AM, Shariff S, Bailey DG, et al. Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: a population-based cohort study // *Ann Intern Med* 2013; 158: 869–876.
46. Alsheikh-Ali AA, Ambrose MS, Kuvin JT, Karas RH. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis // *Circulation* 2005; 111: 3051–3057.
47. Kostapanos MS, Milionis HJ, Gazi I, et al. Rosuvastatin increases alpha-1 microglobulin urinary excretion in patients with primary dyslipidemia // *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 1337–1343.
48. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis // *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006–2016.
49. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease // *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1605–1613.
50. Wu Y, Wang Y, An C, et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on renal function: meta-analysis // *Circ J* 2012; 76: 1259–1266.
51. Savarese G, Musella F, Volpe M, et al. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on renal function: a meta-analysis // *Int J Cardiol* 2013; 167: 2482–2489.
52. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study // *J Clin Pathol* 2004; 57: 728–734.
53. Mikus CR, Boyle LJ, Borengasser SJ, et al. Simvastatin impairs exercise training adaptations // *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 709–714.
54. Riphagen IJ, van der Veer E, Muskiet FA, Dejongste MJ. Myopathy during statin therapy in the daily practice of an outpatient cardiology clinic: prevalence, predictors and relation with vitamin D // *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1247–1252.
55. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B, 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.
56. Rosenbaum D, Dallongeville J, Sabouret P, Bruckert E. Discontinuation of statin therapy due to muscular side effects: a survey in real life // *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: 871–875.
57. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy // *JAMA* 2003; 289: 1681–1690.
58. Vakilavas C, Chatzizisis YS, Ziakas A, et al. Molecular basis of statin-associated myopathy // *Atherosclerosis* 2009; 202: 18–28.
59. Phillips PS, Haas RH. Statin myopathy as a metabolic muscle disease // *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 971–978.
60. Needham M, Mastaglia FL, Stroes ES, et al. Statin myotoxicity: a review of genetic susceptibility factors // *Neuromuscul Disord* 2014; 24: 4–15.
61. Vladutiu GD, Simmons Z, Isackson PJ, et al. Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies // *Muscle Nerve* 2006; 34: 153–162.
62. Baker SK, Vladutiu GD, Peltier WL, et al. Metabolic myopathies discovered during investigations of statin myopathy // *Can J Neurol Sci* 2008; 35: 94–97.
63. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism // *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8: 373–418.
64. Parker BA, Gregory SM, Lorson L, et al. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with statin myopathy: rationale and study design // *J Clin Lipidol* 2013; 7: 187–193.
65. Vladutiu GD. Genetic predisposition to statin myopathy // *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 648–655.
66. Brewer HB Jr. Benefit-risk assessment of Rosuvastatin 10 to 40 milligrams // *Am J Cardiol* 2003; 92: 23K–29K.
67. Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, et al. The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy // *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 112–117.
68. Garcia MJ, Reinoso RF, Sanchez Navarro A, Prous JR. Clinical pharmacokinetics of statins // *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2003; 25: 457–481.
69. Romaine SP, Bailey KM, Hall AS, Balmforth AJ. The influence of SLCO1B1 (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy // *Pharmacogenomics J* 2010; 10: 1–11.
70. Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid // *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16: 873–879.
71. Bellocosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions // *Circulation* 2004; 109: III50–III57.
72. 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; 30: 1283–1289.
73. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance // *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 565–581.

74. PharmGKB. 2015. Available at: <https://www.pharmgkb.org/>. Accessed August 17, 2015.
75. Monograph CPA. HMG-CoA reductase inhibitors. 2015. Available at: <http://www.pharmacists.ca/>. Accessed August 17, 2015.
76. Bailey DG, Spence JD, Edgar B, et al. Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine // *Clin Invest Med* 1989; 12: 357–362.
77. Bailey DG, Spence JD, Munoz C, Arnold JM. Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine // *Lancet* 1991; 337: 268–269.
78. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD. Grapefruit juice-drug interactions. 1998 // *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: S831–S840.
79. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy // *N Engl J Med* 2011; 365: 285–287.
80. Lilja JJ, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of regular consumption of grapefruit juice on the pharmacokinetics of simvastatin // *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 56–60.
81. Dreier JP, Endres M. Statin-associated rhabdomyolysis triggered by grapefruit consumption // *Neurology* 2004; 62: 670.
82. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid // *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 397–402.
83. Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin // *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 118–127.
84. Neuvonen PJ. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics // *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11: 323–332.
85. Spence JD. Drug interactions with grapefruit: whose responsibility is it to warn the public? [see comments] // *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 395–400.
86. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials // *Lancet* 2010; 375: 735–742.
87. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis // *JAMA* 2011; 305: 2556–2564.
88. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial // *Lancet* 2012; 380: 565–571.
89. Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, et al.; Investigators fCNfODESC. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases // *BMJ* 2014; 348: g3244.
90. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia // *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2125–2134.
91. Amarenco P, Lavallee P, Touboul PJ. Statins and stroke prevention // *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 (suppl 1): 81–88.
92. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, et al. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease // *N Engl J Med* 2008; 359: 1897–1908.
93. Wensley F, Gao P, Burgess S, et al. Association between C reactive protein and coronary heart disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data // *BMJ* 2011; 342: d548.
94. Jonathan E, Derrick B, Emma L, et al. C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20,536 patients in the Heart Protection Study // *Lancet* 2011; 377: 469–476.
95. Sever PS, Poulter NR, Chang CL, et al. Evaluation of C-reactive protein prior to and on-treatment as a predictor of benefit from atorvastatin: observations from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial // *Eur Heart J* 2012; 33: 486–494.
96. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes // *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
97. Watts GF, Ooi EM. Balancing the cardiometabolic benefits and risks of statins // *Lancet* 2012; 380: 541–543.
98. Malaguarnera M, Vacante M, Motta M, et al. Effect of L-carnitine on the size of low-density lipoprotein particles in type 2 diabetes mellitus patients treated with simvastatin // *Metabolism* 2009; 58: 1618–1623.
99. Galvano F, Li VG, Malaguarnera M, et al. Effects of simvastatin and carnitine versus simvastatin on lipoprotein(a) and apoprotein(a) in type 2 diabetes mellitus // *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 1875–1882.
100. Ruggenenti P, van der Meer IM, Remuzzi G. Oral acetyl-L-carnitine therapy and insulin resistance // *Hypertension* 2010; 55: e26.
101. Reuter SE, Evans AM. Carnitine and acylcarnitines: pharmacokinetic, pharmacological and clinical aspects // *Clin Pharmacokinet* 2012; 51: 553–572.
102. Vladutiu GD, Simmons Z, Isackson PJ, et al. Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies // *Muscle Nerve* 2006; 5734: 153–162.
103. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases // *N Engl J Med* 2003; 348: 2656–2668.
104. Koopman WJ, Willems PH, Smeitink JA. Monogenic mitochondrial disorders // *N Engl J Med* 2012; 366: 1132–1141.
105. Mangravite LM, Engelhardt BE, Medina MW, et al. A statin-dependent QTL for GATM expression is associated with statin-induced myopathy // *Nature* 2013; 502: 377–380.
106. Ruano G, Windemuth A, Wu AH, et al. Mechanisms of statin-induced myalgia assessed by physiogenomic associations // *Atherosclerosis* 2011; 218: 451–456.
107. Link E, Parish S, Armitage J, et al. SLC10B1 variants and statin-induced myopathy — a genome-wide study // *N Engl J Med* 2008; 359: 789–799.
108. Knauer MJ, Urquhart BL, et al. Human skeletal muscle drug transporters determine local exposure and toxicity of statins // *Circ Res* 2010; 106: 297–306.
109. Bogiatzi C, Spence JD. Ezetimibe and regression of carotid atherosclerosis: importance of measuring plaque burden // *Stroke* 2012; 43: 1153–1155.
110. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis. A point of view from pathology // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 177–181.
111. Spence JD. Carotid ultrasound phenotypes are biologically distinct // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 1910–1913.
112. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the Multicenter Randomized Controlled PRECISEIVUS Trial // *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 495–507.
113. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme Q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins // *Am J Cardiol* 2007; 99: 1409–1412.
114. Nielsen ML, Pareek M, Henriksen JE. [Reduced synthesis of coenzyme Q10 may cause statin related myopathy] // *Ugeskr Laeger* 2011; 173: 2943–2948.
115. Banach M, Serban C, Sahebkar A, et al.; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration G. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 24–34.
116. Banach M, Serban C, Ursoniu S, et al.; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration G. Statin therapy and plasma coenzyme

- Q10 concentrations-A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials // *Pharmacol Res* 2015; 99: 329–336.
117. Deichmann R, Lavie C, Andrews S. Coenzyme q10 and statin-induced mitochondrial dysfunction // *Ochsner J* 2010; 10: 16–21.
118. Mizuno K, Tanaka M, Nozaki S, et al. Antifatigue effects of coenzyme Q10 during physical fatigue // *Nutrition* 2008; 24: 293–299.
119. Bookstaver DA, Burkhalter NA, Hatzigeorgiou C. Effect of coenzyme Q10 supplementation on statin-induced myalgias // *Am J Cardiol* 2012; 110: 526–529.
120. Fedacko J, Pella D, Fedackova P, et al. Coenzyme Q(10) and selenium in statin-associated myopathy treatment // *Can J Physiol Pharmacol* 2013; 91: 165–170.
121. Muraki A, Miyashita K, Mitsuishi M, et al. Coenzyme Q10 reverses mitochondrial dysfunction in atorvastatin-treated mice and increases exercise endurance // *J Appl Physiol* 2012; 113: 479–486.
122. DiMauro S, Hirano M, Schon EA. Approaches to the treatment of mitochondrial diseases // *Muscle Nerve* 2006; 34: 265–283.
123. Baker SK, Tarnopolsky MA. Targeting cellular energy production in neurological disorders // *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12: 1655–1679.
124. Arduini A, Pescechera A, Giannessi F, Carminati P. Improvement of statin-associated myotoxicity by L-carnitine // *J Thromb Haemost* 2004; 2: 2270–2271.
125. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis // *Nat Med* 2013; 19: 576–585.
126. Johri AM, Heyland DK, Hetu MF, et al. Carnitine therapy for the treatment of metabolic syndrome and cardiovascular disease: evidence and controversies // *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 808–814.
127. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, et al. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy // *Stroke* 2002; 33: 2916–2922.
128. Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromso Study // *Stroke* 2007; 38: 2873–2880.
129. Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T, et al. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromso Study // *Stroke* 2011; 42: 972–978.
130. Spence JD, Hackam DG. Treating arteries instead of risk factors: a paradigm change in management of atherosclerosis // *Stroke* 2010; 41: 1193–1199.
131. Spence JD, Coates V, Li H, et al. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis // *Arch Neurol* 2010; 67: 180–186.
132. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol // *N Engl J Med* 2012; 366: 1108–1118.
133. Review IfCaE. PCSK9 inhibitors for treatment of high cholesterol: effectiveness, value, and value-based price benchmarks: draft report. Institute for Clinical and Economic Review. 2015. Available at: http://cepac.icer-review.org/wpcontent/uploads/2015/04/PCSK9_Draft_Report_0908152.pdf. Accessed August 17, 2015.
134. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, et al.; Investigators DtEaT. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease // *N Engl J Med* 2010; 363: 2406–2415.
135. Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial // *Lancet* 2013; 383: 60–68.
136. Huang LZ, Zhu HB. Novel LDL-oriented pharmacotherapeutic strategies // *Pharmacol Res* 2012; 65: 402–410.
137. Lee P, Hegele RA. Current phase II proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitor therapies for dyslipidemia // *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 2013: 1411–1423.
138. Sahebkar A, Watts GF. New therapies targeting apoB metabolism for high-risk patients with inherited dyslipidaemias: what can the clinician expect? // *Cardiovasc Drugs Ther* 2013; 27: 559–567.
139. Kouronakis AP, Katselou MG, Matralis AN, et al. Squalene synthase inhibitors: an update on the search for new antihyperlipidemic and antiatherosclerotic agents // *Curr Med Chem* 2011; 18: 4418–4439.