

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Ярославский государственный медицинский университет

*На правах рукописи*

ХОХЛОВ Александр Александрович

МЕЖЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НА УРОВНЕ ИЗОФЕРМЕНТА  
ЦИТОХРОМА P-450 3A4: ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
(ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ И ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ) И  
БЕЗОПАСНОСТЬ АТОРВАСТАТИНА

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Дмитрий Алексеевич Сычёв

Ярославль, 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1. Применения статинов в повседневной клинической практике .....	12
1.2. Фармакокинетика статинов .....	12
1.2.1. Влияние гликопротеина-P на фармакокинетику статинов.....	15
1.2.2. Влияние системы цитохрома P450 на фармакокинетику статинов. .....	18
1.2.3. Методы регистрации активности изоферментов цитохрома P450.....	21
1.3. Фармакодинамика статинов .....	23
1.4. Эффективность применения статинов на примере международных клинических исследований.....	24
1.5. Плейотропные эффекты статинов .....	25
1.6. Проблемы безопасности применения статинов. ....	29
1.6.1. Нежелательные лекарственные реакции при применении статинов.....	29
1.6.2. Методы регистрации нежелательных лекарственных реакций статинов.....	30
1.6.3. Распространенность нежелательных лекарственных реакций статинов.....	33
1.6.4. Факторы риска, способствующие развитию статин-индуцированной миопатии.....	34
1.6.5. Механизмы развития нежелательных лекарственных реакций... 35	
1.6.6. Клинические последствия развития нежелательных лекарственных реакций .....	36
1.7. Фармакогенетические аспекты применения статинов (влияние полиморфизма гена SLCO1B1) .....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	42
2.1. Общая схема исследования .....	42
2.2. Дизайн фармакоэпидемиологического исследования частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у пациентов, принимающих статины, характеристика пациентов.....	43
2.2.1. Методика выявления возможных межлекарственных взаимодействий.....	46
2.2.2. Методика определения факторов риска статин-индуцированной миопатии .....	47
2.3. Дизайн одномоментного клинического исследования, характеристика пациентов.....	47
2.3.1. Процедуры одномоментного исследования.....	51

2.3.2.	Методика забора биообразцов .....	53
2.3.3.	Биохимические методы исследования .....	54
2.3.4.	Определение концентрации 6- $\beta$ -гидрокортизола и свободного кортизола в моче у обследованных больных .....	57
2.3.5.	Хроматографическое исследование проб .....	58
2.3.6.	Методика определения полиморфизма гена SLCO1B1 .....	58
2.3.7.	Методика проведения динамометрического тестирования .....	61
2.3.8.	Методика оценки боли в мышцах с использованием четырехсоставной визуально-аналоговой шкалы оценки боли (ВАШ) ...	61
2.4.	Группа контроля для фармакогенетического исследования.....	62
2.5.	Статистические методы обработки .....	63
<b>ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОТЕНЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ СТАТИНЫ ...</b>		
3.1.	Частота назначения лекарственных препаратов .....	64
3.2.	Частота встречаемости факторов риска статин-индуцированной миопатии.....	70
3.3.	Структура потенциально значимых межлекарственных взаимодействий.....	72
3.4.	Структура потенциально значимых межлекарственных взаимодействий с участием статинов.....	76
3.5.	Соотношение эндогенных факторов риска статининдуцированной миопатии и потенциальных межлекарственных взаимодействий.....	84
<b>ГЛАВА 4. ЗНАЧЕНИЕ МЕЖЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АТОРВАСТАТИНА И АМИОДАРОНА НА УРОВНЕ ЦИТОХРОМА P450 3A4</b>		
.....	.....	87
4.1.	Частота назначения лекарственных препаратов .....	87
4.2.	Частота встречаемости потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием аторвастатина .....	94
4.3.	Анализ эндогенных факторов риска статин-индуцированной миопатии.....	97
4.4.	Оценка межлекарственного взаимодействия аторвастатина и амиодарона.....	100
4.5.	Оценка маркеров плеiotропных эффектов статинов у пациентов группы А и группы Б.....	104
4.6.	Определение показателей динамометрии у пациентов группы А и группы Б.....	106
4.7.	Оценка выраженности боли у пациентов группы А и группы Б.....	106
4.8.	Оценка активности цитохрома P450 3A4 у пациентов группы А и группы Б.....	108
<b>ГЛАВА 5.....</b>		<b>110</b>

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА SLCO1B1 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА .....	110
5.1. Оценка частоты встречаемости генотипов аллельного гена SLCO1B1*5.....	110
5.2. Оценка влияния генотипов аллельного гена SLCO1B1*5 (с.521Т>С, rs4149056) на эффективность и безопасность аторвастатина .....	112
5.2.1.Оценка биохимических показателей у пациентов группы ТТ и группы ТС.....	112
5.2.2.Определение показателей динамометрии у пациентов группы ТТ и группы ТС .....	114
5.2.3.Оценка активности цитохрома Р450 3А4 у пациентов группы ТТ и группы ТС .....	115
5.2.4.Оценка маркеров плеiotропных эффектов статинов у пациентов группы ТТ и группы ТС .....	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	118
ВЫВОДЫ .....	136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	138
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	165

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БАдБ – бета-адреноблокатор

БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВГН – верхняя граница нормы

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГМГ-КоА-редуктазы - 3-гидрокси-3-метилглутарил редуктаза кофермента А

ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия

ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

КФК – креатинфосфокиназа

ЛС – лекарственное средство

ЛПВП - липопротеин высокой плотности

ЛПНП - липопротеин низкой плотности

НЛР – нежелательная лекарственная реакция

НПВС – нестероидное противовоспалительное средство

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОХ – общий холестерин

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – С-реактивный белок

ССД – средняя суточная доза

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

ТГ – триглицериды

ФР – фактор риска

ФФВ – фактор фон Виллебранда

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЩФ – щелочная фосфатаза

ОАТР – organic anion transporting polypeptide (переносчик органических анионов)

CoQ10 – коэнзим Q10

СУР 450 – цитохром Р450

ESF – европейский научный фонд

FDA - Food and Drug Administration (управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)

MRP – мультирезистентный белок

6-Б-ГК – 6-бета-гидрокортизол

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы**

Статины - наиболее распространенный класс препаратов для лечения гиперхолестеринемии. В настоящее время применение статинов в повседневной клинической практике неуклонно растет [12].

Статины зарекомендовали себя как эффективные лекарственные средства. В рандомизированных международных клинических исследованиях (4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, AFCAPS/ТехCAPS, MIRACL, REVERSAL, ASTEROID, ESTABLISH, ASCOT, MIRACLE, PROVE IT, JUPITER) доказана высокая гиполипидемическая активность статинов, также доказано эффективное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности как при первичной, так и при вторичной профилактике ИБС [71, 93, 141, 189, 194, 198].

Но у многих пациентов применение статинов, даже с высоким комплаенсом, не дает желаемого результата или вызывает развитие нежелательных лекарственных реакций (НЛР), иногда даже опасных для жизни (рабдомиолиз) [54]. Американское агентство по контролю за качеством лекарственных средств и пищевых продуктов (Food and Drug Administration (FDA) заявляет о бесспорной выгоде применения статинов, но и предупреждает о том, что применяться данные препараты должны с осторожностью и знанием возможных побочных эффектов [77].

В 2013 году опубликованы результаты ретроспективного исследования, включающего более 46 тысяч пациентов, принимавших и не принимавших статины. Терапия статинами была ассоциирована с увеличением риска любого типа поражения мышечной ткани на 19% ( $p < 0,001$ ), риска дислокаций, растяжений, вывихов на 13% ( $p = 0,001$ ), риска развития мышечной боли на 9% ( $p = 0,02$ ) [133].

Риск развития НЛР имеет ряд определяющих факторов. Первый обусловлен непосредственным действием статинов - недостаток внутриклеточного холестерина приводит к нестабильности клеточной мембраны, дефицит

изопреноидов – к нарушению передачи внутриклеточных «сигналов», дефицит коэнзима Q10 – к нарушению дыхательной функции митохондрий [143]. Второй – это механизмы, приводящие к изменению фармакокинетики статинов (на уровне транспортера органических ионов 1В1 (OATP1В1) в печени, на уровне изофермента 3А4 цитохрома Р450) [40, 218].

Сопутствующее применение других лекарственных средств (ЛС) может резко изменять биотрансформацию ЛС, а через нее и концентрацию ЛС в плазме крови, что может иметь клинические последствия в виде неэффективности (при снижении концентрации ЛС в плазме крови) или развитию НЛР (при повышении концентрации ЛС в плазме крови)[79].

Ярким примером является церивастатин, который метаболизируется через систему цитохрома Р450 (СУР3А4). Совместное применение с ним иных лекарств, также метаболизирующихся с помощью данного изофермента цитохрома (дигоксин, амиодарон, антагонисты кальция, антагонисты Н2-рецепторов, ингибиторы протонной помпы, ряд антибиотиков, циклоспорин А, мибефрадил, нефазодон и др.) может привести к усилению возможности рабдомиолиза [56].

Таким образом, исследование в области изучения потенциальных межлекарственных взаимодействий с аторвастатином является актуальной проблемой. Изложенные выше аспекты явились отправной точкой для постановки цели исследования.

### **Цель исследования**

Провести комплексную оценку эффективности и безопасности применения аторвастатина с учетом потенциального взаимодействия аторвастатина с амиодароном, встречаемости полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития статин-индуцированной миопатии для разработки алгоритма принятия решений по оптимизации фармакотерапии.



### **Задачи исследования**

1. Проанализировать частоту встречаемости и структуру потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов.
2. Выявить частоту и структуру факторов риска развития статин-индуцированной миопатии у пациентов, принимающих статины.
3. Изучить активность цитохрома P450 3A4 у пациентов, принимающих аторвастатин и комбинацию аторвастатина и амиодарона.
4. Оценить влияние совместного применения амиодарона на гиполипидемические, плеiotропные эффекты аторвастатина, а также развитие миопатии при его применении.
5. Оценить влияние полиморфизма гена SLCO1B1\*5 на профиль эффективности и безопасности аторвастатина при его применении с амиодароном и без него.

### **Научная новизна**

1. Впервые по результатам проведённого ретроспективного клинического исследования выявлена связь потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов и факторов риска статин-индуцированной миопатии.
2. Впервые определено отсутствие влияния амиодарона в средней суточной дозировке до 300 мг на развитие плеiotропных и гиполипидемических эффектов аторвастатина в средней суточной дозировке до 30 мг.
3. Впервые доказано отсутствие ингибирующего эффекта амиодарона в в средней суточной дозировке до 300 мг на активность изофермента цитохрома P450 3A4 при его совместном применении с аторвастатином.

4. Впервые установлена взаимосвязь между носительством С аллели по аллельному варианту *SLCO1B1\*5* и величиной противовоспалительного эффекта аторвастатина.

### **Практическая значимость работы**

1. Оценена распространенность и структура потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов, определена их взаимосвязь с факторами риска статин-индуцированной миопатии.

2. Доказано отсутствие клинической значимости межлекарственного взаимодействия аторвастатина и амиодарона на развитие гиполипидемических, плейотропных эффектов статина и безопасность его применения.

3. Установлена взаимосвязь между носительством С аллели в генотипе аллельного гена *SLCO1B1\*5* и увеличением противовоспалительного эффекта аторвастатина.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Имеет место высокая распространённость потенциально значимых межлекарственных взаимодействий совместно с факторами риска статин-индуцированной миопатии у пациентов, принимающих статины.

2. Амиодарон в средней суточной дозировке до 300 мг не оказывает клинически значимого ингибирующего эффекта на изофермент цитохрома P450 3A4.

3. Амиодарон в средней суточной дозировке до 300 мг не влияет на эффективность и безопасность аторвастатина в суточной дозировке до 30 мг.

4. Носительство С аллели в генотипе аллельного гена *SLCO1B1\*5* приводит к усилению противовоспалительного эффекта аторвастатина.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 179 страницах, включает следующие разделы: введение; обзор литературы; материалы и методы, применяемые при проведении работы; 3 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 26 отечественных и 225 иностранных научных публикаций; иллюстрирована 41 таблицей и 20 рисунками.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов, полученных в ходе проведения научной работы, обусловлена использованием рекомендованных методик, применением адекватных методов медико-биологической статистики. Полученные в ходе научной работы результаты были доложены на Международной Балтийской школе по клинической фармакологии и лекарственному обеспечению (г. Калининград, 05.08.2013), на IX Национальном конгрессе терапевтов в Москве (13.11.2014), на XII конгрессе «Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (ЕАСРТ)» в Мадриде, Испания (28.06.2015), на семидесятой юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых учёных «Актуальные вопросы медицинской науки» ЯГМУ (г. Ярославль, 21.04.2016). По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 4 публикации в ведущих рецензируемых научных журналах из перечня ВАК РФ.

## **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1. Применения статинов в повседневной клинической практике**

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 7 статинов, которые относятся к 4 поколениям: I – ловастатин, симвастатин, правастатин; II – флувастатин; III – аторвастатин; IV – розувастатин. Церивастатин не используются в нашей стране, т. к. запрещен к применению в 2001г. из-за участившихся случаев рабдомиолиза при сочетании его с гемфиброзилом [5]. В феврале 2015 г. в Российской Федерации был зарегистрирован статин нового поколения - питавастатин (торговое название Ливазо) [14].

На фармацевтическом рынке на данный момент находятся 5 препаратов данного класса: аторвастатин (оригинальный препарат Липримар (Пфайзер), 15 дженериков), ловастатин (4 дженерика), розувастатин (оригинальный препарат Крестор (АстраЗенека, один дженерик), симвастатин (оригинальный препарат Зокор и Зокор Форте (Мерк Шарп и Доум), 23 дженерика) и флувастатин (оригинальный препарат Лескол и Лескол Форте (Новартис), дженериков нет) [10].

Самый большой объем продаж в количественном выражении приходится на симвастатин (51,02%), аторвастатин (38,64%), розувастатин (8,69%), ловастатин (1,57%) и флувастатин (0,08%) [10].

Розничная аптечная торговля на данный момент является основным каналом сбыта статинов, на которую приходится 77,34% (в количественном выражении), и 82,60% (в денежном выражении), от всего объема рынка статинов [10].

### **1.2. Фармакокинетика статинов**

Фармакокинетика различных представителей статинов весьма разнообразна. Всасывание в желудочно-кишечном тракте варьируется от 30 до 100%. Все статины обладают достаточно высокой пресистемной элиминацией. Биодоступность низкая, ярко выделяется лишь питавастатин, обладающий 51% биодоступностью. Связывание с белками у всех представителей данного класса

препаратов более 90%, за исключением правастатина (43-48%). Период полувыведения достаточно разнообразен от 30 минут (флувастатин) до 19 часов (розувастатин). Подробно фармакокинетика различных представителей статинов представлена в таблице 1 [3].

Таблица 1

### Фармакокинетические показатели отдельных представителей статинов

Основные свойства	Ловастатин	Симвастатин	Правастатин	Флувастатин	Аторвастатин	Розувастатин	Питавастатин
Всасывание	30	85	34	95-100	30	гидрофильный	-
Пресистемная элиминация, %	80-85	60	66	Высокая	Высокая	Высокая	-
Биодоступность, %	<5	<5	10-25	Низкая	14	20	51%
T max	2-4	1-2	0,7-1,5	0,7-1,5	6-7	8-9	1
Связывание с белками крови, %	>95	>95	43-48	98	>98	90	>99
T 1/2, ч	15	1-5	1-2,5	0,5	14	19	5,7-8,9
Выведение с желчью, %	70	87	50	95	98	>90	>95%
<b>Примечание:</b> Tmax – время достижения максимальной концентрации.							

Важным свойством фармакокинетики статинов является гепатоселективность, она определяется липофильностью препарата. Статины, которые обладают большей липофильностью легче проникают через клеточные стенки, легче поступают в гепатоциты и в клетки других тканей. Для проникновения в гепатоциты гидрофильным статинам требуется использование активного транспорта [57, 174]. Таким транспортом для гидрофильных статинов является полипептид, транспортирующий органические анионы (organic anion transporting polypeptide – OATP) [94].

Статины выводятся из организма 2 путями – с мочой, с желчью. Липофильные препараты выводятся печенью, в большей степени, чем гидрофильные. Знание путей выведения статинов из организма необходимо для назначения того или иного препарата из данной группы для пациентов с

заболеваниями печени и почек, нарушающими их функцию.

Характеристика статинов по разрешенным суточным дозам представлена следующим образом: Ловастатин (20-40-80 мг.), Правастатин (10-20-40 мг.), Симвастатин (10-20-40-80 мг.), Флувастатин (20-40-80 мг.), Аторвастатин (10-20-40-80 мг.), Розувастатин (10-20-40 мг.), Питайвастатин (1-2-4 мг.) [6].

У многих пациентов применение статинов, даже с высоким комплаенсом, не дает желаемого результата или вызывает развитие НЛР, иногда даже опасных для жизни (рабдомиолиз), что было отражено в работе Шалаева С.В. [23].

В пилотном исследовании проведенном Ruiz и сотав. [187] в 2015 году был включен 141 пациент, принимающий статин. В 63,9% случаев была выявлена неэффективность назначенной терапии.

Невозможность достижения терапевтического эффекта или развития НЛР может быть связана с особенностями фармакокинетики лекарственного средства (ЛС). Изменение фармакокинетики препарата можно обнаружить путем измерения его концентрации в плазме крови. На фармакокинетику ЛС в организме могут влиять различные факторы (пол, возраст, конституция, сопутствующие заболевания, особенности пищеварения, пищевого рациона, курение и тд.), прежде всего, это фармакогенетические аспекты и сопутствующая терапия [5].

Причины, по которым может происходить изменение концентрации ЛС в плазме крови, могут вызывать изменения фармакологического ответа на терапию статинами, а так же ухудшать профиль безопасности применения данных ЛС. Фармакокинетические процессы протекают с участием специализированных белков, которые и являются точками приложения действия перечисленных факторов [4].

В применении к статинам необходимо выделить следующие ключевые пункты фармакокинетики:

1. Гликопротеин-P (P-gp) – продукт гена MDR1, представляет собой АТФ-зависимый насос, локализованный на цитоплазматических мембранах

различных клеток и осуществляющий выброс во внеклеточное пространство различные ксенобиотики, в том числе и ЛС [34].

2. Транспортёры органических анионов, осуществляющие выведение ЛС в желчь – полипептид С, транспортирующий органические анионы (ОАТР-С), протеин 2, локализованный на апикальной мембране гепатоцитов и ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2) [123, 209].
3. Система цитохрома Р450 (СYP450) – отвечает за биотрансформацию статинов в печени [107, 224].

### 1.2.1. Влияние гликопротеина-Р на фармакокинетику статинов

Ген, отвечающий за гликопротеин-Р (MDR1) обладает полиморфизмом [147], а значит, активность данного белка переносчика может иметь межиндивидуальную вариабельность. Исследование Schuetz и соавт. показало, что экспрессия гена, кодирующего гликопротеин-Р у мужчин в 2,4 раза превышает женщин, что обуславливает межполовую вариабельность [197].

Как и в отношении изоферментов СYP450, в отношении Гликопротеина-Р все ЛС делятся на субстраты, ингибиторы и индукторы. В таблице 2 перечислены ЛС по данным Marzolini и соавт., которые являются либо субстратами, либо оказывают ингибирующий или индуцирующий эффект на гликопротеин-Р [148], что при совместном применении с другими ЛС, в фармакокинетики которых гликопротеин-Р принимает участие, может изменять их плазменную концентрацию, приводя к нарушению эффективности и безопасности ЛС.

Таблица 2

#### Субстраты, ингибиторы и индукторы гликопротеина-Р

ЛС	Субстрат	Ингибитор	Индуктор
1	2	3	4
Амиодарон	-	+	-
Амтриптиллин	+	-	-
Аторвастатин	+	+	-
Бромокриптин	-	+	-
Верапамил	+	+	-

Дексаметазон	+	-	+
Дигоксин	+	-	-
Дилтиазем	+	-	-

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
Дипиридомол	-	+	-
Домперидон	+	-	-
Зверобой продырявленный	-	-	+
Интраконазол	+	+	-
Карведилол	-	+	-
Кетоконазол	-	+	-
Кларитромицин	-	+	-
Кортизол	+	-	-
Левофлоксацин	+	-	-
Лозартан	+	-	-
Ловастатин	+	-	-
Лоперамид	+	-	-
Метадон	-	+	-
Метилпреднизолон	+	-	-
Морфин	+	-	+
Никардипин	-	+	-
Ондансетрон	+	-	-
Пароксетин	+	-	-
Пентазоцин	-	+	-
Прогестерон	-	+	-
Пропафенон	-	+	-
Ранитидин	+	-	-
Резерпин	-	+	-
Ретиноевая кислота	-	-	+
Рифампин	+	-	+
Сертралин	-	+	-
Спарфлоксацин	+	-	-
Спинолактон	-	+	-
Такролимус	+	+	-
Талинолол	+	-	-
Телмисартан	+	-	-
Терфенадин	+	-	-
Тетрациклин	+	-	-
Фескофенадин	+	-	-
Фенитоин	+	-	-



Фенобарбитал	+	-	-
Фенотиазин	-	-	+

Окончание таблицы 2

1	2	3	4
Флуоксетин	-	+	-
Хлорпромазин	-	+	-
Хинидин	+	+	-
Целипролол	+	-	-
Циклоспорин	+	+	-
Циметидин	+	-	-
Эритромицин	+	+	-

Вклад гликопротеина-Р в возможное изменение плазменной концентрации статинов и развитие НЛР на данный момент является достаточно спорным, в литературных источниках встречаются противоречивые данные различных авторов.

В исследовании проведенным Отделёновым В.А. и соавт. [10] был произведен анализ историй болезни 155 пациентов с различной нозологией, которым в среднем были назначены  $10,1 \pm 2,4$  ЛС одновременно. Было выявлено 152 потенциально опасных межлекарственных взаимодействия у 84 пациентов и 965 потенциальных взаимодействий со средней степенью значимости. Из которых всего в одном случае было выявлено взаимодействие на уровне гликопротеина-Р.

Shabana MF и соавт. [204] провели проспективное исследование, в которое было включено 50 египетских пациентов, принимающих аторвастатин. Были измерены показатели липидного профиля пациентов до приема и спустя 4 недели ежедневной терапии аторвастатином в дозе 40 мг/сутки. У всех пациентов оценивался полиморфизм гена MDR1 и SLCO1B1. В результате исследования установлено, что полиморфизм MDR1 3435 TT достоверно увеличивал уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Другие полиморфизмы MDR1 CC и CT не оказывали значимого влияния на результаты гипохолестеринемической терапии.

В исследовании проводимом Ulvestad M [224] и соавт., изучалось влияние

полиморфизма гена MDR1 на плазменную концентрацию аторвастатина у 21 пациента, страдающего ожирением. Не было выявлено никакой связи между различными вариантами полиморфизма гена MDR1 и концентрацией аторвастатина ( $P = 0,067$ ).

### 1.2.2. Влияние системы цитохрома P450 на фармакокинетику статинов

Статины подвергаются биотрансформации в печени с помощью системы цитохрома P450. Существует более 50 изоферментов цитохрома P450 (CYP450), но CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C19, и CYP3A5 участвуют в метаболизме 90% ЛС. Данные изоферменты встречаются преимущественно в печени, но также обнаруживаются в тонком кишечнике (что снижает биодоступность ЛП), в легких, плаценте и почках [47, 135, 212, 234]. В метаболизме статинов принимают участие следующие изоферменты цитохрома P450: CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6. Ферменты, осуществляющие реакции I фазы (CYP 3A4, 2C9, 2C8, 2C19, 2D6), а так же II фазы метаболизма ЛС (изоферменты УДФ-глюкуронилтрансферазы 1A1 и 1A3). [68].

В таблице 3 представлено влияние определенных изоферментов цитохрома P450 на биотрансформацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [4, 33]. Некоторые статины одновременно являются субстратами сразу нескольких ферментов биотрансформации: симвастатин, церивастатин, розувастатин, питавастатин.

Таблица 3

#### Влияние определенных изоферментов цитохрома P450 на биотрансформацию статинов

Статин	Ферменты биотрансформации				
	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C8	CYP2C19	CYP2D6
Ловастатин	+++	-	-	-	-
Симвастатин	+++	+	-	-	++
Флувастатин	-	+++	-	-	-
Правастатин	-	-	-	-	-
Церивастатин	++	-	+++	-	-
Аторвастатин	+++	-	-	-	-

Розувастатин	-	+	-	+	-
Питаваастатин	+	+	-	-	-
<b>Примечание:</b> «+» - субстрат, «-» - не является субстратом					

Более подробное изучение эффектов ЛС на фермент-опосредованную биотрансформацию привело к выделению индукторов и ингибиторов СYP450 [177]. На данный момент по данным FDA и Университета Индианы можно выделить три типа ингибиторов [91, 106].

1. Strong inhibitor (сильный ингибитор) – вызывает больше чем пятикратное увеличение плазменных концентраций, или уменьшение клиренса более чем на 80%.
2. Moderate inhibitor (умеренный ингибитор) - вызывает больше чем двукратное увеличение плазменных концентраций, или уменьшение клиренса от 50% до 80%.
3. Weak inhibitor (слабый ингибитор) - вызывает увеличение плазменных концентраций от 1,25 до 2 раз, или уменьшение клиренса от 20% до 50%.

ЛС, являющиеся субстратами, ингибиторами и индукторами изоферментов СYP450 представлены в таблице 4,5 и 6 [91, 106].

Таблица 4

#### Субстраты ферментов биотрансформации СYP450

Ферменты СYP450	Лекарственные препараты
СYP3A4,5,7	кларитромицин, эритромицин, азитромицин, хинидин, алпразолам, диазепам, мидазолам, триазолам, циклоспорин, такролимус, индинавир, ритонавир, саквинавир, цизаприд, астемизол, хлорфенирамин, терфенадин, амлодипин, дилтиазем, фелодипин, лерканидипин, нефидипин, нисолдипин, нитрендипин, верапамил, эстрадиол, гидрокортизол, прогестерон, тестостерон, арипипразол, буспирон, карбамазепин, кофеин, кодеин, дапсон, дексаметазон, дексаметопрофан, донперидон, эплеренон, фентанил, галоперидол, лидокаин, метадон, невирапин, пропранолол, рисперидон, салметерол, силденафил,

	золпидем, винкристин.
CYP2C9	диклофенак, ибупрофен, лорноксикам, мелоксикам, напроксен, пироксикам, супрофен, лозартан, ирбесартан, глибенкламид, глипизид, глимепирид, толбутамид, амитриптилан, целекоксиб, росиглитазон, тамоксифен, торсемид, варфарин, закирлукаст.
CYP2C8	репаглинид, торсемид, сорафениб.

Таблица 5

### Ингибиторы ферментов биотрансформации CYP450

Ферменты CYP450	Лекарственные препараты
CYP3A4,5,7	1: инданавир, нэлфинавир, ритонавир, кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, саквинавир, телитромицин; 2: апрепитант, эритромицин, флуконазол, верапамил, дилтиазем; 3: циметидин, амиодарон, азитромицин, хлорамфеникол, вориконазол, телапривир, норфлоксацин, мифепрестон, иматиниб, гестоден, флувоксамин, делавиридин.
CYP2C9	1: флуконазол; 2: амиодарон, фенофибрат, флуконазол, флувоксамин, изониазид, метронидазол, парокситин, фенилбутазон, вориконазол, зафирлукаст, сульфафеназол, сульфаметоксазол, серталиин
CYP2D6	1: бупроприон, хинидин, парокситин, флуоксетин, цинакалцет; 2: дулоксетин, сертралин, тербинафин; 3: амиодарон, циметидин, целекоксиб, хлорфенирамин, хлорпромазин, циталопрам, клемастин, кломипрамин, ритонавир, галоперидол, ранитидин, перфеназин, моклобемид, мидодрин, метадон, левомепромазин, гидроксизин, доксорубицин.
<b>Примечание:</b> 1: сильный ингибитор, 2: умеренный ингибитор, 3: слабый ингибитор	

Таблица 6

### Индукторы ферментов биотрансформации CYP450

Ферменты биотрансформации	Лекарственные препараты
CYP3A4,5,7	невирапин, эфаверенз, карбамазепин, барбитураты, глюкокортикоиды, модафинил, оксакарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, пиоглитазон, рифабутин, рифампин, троглитазон.
CYP2C9	карбамазепин, невирапин, фенобарбитал, рифампин, секобарбитал.
CYP2D6	дексометазон, рифампин.

Как видно из табл. 5 и 6 достаточно большое количество ЛС является либо ингибитором, либо индуктором одного, а некоторые ЛС и сразу нескольких ферментов биотрансформации. Совместное применение статинов с ингибиторами ферментов системы цитохрома приводит к повышению концентрации липидснижающих препаратов в плазме крови за счет угнетения их биотрансформации и повышению риска развития НЛР [42, 52].

Доказательством этого служит много клинических примеров совместного применения статинов с другими ЛС, в результате чего были зафиксированы НЛР, иногда даже опасные для жизни - рабдомиолиз: совместное применение симвастатина с амлодипином [61, 214], ципрофлоксацином, [67] рокситромицином [211], аторвастатина и тикагрелолола [120], флувастатина и телмисартана [153].

Ярким примером является один из первых статинов - церивастатин, который метаболизируется с помощью цитохрома CYP3A4. Совместное применение с ним иных лекарств, также метаболизирующихся с помощью данного изофермента, таких как дигоксин, амиодарон, антоганисты кальция, антоганисты H<sub>2</sub>-рецепторов, ингибиторы протоновой помпы, ряд антибиотиков, циклоспорин А, мибефрадил, нефазодон и др., может привести к увеличению риска развития рабдомиолиза [218]. После регистрации 30 случаев рабдомиолиза со смертельным исходом у пациентов, принимавших церивастатин и гемфиброзил, препарат церивастатин был запрещен к применению [104].

Минимальным риском развития нежелательных явлений, связанных с межлекарственным взаимодействием на уровне CYP450, обладает питавастатин, что было показано в многоцентровом рандомизированном исследовании LIVALO [88].

### **1.2.3. Методы регистрации активности изоферментов цитохрома P450**

Изменение активности системы цитохрома P450 опеределается генетическими, негенетическими, экологическими факторами и является

основной причиной переменного действия лекарств [53, 206, 232, 243]. Следовательно определение активности ферментов цитохрома P450 является важной задачей.

Было предложено несколько альтернативных методик фенотипирования, определяющих продукты метаболизма реакций в сухих пятнах крови (dried blood spots (DBS)), слюне, волосах, поте [28, 66, 85, 95, 161, 169, 242].

Почти половина лекарственных средств метаболизируются при участии подсемейства цитохромов P450 3A [113, 190, 231]. У человека данное подсемейство включает четыре изофермента: CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43 [101, 138, 173], которые в большей степени содержатся в печени, кроме CYP3A43, он представлен в предстательной железе. Ферменты данного подсемейства имеют перекрывающуюся субстратную специфичность, что затрудняет оценку их индивидуального вклада в метаболизм ксенобиотиков. Определение активности изофермента цитохрома P450 3A4 можно проводить как с помощью генотипирования, так и с помощью фенотипирования [112, 146, 178, 210, 219].

С помощью методов фенотипирования изоферментов системы цитохрома P450 можно измерить в реальном времени активность фермента. Продукты метаболизма реакций, в которых участвуют изоферменты цитохрома P450 анализируются в биохимических жидкостях (слюна, моча, кровь) с помощью различных химических методов, ведущим среди которых является хроматографический анализ и различные его модификации [31, 201, 200, 210].

Одной из методик фенотипирования CYP3A4 является “ивабрадиновый тест”. Он позволяет проводить мониторинг активности изофермента P450 при анализе метаболического отношения N-десметиливабрадин/ивабрадин в плазме крови и моче [22].

Для всех членов подсемейства характерно гидроксирование стероидов по 6 $\beta$ -положению. Это свойство позволяет определять активность ферментов CYP3A неинвазивным способом: по эндогенным кортизолу и его 6 $\beta$ -

гидроксилированному метаболиту, отношение концентраций которых является признанным биомаркером активности CYP3A [83].

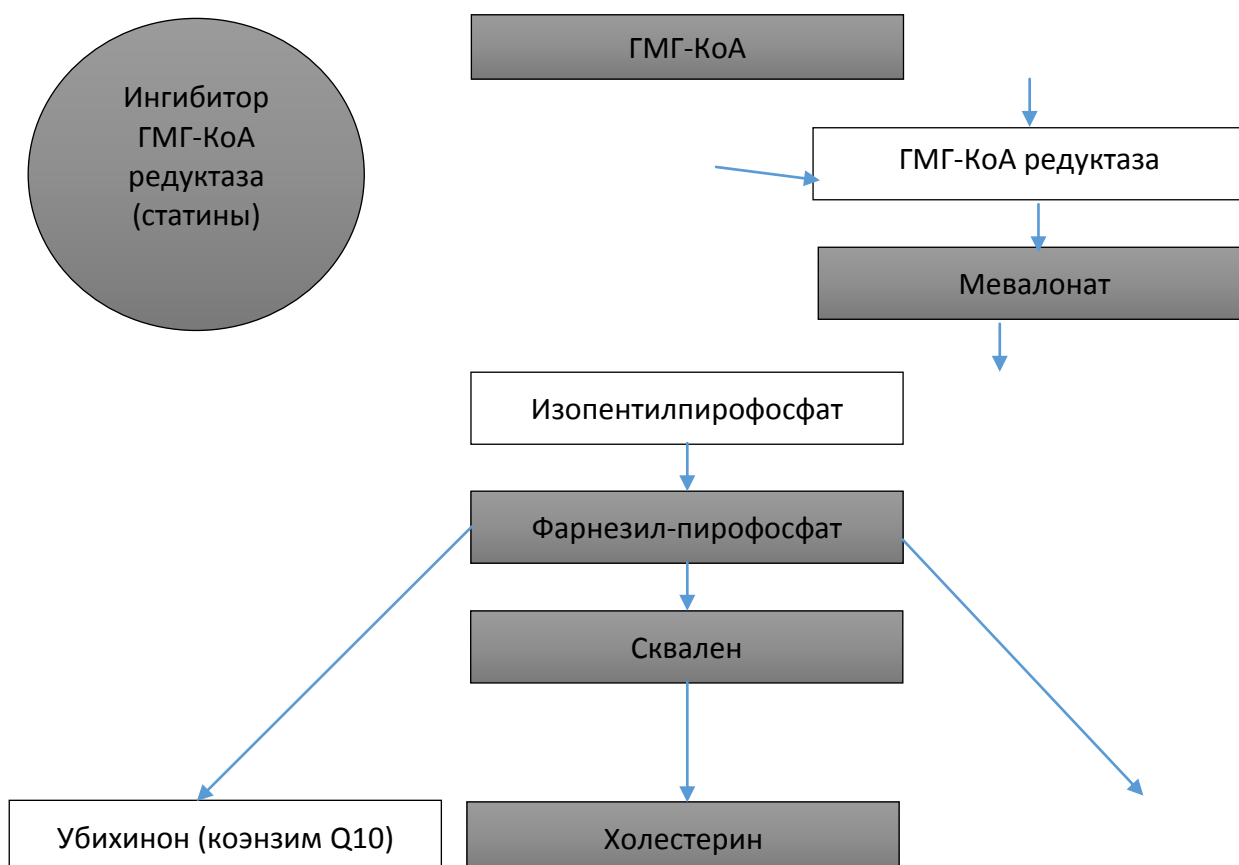
Исследования проводимые Fuhr U и соавт. [82], а так же Shin K.H и соавт [218], доказывают эффективность применения мидазолама для определения активности CYP3A4 – мидазоламовый тест. Определение плазменного клиренса мидазолама после перорального приема 2 мг мидазолама.

В литературе описывается [165] возможность определения активности CYP3A4 с использованием лидокаина и эритромицина (MEGX-тест). При их совместном применении эритромицин снижает клиренс лидокаина, что приводит к изменению концентрации его фармакологически активного метаболита – MEGX.

### 1.3. Фармакодинамика статинов

Терапевтический эффект статинов основан на ингибировании 3-гидрокси-3-метилглутарил редуктазы кофермента А (ГМГ-КоА-редуктазы), который требуется для биосинтеза холестерина, проявляется достаточно быстро [1].

Механизм действия статинов представлен на рисунке 1 [116].



### **Рисунок 1 - Механизм действия статинов**

Межлекарственные взаимодействия на уровне фармакодинамики с участием статинов менее распространены, так как данный класс препаратов обладает высокой селективностью в качестве ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы. Сопутствующее применение препаратов с независимым миотоксическим эффектом, таких как фибраты, может путем синергизма увеличить риск развития статин-индуцированной миопатии [60, 89, 122].

Unal и соавт. [225], Forcadell-Peris и соавт [80] и ряд других авторов [1, 42, 62, 208] в своих публикациях описывают случаи рабдомиолиза, поражения печени и почек при совместном применении фибратов и различных представителей статинов.

По результатам эпидемиологического исследования, проведенного в США [73] с 2004 по 2007 года с участием 584,784 пациентов, принимавших статины в качестве монотерапии и в комбинации с фибратами, был сделан вывод о том, что риск развития рабдомиолиза является достаточно низким, но совместное применение статинов и фибратов приводит к его увеличению.

#### **1.4. Эффективность применения статинов на примере международных клинических исследований**

Статины зарекомендовали себя как эффективные лекарственные средства. В рандомизированных международных клинических исследованиях (4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, AFCAPS/TexCAPS, MIRACL, REVERSAL, ASTEROID, ESTABLISH, ASCOT, MIRACLE, PROVE IT, JUPITER, MADIT, GRACE и др.) доказана высокая гиполипидемическая активность статинов, доказано эффективное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности как при первичной, так и при вторичной профилактике ИБС [13, 36, 49, 50, 71, 93, 96, 130, 141, 172, 176, 179, 189, 195, 198, 207].



Статины используются как препараты первой линии при лечении дислипидемии. Необходимость их применения описана в «Рекомендациях Европейского Общества Кардиологов и Европейского Общества Атеросклероза по лечению дислипидемий» 2012 г. [13], «Рекомендациях по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC» 2013 г. [75], в «Национальных рекомендациях ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 г., на Правлении ОССН 31 марта 2013 г. и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 г.» [7], в «Рекомендациях по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013» [76], в «Рекомендациях по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST» [15], в «Рекомендациях по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC» 2014 г. [14].

### **1.5. Плейотропные эффекты статинов**

Ряд исследований [39, 59, 63, 144] показали, что кроме положительного влияния на липидный профиль, статины имеют и дополнительные, или плейотропные эффекты, которые действуют как на молекулярном, так и на клеточном уровне.

Понятие «плейотропности» предполагает влияние препарата на несколько мишеней, запускающее различные биохимические процессы в организме; дивергенцию биохимических и патофизиологических процессов, исходящих от основной (единственной) мишени [25].

По мнению некоторых авторов можно предложить следующую классификацию плейотропных эффектов статинов [1, 11, 45, 117, 149, 228, 230, 244, 245]:

1. Влияние на функциональное состояние эндотелия.
2. Влияние на факторы воспаления.
3. Антиишемическое действие статинов.
4. Антиоксидантный эффект статинов.

5. Влияние на клеточные компоненты атеросклеротической бляшки, активацию макрофагов, клеточную пролиферацию и апоптоз.
6. Влияние на гемостаз.
7. Влияние на ангиогенез.
8. Влияние на гипертрофию миокарда.
9. Антиаритмическое действие.
10. Эффекты, не доказанные в крупных исследованиях:
  - замедление прогрессирования болезни Альцгеймера и деменции;
  - иммуносупрессивное действие;
  - профилактика травматизма;
  - влияние на остеопороз.

Было проведено порядка 11 клинических исследований [36, 38, 49, 50, 86, 96, 130, 163, 171, 173, 176, 179, 181, 182, 189, 201, 202, 207, 217, 229], в целях которых было изучение, в том числе, плеiotропных эффектов статинов. Все они показали несомненное присутствие дополнительных эффектов ЛС данной группы.

Так, например, в исследовании MIRACL с участием 3000 пациентов нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без зубца Q, агрессивное лечение статинами привело к эффективному уменьшению повторных ишемических событий в течении 16 недель после острых коронарных событий, относительный риск был снижен на 16%. Было отмечено снижение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови на 40 %. По мнению исследователей, уменьшение ЛПНП, в данном случае, не повлияло на уменьшение количества повторных ишемических событий, так как длительность исследования была слишком короткой, чтобы ожидать изменений в размере и стабильности атеросклеротической бляшки [198].

Клинические исследования ASCOT-LLA [202] и MRC/BHF [96] показали, что относительное снижение сосудистого риска при лечении статинами не зависело от исходных значений липидов. Пациенты с низкими значениями

липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови и высоким сосудистым риском, такие как пациенты с диабетом, значительно выиграли от терапии статинами, возможно, благодаря липид-независимым механизмам.

В литературе встречается много примеров плеiotропных эффектов статинов, которые еще не имеют достаточную доказательную базу.

В 2008 году Vifulco M. и соавт. [43] предположили, что статины могут иметь потенциал для лечения неврологических расстройств, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, оказывать положительное влияние на развитие первичных опухолей головного мозга.

Несколько исследований, проведенных *in vivo*, а также на животных продемонстрировали, что статины способны ремоделировать костную ткань путем увеличения дифференцировки и активности костного морфогенетического белка [196].

Статины могут оказывать благоприятное воздействие на ревматоидный артрит благодаря торможению активности цитокинов и хемокинов [44].

В 2009 году Glynn RJ и соавт. [29, 87] опубликовали результаты клинического исследования JUPITER, которые показали, что розувастатин почти вдвое снижает риск развития симптоматической венозной тромбоэмболии у здоровых пациентов, что также отнесли к плеiotропным эффектам статинов.

Результаты проведенного мета-анализа 1 рандомизированного и 9 наблюдательных исследований, включавших почти 1 миллион человек, которые принимали статины, продемонстрировали 32% снижение риска развития симптоматической венозной тромбоэмболии, 41% снижение тромбоза глубоких вен и 30% снижение легочной эмболии [119].

Существуют данные о модулирующем действии статинов на различные цитокины, а способности увеличивать уровень других иммуномодулирующих молекул, что вместе с кардиопротективным, противовоспалительным эффектами оказывает благоприятное влияние на течение гриппа [188].

### 1.5.1 Методы определения плеiotропных эффектов статинов

В клинической практике существует несколько методов выявления выраженности плеiotропных эффектов статинов:

1. определение уровня С-реактивного белка (СРБ);
2. регистрация уровня антигена фактора фон-Виллебранда (ФФВ);
3. измерение уровня тканевого фактора;
4. выявление уровня интерлейкина-1 и интерлейкина-6.

В одном проспективном исследовании [139] изучалось влияние симвастатина 10 мг и эзетимиба 10 мг у 24 пациентов с гиперхолестеринемией на липидный профиль, тканевой фактор, ФФВ, концентрацию СРБ. Пациенты принимали один из исследуемых препаратов в течении 3 месяцев. В результате было выявлено, что оба препарата достоверно улучшали липидный профиль, и снижали уровень СРБ. Никакого изменения тканевого фактора и фактора фон-Виллебранда выявлено не было.

ФФВ представляет собой гликопротеин плазмы крови, который обеспечивает связь и транспорт фактора свертывания крови VIII, стабилизирует его структуру, доставляет к месту повреждения. Связывает субэндотелиальный коллагеновый матрикс и тромбоцитарный рецептор GPIb-IX-V, регулирует и обеспечивает адгезию тромбоцитов к поврежденному месту сосуда [241].

Плазменная концентрация ФФВ увеличивается у пациентов, имеющих основные факторы риска развития атеросклероза и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что показано в нескольких исследованиях [27].

СРБ –  $\alpha$ -2-глобулин, минорный белок плазмы крови. Синтез СРБ как белка острой фазы происходит в печени под влиянием цитокинов (особенно интерлейкина-6). Основная функция СРБ состоит в активации иммунных реакций организма, связывании различных микроорганизмов и продуктов распада поврежденных тканей [136]. Уровень СРБ является не только предиктором коронарных осложнений и острого инсульта, он так же прогнозирует развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в популяции в целом [142].

## 1.6. Проблемы безопасности применения статинов.

### 1.6.1. Нежелательные лекарственные реакции при применении статинов

Статины обладают небольшим риском развития НЛР, которые достаточно хорошо известны и широко оповещены, являются одинаковыми для всех представителей данного класса препаратов, а также дозо-зависимыми [76, 92, 111, 114, 128, 203].

Самыми частыми нежелательными явлениями являются:

1. поражение мышечной ткани. Терминология для описания данных симптомов представлена в таблице 7 [46, 99, 151, 170].
2. бессимптомное и обычно проходящее повышение печеночных трансаминаз [215]
3. повышение уровня креатининфосфокиназы (КФК)

Таблица 7

#### Клиническая характеристика статин-индуцированной миопатии

Состояние	Клиническая характеристика
Миопатия	Общее понятие для описания всех НЛР, связанных с поражением мышечной ткани
Бессимптомное повышение уровня КФК*	Повышение уровня КФК без мышечных симптомов
Миалгия	Мышечная слабость или боль без повышения уровня КФК
Миозиты	Мышечная слабость или боль с повышением уровня КФК < 10 ВГН
Рабдомиолиз	Мышечная слабость или боль с повышением уровня КФК >10 ВГН, повышение уровня креатинина (обычно с мочой коричневого цвета и миоглобином в моче – признаками почечной недостаточности)

Бессимптомное повышение печеночных трансаминаз наиболее часто происходит в первые 12 недель терапии статинами. В большинстве случаев, данные биохимические находки не коррелируют с гистологическими

изменениями, и поэтому не являются критериями истинного поражения печени [215].

В литературных данных можно встретить описание и не столь распространенных НЛР.

Одним из них является увеличение риска развития сахарного диабета. Анализ литературы проведенный Agouridis AP. И соавт. [30] показал, что риск действительно существует, но польза от приема статинов превышает угрозу развития сахарного диабета, тем не менее, статины следует с осторожностью назначать пациентам, имеющим нарушение толерантности к глюкозе.

Нарушение сна может быть замечено при приеме ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, однако метаанализ 5 клинических исследований проведенный Broncel M. И соавт. [48] не выявил никаких нарушений сна у пациентов, принимающих статины.

Есть мнения, что статины могут вызывать тендопатию ахиллова сухожилия. Исследование с использованием симвастатина, аторвастатина и розувастатина, проведенное на крысах Kaleağasioğlu F. И соавт. [115] показывает, что все изучаемые статины приводят к гистопатологическим изменениям сухожилия по сравнению с группой контроля, однако улучшают биомеханические параметры большеберцовой кости.

По мнению нескольких авторов статины могут приводить к развитию деменции, что находит отклик в работах Strom BL. и соавт. [217], Rojas-Fernandez C и соавт. [185].

### **1.6.2. Методы регистрации нежелательных лекарственных реакций статинов**

Данные литературы и рекомендации ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий [13, 37, 90, 158, 222] свидетельствуют об отсутствии необходимости рутинного мониторингования трансаминаз при длительной терапии статинами.

Необходимо уделять пристальное внимание на следующие жалобы пациента: слабость, недомогание, сонливость, желтуху - как возможные проявления гепатотоксичности [59].

О гепатотоксичности можно говорить, если в клинической картине присутствуют признаки закона Хая [140, 221]: повышение уровня трансаминаз в 3 и более раза выше верхней границы нормы, повышение уровня общего билирубина в 2 и более раза выше верхней границы нормы, отсутствие других причин для изменений в биохимии крови, таких как холестаз (на фоне повышения уровня щелочной фосфатазы), вирусные гепатиты А, В и С, ранее диагностированное заболевание гепатобилиарной зоны или сопутствующий прием потенциально гепатотоксичного препарата [184]. При наличии всех трех признаков вероятность гепатотоксичности весьма высока [78]. Важно отметить, что лишь повышение печеночных трансаминаз без повышения уровня общего билирубина не является проявлением «поражения печени». Для диагностирования медикаментозно-ассоциированного поражения печени необходимо наличие следующих параметров: повышения альбумина плазмы, протромбинового времени, уровня прямого билирубина [150, 180, 193].

Алгоритм диагностики статин-индуцированной миопатии был разработан по результатам двойного слепого клинического исследования STOMP (The Effect of Statins on Skeletal Muscle Function and Performance). В исследование были включены 202 пациента, которые были разделены на 2 группы: пациенты, принимающие аторвастатин в дозе 80 мг в сутки, пациенты, принимающие плацебо в течение 6 месяцев. На протяжении всего периода исследования дважды в месяц с пациентами устанавливался контакт по телефону и задавались вопросы об ощущениях в мышцах. В ходе анализа полученных данных была разработана диагностическая шкала статин-индуцированной миопатии, которая приведена в таблице 8 [169].

Таблица 8

#### **Количественная шкала диагностики статин-индуцированной миопатии**

Клинические симптомы	Число баллов
1	2
<i>Локализация болей</i>	
Симметричные боли в мышцах бедер или голени	3
Симметричные боли в икроножных мышцах	2
Симметричные боли в проксимальных мышцах верхних конечностей	2
Неспецифические, асимметричные, интермиттирующие боли	1
<i>Продолжительность болей</i>	
Появление симптомов <4 недель назад	3
Появление симптомов 4-12 недель назад	2
Появление симптомов >12 недель назад	1
<i>Уменьшение болей</i>	
Уменьшение болей через <2 недель после отмены препарата	2

## Окончание таблицы 8

1	2
Уменьшение болей через 2-4 недели после отмены препарата	1
Отсутствие уменьшения болей через >4 недель после отмены препарата	0
<i>Возникновение болей</i>	
Возвращение аналогичных симптомов через <2 недель после возобновления приема препарата	3
Возвращение аналогичных симптомов через 2-4 недели после возобновления приема препарата	1
<i>Клиническая оценка вероятности диагноза статин-индуцированная миопатия</i>	
Вероятная	9-11
Возможная	7-8
Маловероятная	< 7

Описаны попытки объективизировать статин-индуцированную миопатию с помощью тестов, направленных на регистрацию изменения мышечной работы: мышечная сила, мышечная выносливость, производительность при аэробной нагрузке [223].



По данной проблеме были проведены несколько работ. Panza GA и соавт. [168] в своем исследовании проводили динамометрические тесты у пациентов с диагностированной статин-индуцированной миопатией и без нее. По результатам был сделан вывод, что статин-индуцированная миопатия не приводит к снижению мышечной силы и мышечного функционала.

В 2015 году был проведен анализ 3 исследований [167], изучавших изменение мышечной силы и функциональности при применении статинов. Результаты анализа показали, что представленные данные не могут достоверно судить об эффективности либо неэффективности динамометрических тестов. Необходимо проведение клинических исследований с большим периодом наблюдения пациентов, принимающих статины продолжительный период времени.

### **1.6.3. Распространенность нежелательных лекарственных реакций статинов**

В рамках диссертационной работы в городе Волгоград проводилась оценка риска поражения мышечной ткани при терапии статинами. Работа проходила в несколько этапов. Был проведен ретроспективный анализ 522 историй болезни пациентов с верифицированным диагнозом: ишемическая болезнь сердца (ИБС), выполнялось проспективное фармакоэпидемиологическое исследование методом спонтанных сообщений о НЛР статинов 655 карт-извещений, проведено аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование – активный проспективный мониторинг в виде систематизированного опроса и осмотра 258 пациентов, принимающих статины. В результате анализа полученных данных были сформулированы следующие результаты. Нежелательные лекарственные реакции статинов выявляются и регистрируются в клинической практике крайне редко – не более 2,7% пациентов, принимающих статины. Значимыми факторами риска статин-индуцированного поражения мышечной ткани являются: длительность приема препаратов данного класса 12 месяцев и более (отношение шансов 7,7,  $p=0,0002$ ), прием аторвастатина в дозе 40 мг/сут и более (отношение

шансов 2,67,  $p=0,0139$ ). Частота статин-ассоциированных мышечных симптомов была выше у женщин (отношение шансов 1,88,  $p=0,23$ ) и носителей алельного варианта *SLCO1B1\*5* (отношение шансов 2,37,  $p=0,0732$ ). Среди пациентов со статин-ассоциированным поражением мышечной ткани достоверно больше было пациентов – носителей С аллеля гена *SLCO1B1* (отношение шансов 2,37,  $p=0,0732$ ). Что так же является достоверным фактором риска поражения мышечной ткани у пациентов, принимающих статины более 12 месяцев ( $p=0,0028$ ), вне зависимости от дозы препарата [26].

В 2013 году опубликованы результаты ретроспективного исследования, включающего более 46 тысяч пациентов, принимавших и не принимавших статины. Терапия статинами была ассоциирована с увеличением риска любого типа поражения мышечной ткани на 19% ( $p < 0,001$ ), риска дислокаций, растяжений, вывихов на 13% ( $p = 0,001$ ), риска развития мышечной боли на 9% ( $p = 0,02$ ) [133].

#### **1.6.4. Факторы риска, способствующие развитию статин-индуцированной миопатии**

На данный момент принято выделять две группы факторов риска (ФР), способствующих развитию статин-индуцированной миопатии [97]:

1. Экзогенные
2. Эндогенные

Эндогенные факторы: пожилой возраст (старше 80 лет), артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкий индекс массы тела, заболевание почек и печени, гипотиреоз, генетический полиморфизм изоэнзима CYP 450, метаболический синдром, болезнь Мак-Ардла, недостаточность карнитин-пальмитоилтрансферазы-2.

Экзогенный факторы: прием алкоголя, тяжелые физические упражнения, прием препаратов, влияющих на биотрансформацию статинов: фибраты, варфарин, циклоспорин, амиодарон, противогрибковые препараты (итраконазол,

кетоканазол, флуконазол), макролиды (эритромицин, кларитромицин), ингибиторы протеазы (ритонавир, нелфинавир, инданавир), нефазодон, верапамил.

Исследование проведенное Schech S и соавт. [195] с участием 252,460 пациентов, принимающих статины выявило следующие факторы риска развития поражения мышечной ткани: возраст старше 65 лет, заболевания почек, женский пол, высокая доза статинов.

### **1.6.5. Механизмы развития нежелательных лекарственных реакций**

Патогенетические механизмы статин-индуцированной миопатии были тщательно рассмотрены Ваклавазом [226]. Прерывание биосинтеза ГМГ-КоА-редуктазы и, как следствие, последующее внутриклеточное истощение нижестоящих промежуточных метаболитов (т.е. изопентениловых белков гераниловой пирофосфатазы и фарнезил пирофосфатазы) и конечных продуктов (т.е. холестерина, долихолов, убихинонов) является основным миотоксичным эффектом статинов [156].

Снижение прениловых белков может привести к их диспренилированию, в том числе ламинов и малых гуанозинтрифосфатов, тем самым вызывая дисбаланс внутриклеточных сигнальных каскадов и усиления апоптоза. Дефицит холестерина сарколеммы, как результат динамического равновесия между мембранными и плазменными липидами, может неблагоприятно изменить физические свойства мембран, целостность и подвижность, что влечет мембранную дестабилизацию. [155]

Ингибирование синтеза долихола влияет на дефективность N-сцепленного гликозилирования плазматической мембраны белков и ослабляет реакцию на факторы роста [63].

Убихинон или коэнзим Q10 (CoQ10) являются общепризнанным компонентами окислительного фосфорилирования и производства аденозинтрифосфата в митохондриях требуемых для поддержания целостности

клеток [145]. Следовательно, уменьшение биосинтеза CoQ10 и, таким образом, снижение энергии статинов является отправной точкой для учета потенциальной миотоксичности статинов.

Статины вызывают снижение уровня циркулирующего CoQ10, но не внутримышечно [129], в тоже время не было установлено прямой связи между уменьшением уровней внутримышечных CoQ10 и митохондриальной миопатией.

Соответственно, дефицит CoQ10 может представлять собой предрасполагающий фактор влияющий на возникновение миопатии [55]. Соотношение между внутримышечной транспортировкой и выведением статинов может быть критическим регулятором внутримышечной концентрации лекарственного средства и, следовательно, риска развития миопатии.

OATP1B1 - транспортер статинов в печени, был также выявлен в скелетных миофибриллах [191]. Ингибитор OATP сульфат эстрона защищает скелетные миофибриллы от токсического действия правастатина и флувастатина.

Кроме того, изоформы -1, -4 и -5 мультирезистентного белка (MRP), ответственного за выведение статинов, в большом количестве содержатся в скелетных мышцах, и ингибирование MRP с пробенецидом провоцирует токсичность скелетной мышцы у крыс, получавших розувастатин, [69] предполагается, что MRP-1 был вовлечен в процесс выведения статинов на уровне миоцитов.

Одной из причин может являться межлекарственное взаимодействие на уровне цитохром P450. Мощные ингибиторы CYP3A4 значительно увеличивают плазменные концентрации активных форм симвастатина, ловастатина и аторвастатина. Флувастатин метаболизируется CYP2C9. Правастатин, розувастатин и питавастатин менее восприимчивы к индукции изоферментов цитохрома P450 [104].

#### **1.6.6. Клинические последствия развития нежелательных лекарственных реакций**

В литературных источниках встречается много интересных клинических случаев развития поражения мышечной ткани при приеме статинов.

Был зафиксирован клинический случай дерматомиозита, ассоциированного с приемом аторвастатина у 47 летней пациентки с синдромом Шегрена [125].

Интересный клинический пример был в Польше у 56 летней женщины, которая была госпитализирована с симптомами поражения кожи, болями в суставах и мышцах, повышением уровня КФК и ферментов печени. Перечисленные симптомы появились после 6 дней приема аторвастатина. Клиническая картина указывала на побочные эффекты присущие данному классу препаратов, но симптомы поражения кожи свидетельствовали о развитии коллагеноза (эритематоз, дерматомиозит). Иммуносупрессивная терапия сопровождалась положительной клинической и биохимической динамикой [105].

В 1999 году 40 летняя азиатская женщина с диагнозом «Системная красная волчанка», принимавшая одновременно аторвастатин и циклоспорин в течении 2 месяцев, была госпитализирована со слабостью в обеих ногах. В биохимическом анализе крови выявлено значительное повышение уровня КФК, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ). После отмены аторвастатина концентрация КФК резко сократилась, симптомы слабости в ногах исчезли [143].

В 2004 году был опубликован случай [237] развития рабдомиолиза у пациента с цитомегаловирусом, принимающим одновременно циклоспорин и аторвастатин.

Castro JG и соавт. [51] в 2002 году рассказали о случае рабдомиолиза с почечной недостаточностью у пациента, одновременно принимающего аторвастатин и делавирдин.

### **1.7. Фармакогенетические аспекты применения статинов (влияние полиморфизма гена SLCO1B1)**

Развитие статин-индуцированных неблагоприятных побочных реакций все чаще связывают с особенностями работы переносчиков органических анионов, кодируемых геном *SLCO1B1* и осуществляющих захват статинов гепатоцитами [70, 102, 157]. Описано 18 аллельных вариантов этого гена; наиболее распространенные из них – с.388A>G, с.463C>A и с.521 T>C [162].

Фармакогенетический тест - это выявление конкретных генотипов, ассоциированных с изменением фармакологического ответа. В основе таких тестов лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР) [21, 84, 134].

Показанием для применения фармакогенетического теста является прогнозирование развития миопатий (в т.ч. и рабдомиолиза) у пациентов, которым планируется применение статинов и персонализированный выбор максимальной дозы статинов. *SLCO1B1*\*5 (с.521T>C, rs4149056) — аллельный вариант (полиморфный маркер) гена *SLCO1B1* (кодирует полипептид, транспортирующий органические анионы, участвующего в выведении статинов печенью в желчь)[2, 33].

Распределение генотипов по *SLCO1B1*\*5 в российской популяции по данным многих авторов, примерно, представлено следующим образом: генотип ТТ – 61%, ТС – 32,5%, СС – 6,5% больных [18, 20, 24]. Это говорит о частой встречаемости С-аллели гена *SLCO1B1* в российской популяции, в связи с чем у пациентов следует ожидать высокий риск развития миопатий при приеме статинов.

Носительство аллельного варианта *SLCO1B1*\*5 ассоциируется с высоким риском развития миопатии, вплоть до рабдомиолиза, при применении: симвастатина, аторвастатина, правастатина, розувастатина, питавастатина. У пациентов - носителей (как гетерозиготных, так и гомозиготных) аллельного варианта *SLCO1B1*\*5 миопатия при применении статинов в высоких дозах встречается в 60% случаях [139, 152,175].

Недостаточно изученным остается вопрос и о полиморфизме гена печеночной липазы, *LIPC* (C514T) – ключевого фермента метаболизма ЛПВП.

Получены сведения о более интенсивном подавлении активности печеночной липазы и, следовательно, более заметном снижении уровня ЛПНП у гомозигот по аллелю С по сравнению с обладателями аллеля Т [20, 24].

Генотипирование по *SLCO1B1* рекомендовано к использованию экспертами Европейского научного фонда (ESF) [40] и включено в рекомендации по фармакогенетическому тестированию с целью прогнозирования развития миопатий у пациентов, которым планируется назначение статинов и выбора индивидуальной максимальной дозы этих препаратов [6].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования представлен следующим образом: при выявлении гетерозиготного (генотип с.521ТС) или гомозиготного (генотип с.521СС) носительства аллельного варианта *SLCO1B1\*5* (с.521Т>С) максимальная доза статинов должна быть ниже по сравнению с носителями генотипа с.521ТТ («дикий» тип). Рекомендованные суточные дозировки различных представителей статинов в зависимости от варианта генотипа, представлены в таблице 9 [41].

Таблица 9

**Рекомендованная максимальная суточная доза отдельных представителей статинов в зависимости от аллельного варианта *SLCO1B1\*5***

<b>Статин</b>	<b>с.521ТТ</b>	<b>с.521ТС</b>	<b>с.521СС</b>
Симвастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	20 мг/сут
Аторвастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	20 мг/сут
Правастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	40 мг/сут
Розувастатин	40 мг/сут	20 мг/сут	20 мг/сут
Флувастатин	80 мг/сут	80 мг/сут	80 мг/сут

Интересное исследование было проведено в Чили. Был оценен полиморфизм гена *SLCO1B1* у 129 чилийских пациентов с гиперхолестеринемией, которые на протяжении 4 недель принимали

аторвастатин в дозе 10 мг в день. Оценка уровня общего холестерина, ТГ, ЛПНП, ЛПВП проводилась до и после лечения. По результатам данного исследования было выявлено, что полиморфизм гена не влияет на уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и ЛПВП, однако достоверно влияет на повышение ЛПВП [175].

В Чешской Республике было проведено исследование, в котором полиморфизм гена *SLCO1B1* определялся у 3294 человек, разделённых на 2 группы. Первую группу составляли пациенты с дислипидемией, принимающие симвастатин или аторвастатин по 10-20 мг в день, разделённые на две подгруппы пациентов с наличием статин-индуцированной миопатии (286 человек) и без симптомов поражения мышечной ткани (707 пациентов). Вторую группу составлял популяционный контроль (2301 человек). Частота встречаемости алельных вариантов гена *SLCO1B1* у пациентов с симптомами миопатии (ТТ=62.3%, СТ=34.5%, СС=2.8%) не имело достоверных различий с распространённостью полиморфизма данного гена как у пациентов без симптомов поражения мышечной ткани (ТТ=61.4%, СТ=32.9%, СС=5.7%), так и с контрольной группой (ТТ=63.9%, СТ=32.5%, СС=3.6%). Таким образом, у чешских пациентов, принимающих статины в низких дозах, не обнаружена взаимосвязь между различными алельными вариантами гена *SLCO1B1* и симптомами миопатии [103].

В городе Рязань было проведено исследование, целью которого было проанализировать влияние полиморфизма гена *SLCO1B1*\*5 (с.521Т>С) и *LIPC* (С514Т) на эффективность терапии аторвастатином и частоту комбинированной конечной точки у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). В исследование был включен 121 пациент, перенесший инфаркт миокарда. После анализа данных были получены следующие результаты. Эффективность гиполипидемического действия аторвастатин у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) зависит от аллельного варианта гена *SLCO1B1*. У носителей генотипа *SLCO1B1* с.521СС не выявлено достоверного снижения уровней атерогенных



липидов крови ( $p > 0,05$ ), в то время как у пациентов с генотипами ТТ и ТС уменьшение атерогенных фракций холестерина было статистически значимым ( $p < 0,05$ ). Аллельный полиморфизм гена LIPC (C514T) не оказывает воздействия на эффективность терапии аторвастатином. Полиморфизмы генов SLCO1B1 и LIPC (C514T) не влияют на 3-х месячный прогноз после перенесенного ИМ [20].

Mirošević Skvrce N и соавт. [154] в своем исследовании изучали роль полиморфизма ABCG2 на развитие НЛР аторвастатина, учитывая влияние CYP3A4 и SLCO1B1. В их работе приняли участие 60 пациентов, принимающих аторвастатин и имеющие НЛР связанные с приемом данного препарата, и 90 пациентов без выявленных НЛР. Пациенты с ABCG2 421CA или AA генотипов обладали в 2,9 раза большей вероятностью развития НЛР, чем пациенты с ABCG2 421CC генотипом. Кроме того, носители полиморфизмов SLCO1B1 521 TC или CC имели в 2,3 больше шансов к развитию НЛР, вызванные аторвастатином по сравнению с носителями полиморфизма SLCO1B1 521 TT.

Необходимость применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с повышенным содержанием ОХ или нарушением липидного спектра, на сегодняшний день не вызывает сомнения. Данный класс ЛС по результатам многих клинических исследований и данным литературы является достаточно безопасным для пациентов. Частота выявления НЛР, связанных с приемом статинов невысока, а положительный результат, учитывая также проявление плеiotропных эффектов, является бесспорным. Однако, не стоит забывать и требуют дальнейшего изучения факторы, способствующие изменению профиля безопасности и эффективности статинов: влияние гликопротеина-Р, межлекарственные взаимодействия на уровне CYP450, влияние полиморфизма гена SLCO1B1. Контроль данных факторов необходим, в первую очередь, у пациентов, принимающих статины в высоких дозах, а также, имеющих дополнительные (экзогенные или эндогенные) факторы риска развития статин-индуцированной миопатии.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая схема исследования

Для проведения анализа межлекарственного взаимодействия на уровне CYP450 на развитие плеiotропных эффектов аторвастатина была разработана трёхэтапная схема исследования (Рисунок 2).

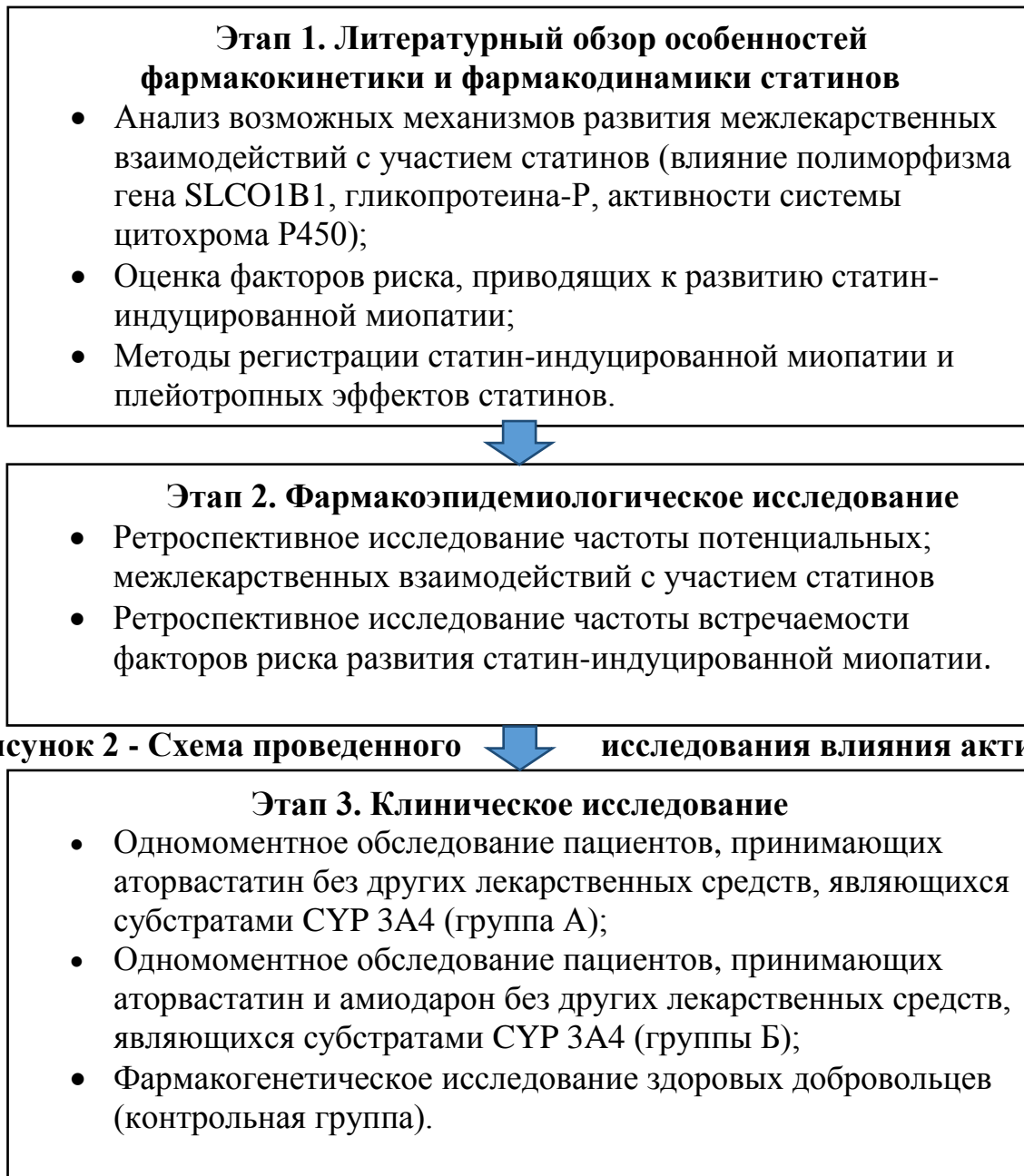


Рисунок 2 - Схема проведенного исследования влияния активности

**CYP  
3A4  
на**

**развитие плеiotропных эффектов аторвастатина при взаимодействии с амиодароном**

На первом этапе был проведен обзор литературы с целью определения возможных уровней межлекарственного взаимодействия аторвастатина с другими

ЛС. Был проведен детальный анализ механизмов развития межлекарственных взаимодействий, частоты развития и регистрации НЛР, вызванных межлекарственным взаимодействием, факторов риска и методов регистрации развития данных НЛР.

Вторым этапом было проведено фармакоэпидемиологическое исследование, которое включало анализ амбулаторных карт и историй болезни пациентов, принимающих статины, для выявления возможных межлекарственных взаимодействий с участием статинов и без них, анализ частоты встречаемости факторов риска статин-индуцированной миопатии.

Третьим этапом исследования было выполнено одномоментное клиническое исследование, в ходе которого проведена комплексная оценка (фармагенетические, биохимические, клинические показатели) возможного межлекарственного взаимодействия аторвастатина и амиодарона на уровне СYP3A4. Методы регистрации НЛР и плеiotропных эффектов статинов были выбраны на основании первого этапа исследования.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Ярославского государственного медицинского университета.

Общее количество участников исследования составило 353 человека.

## **2.2. Дизайн фармакоэпидемиологического исследования частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у пациентов, принимающих статины, характеристика пациентов**

Для фармакоэпидемиологического исследования частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у пациентов, принимающих статины, был проведен ретроспективный анализ врачебных назначений на амбулаторном и стационарном этапах лечения пациентам, которым был назначен один из представителей группы статинов.

В ретроспективный анализ включены 202 пациента (165 пациентов стационара, 37 амбулаторных пациентов) на трех клинических базах города

Ярославля (взрослая поликлиника ГАУЗ ЯО «Клиническая больница №2», НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД», ГАУЗ ЯО КБСМП им. Соловьева Н.В., в кардиологическом, пульмонологическом отделениях). Исследование проводилось в течении 12 месячного периода с марта 2012 года по март 2013 года. В исследование были включены пациенты которым был назначен один из представителей статинов. Листы назначений включенных пациентов анализировались на предмет наличия потенциальных межлекарственных взаимодействий различной степени значимости. Структура патологии рассматривалась на предмет наличия факторов риска статин-индуцированной миопатии.

Возрастно-половая характеристика пациентов представлена в таблице 10.

Таблица 10

### Возрастно-половая характеристика пациентов ретроспективной группы

Численность группы, n	Средний возраст группы, $\bar{x} \pm t$	Мужчины, n (%)	Средний возраст мужчин, $\bar{x} \pm t$	Женщины, n (%)	Средний возраст женщин, $\bar{x} \pm t$
202	66,97±0,82	86 (42,57%)	64,78±1,32	116 (57,43%)	68,59±1,01
<b>Примечание:</b> $\bar{x}$ – среднее выборочное, $t$ – стандартная ошибка среднего, $n$ – объем выборки.					

В ретроспективной группе на 15% преобладало количество женщин, средний возраст которых был на 4 года старше мужчин.

Структура патологии ретроспективной группы представлена в таблице 11.

Таблица 11

### Структура патологии ретроспективной группы

Показатель	Количество и % пациентов, имеющих данную патологию
1	2
Гипертоническая болезнь, n (%)	189 (93,56%)
ИБС: стенокардия, n (%)	153 (75,74%)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	143 (70,79%)
ИБС: нарушение ритма сердца (пароксизмальная и постоянная форма фибрилляции предсердий), n (%)	79 (39,11%)
Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП), n (%)	70 (34,65%)
Ожирение, n (%)	51 (25,25%)
ИБС: инфаркт миокарда в анамнезе (ПИКС), n (%)	49 (24,26%)
Сахарный диабет (СД) 1 и 2 типа, n (%)	45 (22,28%)
1 типа, n	1 (0,5%)
2 типа, n	44 (21,78%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (ОНМК), n (%)	17(8,42%)
Атеросклероз, n (%)	34 (16,83%)
Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), n (%)	11 (5,45%)
Гипотиреоз, n (%)	9 (4,46%)
Бронхиальная астма, n (%)	9 (4,55%)
Невирусный гепатит, n (%)	7 (3,47%)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%) (ХОБЛ)	6 (2,97%)

Окончание таблицы 11

1	2
---	---

Хроническая болезнь почек, n (%)	4 (1,98%)
Ревматоидный артрит, n (%)	3 (1,49%)
Подагра, n (%)	3 (1,49%)
Общее количество пациентов = 202	

Представленные данные свидетельствуют, что структура патологии исследуемой популяции была весьма разнообразна. Практически все пациенты страдали гипертонической болезнью (93,56%), у более чем половины отмечалось наличие хронической сердечной недостаточности (70,79%), ИБС: стенокардии (75,4%), нарушение ритма сердца (39,11%), ПИКС (24,26%). Проявления атеросклероза отмечены у 16,83% пациентов. Ожирением страдали 25,25% исследуемых. Сахарный диабет 1 и 2 типа выявлен у 22,28% больных. ОНМК в анамнезе обнаружен у 8,42% человек. Также выявлена следующая патология: бронхиальная астма (4,55%), ХОБЛ (1,98%), ревматоидный артрит (1,49%), подагра (1,49%).

### **2.2.1. Методика выявления возможных межлекарственных взаимодействий**

Все торговые названия ЛС в листах назначений были переведены в международные непатентованные названия, все комбинированные ЛС были разделены согласно действующим веществам (например, престанс содержит два действующих вещества: периндоприл и амлодипин). После чего каждый лист назначений был проверен с помощью он-лайн сервиса по оценке межлекарственных взаимодействий Drug Interaction Checker интернет ресурса [www.drugs.com](http://www.drugs.com) [9], созданного компанией Cerner Multum на основании рекомендаций FDA. Полученные результаты заносились в «Регистрационная карта пациента ретроспективного исследования» (приложение Б).

Анализировались потенциальные межлекарственные взаимодействия трех уровней – Major, Moderate, Minor.

Major (опасные) – опасные межлекарственные взаимодействия, сочетания которых нужно избегать, так как риск при совместном применении превышает пользу ЛС.

Moderate (значимые) – значимые межлекарственные взаимодействия, по возможности, их следует избегать, так как требуют усиленного мониторинга безопасности.

Minor (малозначимые) – взаимодействия с минимальным клиническим значением, характеризуются минимальным риском развития НЛР или неэффективности терапии.

### **2.2.2. Методика определения факторов риска статин-индуцированной миопатии**

У пациентов было оценено наличие эндогенных факторов риска статин-индуцированной миопатии [97]:

- СД 1 и 2 типа;
- заболевания печени, влияющие на их функцию;
- гипотиреоз;
- заболевания почек, влияющие на их функцию;
- ожирение.

Рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофт-Голта мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Для расчета использовался калькулятор СКФ, расположенный на интернет ресурсе [8].

### **2.3. Дизайн одномоментного клинического исследования, характеристика пациентов**

В одномоментное исследование было включено 62 пациента обоего пола – 24 мужчины (38,7%), 38 женщин (62,3 %) для определения значения межлекарственного взаимодействия аторвастатина и амиодарона на уровне СУРЗА4. Все пациенты перед включением в исследование были

проинформированы о целях, задачах, возможных рисках участия в исследовании, процедурах проводимых во время исследования. Каждый участник исследования подписал информированное согласие перед проведением ему каких-либо процедур исследования.

Включение пациентов происходило на трех клинических базах города Ярославля (взрослая поликлиника и терапевтический стационар ГАУЗ ЯО «Клиническая больница №2», НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД», ГАУЗ ЯО КБСМП им. Соловьева Н.В., в кардиологическом, пульмонологическом отделениях) за 9 месячный период с июня 2014 года по февраль 2015 года. Все пациенты находились на стационарном лечении на момент проведения исследования.

Согласно целям исследования все субъекты были разделены на 2 группы:

- Пациенты, принимающие аторвастатин без других ЛС, являющихся субстратами CYP3A4 (группа А);
- Пациенты, одновременно принимающие аторвастатин и амиодарон без других ЛС, являющихся субстратами CYP3A4 (группа Б);

Возрастно-половая характеристика всех участников исследования представлена в таблице 12

Таблица 12

### Возрастно-половая характеристика исследуемой популяции

Показатель	Пациенты группы А (одномоментное исследование)	Пациенты группы Б (одномоментное исследование),
1	2	3
Численность группы, n	40	22
Мужчины, n (%)	17 (42,5%)	7 (31,8%)

Окончание таблицы 12

1	2	3
---	---	---



Женщины, n (%)	23 (57,5%)	15 (68,2%)
Средний возраст группы, $\bar{x} \pm m$	65,28±1,36	65,82±1,97
Средний возраст мужчин, $\bar{x} \pm m$	62,00±1,99	62,86±3,57
Средний возраст женщин, $\bar{x} \pm m$	67,70±1,72	67,20±2,35
Примечание: $\bar{x}$ – среднее выборочное, m – стандартная ошибка среднего,		

Исследуемые группы А и Б были схожи по возрастному критерию. В группе Б количество женщин, практически, вдвое превышало количество мужчин. Средний возраст мужчин и женщин был сопоставим.

Структура патологии пациентов группы А и группы Б одномоментного исследования представлена в таблице 13.

Таблица 13

### Структура патологии пациентов одномоментного исследования

Показатель	Количество и % пациентов, группы А	Количество и % пациентов, группы Б	Сравнение назначений группы А и группы Б, критерий $\chi^2$
1	2	3	4
Гипертоническая болезнь, n (%)	39 (97,5%)	22 (100%)	0,25
ИБС: стенокардия, n (%)	31 (77,5%)	20 (90,9%)	2,56
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	22 (55,0%)	12 (54,55%)	0,15

Окончание таблицы 13

1	2	3	4
---	---	---	---

ИБС: нарушение ритма сердца (пароксизмальная и постоянная форма фибрилляции предсердий), n (%)	10 (25,0%)	22 (100%)	<b>78,21***</b>
Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП), n (%)	13 (34,65%)	4 (18,18%)	2,24
Ожирение, n (%)	22 (55,0%)	11 (50,0%)	0,03
ИБС: инфаркт миокарда в анамнезе (ПИКС), n (%)	12 (30,0%)	3 (13,64%)	3,44
Сахарный 2 типа, n (%)	8 (20,0%)	5 (22,73%)	0,01
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (ОНМК), n (%)	8 (20,0%)	0 (0%)	<b>9,24**</b>
Атеросклероз, n (%)	9 (22,5%)	9 (40,9%)	<b>4,11*</b>
Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), n (%)	7 (17,5%)	6 (27,27%)	0,90
Гипотиреоз, n (%)	6 (15%)	1 (4,55%)	1,83
Хроническая болезнь почек, n (%)	2 (5%)	1 (4,55%)	0,78
<b>Примечание:</b> * – различия на уровне значимости $p < 0,05$ ; ** – различия на уровне значимости $p < 0,01$ ; *** – различия на уровне значимости $p < 0,001$ ; количество пациентов группы А = 40; количество пациентов группы Б = 22.			

Практически у всех пациенты группы А (97,5%) и у всех пациентов группы Б (100%) отмечалось наличие гипертонической болезни. Больше половины пациентов в обеих группах страдали хронической сердечной недостаточностью (группа А - 55%, группа Б - 54,55%). ИБС: стенокардия выявлена в группе А в

77,5% случаев, в группе Б в 90,9%. Ожирением страдали 55% пациентов группы А и 50% в группе Б. В целом, как показывают результаты применения статистического критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетеса, структура патологии в группе А и группе Б была сопоставима. Достоверные отличия наблюдались лишь по трем позициям: ОНМК (не было зафиксировано ни одного случая в группе Б, в группе А у 20,0% пациентов), атеросклероз (чаще встречается в группе Б, 40,9% по сравнению с 22,5% в группе А), ИБС: нарушение ритма сердца (чаще встречается в группе Б - 100%, в группе А - 25,0%). Последний пункт объясняется критерием включения пациентов в группу Б – прием амиодарона, что подразумевает наличие нарушения ритма сердца.

### **2.3.1. Процедуры одномоментного исследования**

После подписания информированного согласия (приложение А) проводилась оценка соответствия пациентов всем критериям включения и не соответствие ни одному критерию невключения.

Критерии включения в исследование для пациентов группы А; группы Б:

1. Пациенты, принимающие на протяжении как минимум 3-х месяцев аторвастатин (для пациентов группы А); пациенты принимающие на протяжении как минимум 3-х месяцев аторвастатин и амиодарон (для пациентов группы Б).
2. Подписанное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Критерии невключения в исследование для пациентов группы А; группы Б:

1. Прием ингибиторов или индукторов СYP3A4, за исключением аторвастатина (для пациентов группы А); прием ингибиторов или индукторов СYP3A4, за исключением аторвастатина и амиодарона (для пациентов группы Б).
2. Ревматологические заболевания в стадии обострения, либо обострение в анамнезе за последние 6 месяцев.
3. Тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации.

4. Психические заболевания, недееспособность.
5. Алкоголизм или наркозависимость в анамнезе.
6. Беременность или период лактации.
7. Отсутствие готовности к сотрудничеству.

На всех пациентов, включенных в исследование, были заполнены «Регистрационная карта пациента одномоментного исследования» (приложение В).

Структура диагноза, антропометрические данные (рост, вес), назначенное лечение пациентов, включенных в исследование, были взяты из историй болезни.

Методики выявления возможных межлекарственных взаимодействий и факторов риска развития статин-индуцированной миопатии были идентичны таковым в ретроспективном исследовании и описаны в пункте 2.2.1.

Безопасность и эффективность применения статинов оценивалась с помощью определения биохимических показателей: креатинин, КФК, общий белок, общий билирубин, АЛТ, АСТ, ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП.

Для определения возможного поражения мышечной ткани применялись:

- динамометрическое тестирование;
- оценка боли в мышцах с использованием визуально-аналоговой шкалы (шкала ВАШ).

Для регистрации плеiotропных эффектов статинов оценивались следующие показатели:

- антиген ФФВ;
- интерлейкин 6;
- СРБ.

Активность изофермента цитохрома P450 3A4 оценивалась с помощью оценки соотношения 6 $\beta$ -гидрокортизола к свободному кортизолу в моче.

Для определения варианта генотипа аллельного гена полиморфизма гена SLCO1B1\*5, ответственного за кодирование переносчика органических анионов,

осуществляющих транспорт аторвастатина в гепатоциты, было проведено генотипирование по аллельному варианту *SLCO1B1\*5 (c.521T>C, rs4149056)* с применением методики ПЦР Real time.

### 2.3.2. Методика забора биообразцов

Для проведения биохимического анализа крови, определения полиморфизма гена *SLCO1B1*, интерлейкина-6, антигена ФФВ был произведен забор венозной крови натощак. Объем забираемой крови для каждого участника исследования не превышал 18 мл.

Образцы крови для биохимического анализа, определения уровня интерлейкина-6 отбирались в пластиковые пробирки, не содержащие реагента (пробирки с красной крышкой). Для отбора крови с целью определения уровня антигена ФФВ использовались пластиковые пробирки с гепарином (пробирки с голубой крышкой). Кровь для фармакокинетического анализа отбиралась в пробирки с содержанием  $K_2EDTA$  в качестве антикоагулянта (пробирки с фиолетовой крышкой).

В течении 1 часа от момента забора образцы подвергались центрифугированию с целью отделения сыворотки крови. Для центрифугирования использовалась лабораторная центрифуга с охлаждением Eppendorf 5702/5702R на 30 пробирок. Параметры центрифугирования: время центрифугирования 10 минут, скорость центрифугирования 3000 об/мин., температура центрифугирования  $4\text{ C}^0$ .

Полученная сыворотка (плазма) была перемещена в криопробирки с помощью механического лабораторного дозатора. Объем полученной сыворотки (плазмы) для каждого метода составлял не меньше 1 мл. Образцы немедленно замораживались в вертикальном положении при температуре не выше  $-20\text{ C}^0$  до момента их передачи в лабораторию для проведения анализа.

Забор мочи для оценки активности СYP3A4 осуществлялся рано утром, сразу после пробуждения пациента. Участник исследования сдавал полный объем

утренней мочи в отдельную емкость, из которой отбиралось 5 мл образца в криопробирку, после чего происходило замораживание при температуре не выше  $-20\text{ C}^0$  в вертикальном положении до момента их передачи в биоаналитическую лабораторию.

### **2.3.3. Биохимические методы исследования**

Биохимический анализ крови проводился в лаборатории ГАУЗ ЯО «Клиническая больница №2». Данная клиничко-диагностическая лаборатория имеет соответствующую аккредитацию.

Образцы транспортировались в лабораторию в термических боксах с сухим льдом для поддержания необходимой температуры.

Все биохимические показатели определялись с использованием биохимического, автоматического анализатора Сапфир 400. Определение выполнялось с участием реагентов, специфичных для каждого показателя, производства АО «ДИКОН-ДС», Россия, по лицензии «DiaSys Diagnostic Systems GmdH», Германия. Все наборы реагентов хранились при температуре от  $2\text{ C}^0$  до  $8\text{ C}^0$ , контролировался срок годности реагентов.

Алгоритм работы с пробами в лаборатории:

1. разморозка образцов до комнатной температуры;
2. помещение образцов в биохимический анализатор;
3. выбор необходимых биохимических показателей;
4. получение результата на дисплее анализатора;
5. перенос данных на бланк лаборатории.

#### **Методика определения креатинина.**

Определение креатинина в сыворотке крови осуществлялось с помощью набора реагентов «КРЕАТИНИН Диа С» (SB 10 171 021, SB 10 171 022), предназначенного для количественного определения содержания креатинина кинетическим методом Яффе без депротеинизации в сыворотке крови.

Нормальные значения креатинина: женщины 53 – 97 мкмоль/л., мужчины 80 – 115 мкмоль/л.

### **Методика определения холестерина**

Для регистрации уровня общего холестерина использовался набор реагентов «Cholesterol FS» (1 1300 99 10 021 R, 1 1300 99 10 021 R). Определение происходило ферментативным фотометрическим тестом «CHOD-PAР». Нормальные значения ОХ:  $\leq 5,2$  ммоль/л.

### **Методика определения ЛПНП холестерина**

Регистрация ЛПНП-холестерина проводилась с использованием реагента «LDL-C Select FS» (1 4121 99 10 021) гомогенным методом прямого измерения ЛПВП холестерина без осаждения. Нормальные значения ЛПНП холестерина:  $\leq 3,4$  ммоль/л.

### **Методика определения ЛПВП холестерина**

Определение ЛПВП-холестерина проводилось с использованием реагента «HDL-C Immuno FS» (1 3521 99 10 021) гомогенным методом измерения ЛПВП-холестерина без стадий центрифугирования. Нормальные значения ЛПВП холестерина: 0,9 – 2,1 ммоль/л.

### **Методика определения ТГ**

Для определения уровня ТГ ферментативным фотометрическим тестом с глицерол-3-фосфатоксидазой (ГФО) использовался реагент «Triglycerides FS» (15710 99 10 021 R, 15710 99 10 026 R). Нормальные значения ТГ:  $< 2,3$  ммоль/л.

### **Методика определения КФК**

Для регистрации уровня КФК применялся набор реагентов «Креатининкиназа ДиаС» (SB 10 160 021, SB 10 160 022). Набор предназначен для определения общей активности кретининкиназы кинетическим методом в сыворотке крови человека. Метод представляет собой оптимизированный УФ тест в соответствии с рекомендациями DGKC (Германское Общество Клинической Химии) и IFCC (Международная Федерация Клинической Химии и

Лабораторной Медицины). Нормальные значения КФК: женщины < 145 Е/л., мужчины < 171 Е/л.

### **Методика определения АЛТ ФС**

Для определения уровня АЛТ ФС методом оптимизированного УФ теста в соответствии с рекомендациями IFCC (Международная Федерация Клинической Химии и Лабораторной Медицины) использовался набор реагентов «ALAT (GPT) FS (IFCC mod.)» (10 270 021, 10 270 022). Нормальные значения АЛТ ФС: женщины < 34 Е/л., мужчины < 45 Е/л.

### **Методика определения АСТ ФС**

Для регистрации уровня АСТ ФС методом оптимизированного УФ теста в соответствии с рекомендациями IFCC (Международная Федерация Клинической Химии и Лабораторной Медицины) использовался набор реагентов «ASAT (GOT) FS (IFCC mod.)» (10 260 021, 10 260 022).. Нормальные значения АСТ ФС: женщины < 35 Е/л., мужчины < 50 Е/л.

### **Методика определения общего белка**

Для определения уровня общего белка использовался набор реагентов «Total protein FS» (10 231 021, 10 231 022). Определение происходило фотометрическим тестом в соответствии с биуретовым методом.

Нормальные значения общего белка: 66 - 88 г/л.

### **Методика определения С-реактивного белка**

Определение СРБ проводилось при помощи реагента «CRP FS» (1 7002 99 10 935) иммунотурбидиметрическим тестом. Определение концентрации СРБ происходит по конечной точке путем фотометрического измерения реакции антиген-антитело между антителами к человеческому СРБ и присутствующим в образце СРБ. Нормальные значения СРБ:  $\leq 5$  мг/л.

### **Методика определения общего билирубина**

Для определения общего билирубина использовался набор реагентов «Билирубин общий ДиаС» (SB 10 081 021, SB 10 081 022). Данный набор предназначен для количественного определения содержания общего билирубина



дихлоранилиновым методом в сыворотке крови человека. Нормальные значения общего билирубина: 1,7 – 21 мкмоль/л.

### **Методика определения интерлейкина-6 и антигена фактора фон**

#### **Виллебранда**

Определение концентрации интерлейкина-6 и антигена ФФВ проходило на базе лаборатории ООО «Мединком» город Ярославль.

Анализ образцов осуществлялся на анализаторе BIO-RAD Model 680. Для определения концентрации интерлейкина-6 использовался набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкина-6 в сыворотке крови и моче человека «ИНТЕРЛЕЙКИН-6 – ИФА – БЕСТ».

### **2.3.4. Определение концентрации 6-β-гидрокортизола и свободного кортизола в моче у обследованных больных**

Активность СУР3А4 оценивали по отношению концентрации 6-бета-гидрокортизола (6-Б-ГК) к концентрации кортизола в моче пациентов. Методика разработана Смирновым В.В., Савченко А.Ю., Раменской Г.В. [22]. Кортизол является специфическим субстратом СУР3А4, что позволяет посредством расчета метаболического отношения концентраций его и его метаболита (6-Б-ГК/кортизол) оценить активность СУР3А4: высокие значения показателя отношения означают высокую активность изофермента, низкие – низкую активность.

Алгоритм работы с пробами в лаборатории:

1. Разморозка образцов мочи до комнатной температуры.
2. Отбор 2 мл мочи из каждого контейнера.
3. Добавление к отобранной моче 4 мл раствора этилацетат/изопранолаола в объемном соотношении 85/15.
4. Встряхивание в течение 10 минут.
5. Центрифугирование на скорости 3000 об/мин в течение 5 минут.
6. Отделение водного слоя от органического.

7. Повторное добавление экстрагента к водному слою с повторением шагов 4-5
8. Повторное отделение органического слоя и объединение его с ранее полученным.
9. Добавление 2 мл 1М раствора NaOH в объединенный органический слой.
10. Встряхивание в течение 10 минут.
11. Центрифугирование на скорости 3000 об/мин в течение 5 минут.
12. Отделение органического слоя.
13. Упаривание органического слоя в вакуумно-испарительном аппарате.
14. Растворение сухого остатка в 1 мл этилового спирта.

### **2.3.5. Хроматографическое исследование проб**

Определение концентрации кортизола и 6-В-НС производили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией на приборе Agilent 1200 LC/MS. В состав подвижной фазы входили:

- 1) 55% - вода, подкисленная муравьиной кислотой (в соотношении 1л воды на 1 мл HCOOH);
- 2) 45% - ацетонитрил.

Аликвота вводилась в хроматограф в объеме 10 мкл со скоростью потока подвижной фазы 0,5 мл/мин. Температура обращенно-фазовой колонки Waters 5 мкм (4,6 x 150 мм) составляла 35°C. Длина волны ультрафиолетового детектора 246 нм. Режим работы масс-детектора – сканирование в позитивной полярности.

### **2.3.6. Методика определения полиморфизма гена SLCO1B1**

Определение полиморфизма гена проводилось на базе лаборатории НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД». В работе использовались реагенты для определения генетического полиморфизма гена SLCO1B1, ассоциированного с риском развития НЛР при приеме статинов.

Полиморфизм гена определялся с использованием метода (ПЦР) в препаратах ДНК человека, полученных из периферической крови.

Отобранные образцы крови пациентов доставлялись в лабораторию в течение 24 часов [20].

На первом этапе происходило выделение геномной ДНК из цельной венозной крови с помощью реагента «ДНК-ЭКСПРЕСС-КРОВЬ» производства НПФ «ЛИТЕХ».

Выделение ДНК, согласно инструкции к набору, происходило в 10 этапов:

1. в пробирку типа «Эппендорф» с замком вносили 1000 мкл цельной крови. Перед внесением кровь перемешивали до однородности;
2. пробирку подвергали центрифугированию со скоростью 3000 об/мин. при комнатной температуре в течение 5 мин. После центрифугирования кровь разделяли на плазму и форменные элементы;
3. аккуратно удаляли пипеткой плазму, не захватив при этом лейкоциты;
4. закрытую пробирку выдерживали при  $-20^{\circ}\text{C}$  до полного замораживания форменных элементов (в течение 1 ч.);
5. полностью размораживали содержимое пробирки при комнатной температуре;
6. в пробирку вносили реактив «ДНК-экспресс-кровь». Его объем должен был равен объему оставшихся в пробирке форменных элементов и плазмы;
7. содержимое пробирки в течение 10 сек. тщательно перемешали на встряхивателе (вортексе).
8. осаждали капли на микроцентрифуге;
9. пробирку устанавливали в предварительно прогретый до  $98^{\circ}\text{C}$  термостат и выдерживали при  $98^{\circ}\text{C}$  в течение 15 минут;
10. пробирка устанавливалась в высокоскоростную микроцентрифугу замком в сторону оси. Центрифугировали со скоростью 8000-14000 об/мин. при комнатной температуре в течение 1 минуты.

Полученный таким образом супернатант использовался в качестве исследуемого образца ДНК.

Полученная ДНК подвергалась анализу на приборе iQ 5 фирмы BioRad с применением методики ПЦР Real time с использованием набора реагентов для определения полиморфизма SLCO1B1.

Этапы анализа:

1. все компоненты набора и выделенная ДНК размораживались, перемешивались и центрифугировались;
2. готовились 2 реакционные смеси компонентов. Реакционная смесь аллель 1 и реакционная смесь аллель 2. Добавления компонентов в раствор происходило в следующем порядке. Из расчета на 1 пробу: 17,5 мкл разбавителя, 2,5 мкл реакционной смеси, 0,2 мкл красителя SYBR Green, 0,2 мкл Taq – полимеразы;
3. ПЦР пробирки маркировались в соответствии с протоколом исследования, который создавался в программе амплификатора;
4. в ПЦР пробирки вносили по 20 мкл. смеси компонентов;
5. вносили по 5 мкл. образца из обработанной анализируемой пробы в пробирку с рабочей амплификационной смесью аллель 1 и в пробирку с рабочей амплификационной смесью аллель 2;
6. в качестве отрицательного контрольного образца вносили разбавитель в объеме 5 мкл. в оба типа реакционной смеси. Положительный контрольный образец вносили в объеме 5 мкл. в оба типа реакционной смеси;
7. кратковременно центрифугировали при 1500-3000 об/мин при комнатной температуре;
8. подготовленные пробирки помещались в амплификатор в соответствии с протоколом исследования;
9. с образцом выделенной ДНК параллельно проводились две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Детекция продуктов амплификации осуществлялась прибором автоматически в

каждом цикле амплификации. На основании этих данных управляющая программа строила кривые накопления флуоресцентного сигнала по заданному для образцов каналу. Результаты анализа позволяли дать три типа заключений: гомозигота по аллели 1; гетерозигота; гомозигота по аллели 2.

### **2.3.7. Методика проведения динамометрического тестирования**

Динамометрическое тестирование происходило с использованием прибора «Динамометр кистевой ДК-100». Пациент занимал вертикальное положение. Отводил одну руку от туловища до получения с ним прямого угла. Плечевой, локтевой и лучезапястный суставы находились на одной линии. В кисти был зафиксирован динамометрический прибор. Вторая рука находилась в расслабленном состоянии вдоль туловища. Пациент осуществлял максимально возможное сжатие рукоятки динамометра. Результат фиксировался на дисплее прибора в деканьютонах. Пациент с разницей в одну минуту производил 5 подобных измерения на каждой руке. Результаты фиксировались в регистрационную карту, для статистического анализа использовался лучший показатель для левой и правой руки.

### **2.3.8. Методика оценки боли в мышцах с использованием четырехсоставной визуально-аналоговой шкалы оценки боли (ВАШ)**

Пациентам, отмечавшим наличие боли в мышцах, предлагалось оценить выраженность данных симптомов с использованием шкалы ВАШ [126, 216].

Участникам исследования необходимо было отметить выраженность боли на четырех десяти сантиметровых шкалах, проградуированных от 1 до 10, характеризующих боль в настоящий момент времени, её средний, минимальный и максимальный уровень.

Числовое выражение боли по каждой шкале использовалось в статистическом анализе.

#### 2.4. Группа контроля для фармакогенетического исследования

В группу контроля были отобраны добровольцы без острых заболеваний на момент исследования или хронических заболеваний в анамнезе. В исследовании приняло участие 89 добровольцев.

Включение добровольцев в исследование и проведение процедур исследования были выполнены на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД».

Возрастно-половая характеристика данной группы представлена в Таблице 14.

Таблица 14

#### Возрастно-половая характеристика группы контроля

Численность группы, n	Средний возраст группы, $\bar{x} \pm t$	Мужчины, n (%)	Средний возраст мужчин, $\bar{x} \pm t$	Женщины, n (%)	Средний возраст женщин, $\bar{x} \pm t$
89	25,96±0,65	53 (59,55%)	25,45±0,70	36 (40,45%)	26,69±1,24
Примечание: $\bar{x}$ – среднее выборочное, $t$ – стандартная ошибка среднего, n – объем выборки.					

Каждому участнику исследования были объяснены возможные риски, связанные с процедурой исследования, подписано информированное согласие перед проведением ему каких-либо процедур исследования.

Каждому добровольцу была забрана венозная кровь. Проведен фармакогенетический анализ полиморфизма гена SLC01B1. Методика данного исследования описана в пункте 2.3.6.

## 2.5. Статистические методы обработки

Статистическая обработка данных была выполнена с использованием пакетов программ Microsoft Excel, STATISTICA 8.0. В работе использовались следующие показатели: U-критерий Манна-Уитни, используемый для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню признака, измеренного количественно; критерий Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетеса для анализа таблиц сопряженности двух признаков, измеренных с использованием дихотомических шкал; ранговый коэффициент корреляции Спирмена, представляющий собой меру линейной связи между двумя признаками, измеренными количественно, при этом для оценки силы связи используются не численные значения, а соответствующие им ранги; F-критерий Фишера, позволяющий сравнивать величины выборочных дисперсий двух независимых выборок; t-критерий Стьюдента для оценки разности между выборочной и генеральной (в популяции) долями.

### ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОТЕНЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ СТАТИНЫ

Для оценки частоты и структуры потенциально значимых межлекарственных взаимодействий, их сочетания с другими (ФР) развития статин-индуцированной миопатии проведен анализ 202 амбулаторных и стационарных карт пациентов, которым был назначен статин.

В ходе исследования была изучена структура назначения статинов, частота назначения других лекарственных средств. Проанализирована частота встречаемости факторов риска статининдуцированной миопатии. Оценена структура потенциально значимых межлекарственных взаимодействий с участием статинов и без них.

#### 3.1. Частота назначения лекарственных препаратов

Структура назначения статинов и средние суточные дозы в исследуемой популяции представлена в таблице 15.

Таблица 15

#### Структура назначения статинов у пациентов ретроспективной группы

Статин	Количество и % пациентов, принимающих данный препарат	Суточная доза (мг), $\bar{x} \pm m$
Симвастатин, n (%)	95 (47,0%)	35,37±5,32
Аторвастатин, n (%)	106 (52,5%)	19,9±2.78
Розувастатин, n (%)	1 (0,5%)	20
<b>Примечание:</b> $\bar{x}$ – среднее выборочное, m – стандартная ошибка среднего, n – объем выборки.		

Полученный результат свидетельствует о частом назначении в повседневной клинической практике двух представителей статинов – аторвастатин и симвастатин, которые были назначены всем проанализированным



пациентам в равных долях. Средняя суточная доза назначенных препаратов соответствовала средней рекомендованной дозировке для данных лекарственных средств. Всего лишь в одном случае был назначен другой представитель класса статинов - розувастатин.

Частота назначения других лекарственных препаратов в исследуемой группе представлена в таблице 16

Таблица 16

**Структура лекарственных назначений у пациентов ретроспективной группы**

Лекарственные препараты	Количество и % пациентов, получающих лекарственные препараты
1	2
<b><u>Антиаритмики III класса</u></b>	<b><u>27 (13,4%)</u></b>
Амиодарон	
<b><u>Диуретики</u></b>	<b><u>170 (84,2%)</u></b>
<i><u>Тиазидные и тиазидоподобные</u></i>	<i><u>83 (41,1%)</u></i>
Индапамид	68 (33,7%)
Гидрохлортиазид	15 (7,4%)
<i><u>Петлевые</u></i>	<i><u>39 (19,3%)</u></i>
Торсемид	19 (9,4%)
Фуросемид	20 (9,9%)
<i><u>Калийсберегающие</u></i>	<i><u>1 (0,5%)</u></i>
Эплеренон	
<i><u>Антагонисты альдостерона</u></i>	<i><u>47 (23,3%)</u></i>
Спиронолактон	
<b><u>Агонисты II-имидазолиновых рецепторов</u></b>	<b><u>4 (2,0%)</u></b>
Моксонидин	

## Продолжение таблицы 16

1	2
<b><u>Ингибиторы АПФ</u></b>	<b><u>176 (87,1%)</u></b>
Каптоприл	1 (0,5%)
Эналаприл	25 (12,4%)
Периндоприл	81 (40,1%)
Фозиноприл	3 (1,5%)
Рамиприл	51 (25,2%)
Лизиноприл	10 (5,0%)
Хинаприл	5 (2,5%)
<b><u>Бета-адреноблокаторы</u></b>	<b><u>163 (80,7%)</u></b>
Бисопролол	120 (59,4%)
Метопролол сукцинат	36 (17,8%)
Карведилол	4 (2,0%)
Небиволол	1 (0,5%)
Соталол	2 (1,0%)
<b><u>Антиагреганты</u></b>	<b><u>186 (92,1%)</u></b>
Ацетилсалициловая кислота	152 (75,2%)
Клопидогрель	34 (16,8%)
<b><u>Блокаторы медленных кальциевых каналов</u></b>	<b><u>77 (38,1%)</u></b>
Амлодипин	71 (35,1%)
Нифедипин	4 (2,0%)
Дилтиазем	1 (0,5%)
Верапамил	1 (0,5%)
<b><u>Ноотропы</u></b>	<b><u>33 (16,3%)</u></b>
<b><u>Антагонисты рецепторов к ангиотензину II</u></b>	<b><u>38 (18,8%)</u></b>
Валсартан	3 (1,5%)
Лозартан	35 (17,3%)

## Продолжение таблицы 16

1	2
<b><u>Сердечные гликозиды</u></b> Дигоксин	<b><u>28 (13,9%)</u></b>
<b><u>Нитраты</u></b> Изосорбид динитрат Изосорбид мононитрат	<b>28 (13,9%)</b> 20 (9,9%) 8 (4,0%)
<b><u>Антиангинальные</u></b> Ивабрадин	<b><u>2 (1,0%)</u></b>
<b><u>Антикоагулянты</u></b> Варфарин Дабигатран Эноксапарин натрия Фондапаринкус натрия	<b><u>45 (22,3%)</u></b> 17 (8,4%) 3 (1,5%) 16 (7,9%) 9 (4,5%)
<b><u>Ингибиторы протонового насоса</u></b> Омепразол	<b><u>15 (7,4%)</u></b>
<b><u>Гормоны щитовидной железы</u></b> Левотироксин натрия	<b><u>3 (1,5%)</u></b>
<b><u>Сахароснижающие</u></b> Метформин Инсулин Глибенкламид Глимепирид Гликлазид Аллопуринол	<b><u>68 (33,7%)</u></b> 21 (10,4%) 12 (5,9%) 12 (5,9%) 3 (1,5%) 12 (5,9%) 2 (1,0%)

Окончание таблицы 16

1	2
<b><u>Антибиотики</u></b>	<b><u>4 (2%)</u></b>
Ципрофлоксацин	2 (1,0%)
Цефтриаксон	1 (0,5%)
Ампициллин	1 (0,5%)
<b><u>Глюкокортикостероиды</u></b>	2 (1,0%)
Преднизолон	
<b><u>Нестероидные противовоспалительные препараты</u></b>	<b><u>4 (2%)</u></b>
Диклофенак	1 (0,5%)
Кеторолак	3 (1,5%)
Кетопрофен	0 (0%)
<b>Примечание:</b> Общее количество пациентов = 202	

Представленные данные свидетельствуют о достаточно широком спектре ЛП, которые могут встречаться в назначениях пациентов, принимающих статины.

Практически всем пациентам были назначены представители класса антиагрегантов (92,1%), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (87,1%), диуретиков (84,2%), бета-адреноблокаторов (БАДБ) (80,7%). Среди антиагрегантов чаще всего применялась ацетилсалициловая кислота (в 75,2% случаев), среди ИАПФ – предпочтение было отдано периндоприлу (в 40,1% случаев). Из БАДБ чаще всего встречался бисопролол (в 59,4% случаев), среди диуретиков в назначениях врачей преобладали тиазидные и тиазидоподные (41,1%) представители данного класса ЛС, самым частым из которых в листах назначений фигурировал индапамид (в 33,7% случаев).

Высокая частота встречаемости (более чем у 30% пациентов) отмечается у блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) (38,1%), сахароснижающих

ЛС (33,7%). Самым часто применяемым БМКК является амлодипин (в 35,1% случаев). Другие представители данного класса ЛС практически не встречаются в листах назначений. Спектр применяемых сахароснижающих ЛС достаточно широк, самыми назначаемыми из которых являются метформин (10,4%), глибенкламид (5,9%), гликлазид (5,9%), инсулин (5,9%).

У 10% - 25% пациентов в рекомендациях врача присутствовали 6 классов ЛС. Антикоагулянты встречались у 22,3% пациентов, из которых предпочтение отдавалось варфарину (8,4%), но так же присутствовали эноксапарин натрия (7,9%), фондапаринкус натрия (4,5%) и оральные антикоагулянты дабигатран (1,5%). Антагонисты рецепторов к ангиотензину II (сартаны) встречались в 18,8% назначений, фигурировали два представителя этого класса, лозартан (17,3%) и валсартан (1,5%). Ноотропы были прописаны 16,3% пациентов исследуемой популяции. В 13,9% назначенного лечения отмечались сердечный гликозид дигоксин и нитраты, предпочтение из которых отдавалось изосорбиду динитрату (9,9%). Антиаритмик III класса амиодарон был назначен в 13,4% случаев.

Менее чем у 10% пациентов в листах назначений было отмечено применение ингибиторов протонного насоса (7,4%), единственным представителем которых был омепразол.

У 2% и менее пациентов исследуемой популяции врачами были назначены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), антигипертензивный препарат центрального действия моксонидин (2%), глюкокортикостероид преднизолон (1,0%), антибактериальные ЛС (1,0%), гормоны щитовидной железы: левотироксин натрия (1,5%). Назначение ивабрадина отмечалось в 1% случаев.

В среднем пациентам одновременно назначалось  $6,28 \pm 0,12$  ЛС. Распределение пациентов получавших от 2 до 4, от 5 до 9 и более 10 ЛС представлено в таблице 17.

**Структура одновременно назначенных лекарственных препаратов в ретроспективной группы пациентов**

Одновременно назначенные ЛП	Количество и % пациентов
От 2 до 4 препаратов одновременно	31 (15,3%)
От 5 до 9 препаратов одновременно	167 (82,7%)
10 и более препаратов одновременно	4 (2%)
<b>Примечание:</b> Общее количество пациентов = 202	

Как видно из представленных данных частота назначения одновременно от 5 до 9 ЛП очень велика – 82,7%. Также у 4 пациентов одновременно были назначены 10 и более ЛП, что может привести к повышению риска встречаемости межлекарственных взаимодействий различной степени значимости.

Данную ситуацию можно объяснить тем, что анализировались листы назначений пациентов, которым назначен статин. В повседневной клинической практике такие пациенты, чаще всего, страдают полиморбидной патологией, что требует назначения сразу нескольких групп ЛП.

### **3.2. Частота встречаемости факторов риска статин-индуцированной миопатии**

Был проведен анализ эндогенных (не связанных с приемом других ЛС) ФР развития статин-индуцированной миопатии. У пациентов исследуемой популяции рассматривалась следующая патология: сахарный диабет 1 и 2 типа, гипотиреоз, ожирение, заболевания влияющие на функцию печени, почек, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофт-Голта мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, за фактор риска принималось значение СКФ менее 60 мм/ч.

Структура ФР исследуемой популяции представлена в таблице 18.

Таблица 18

**Структура эндогенных факторов риска статин-индуцированной миопатии в ретроспективной группе пациентов**

Фактор риска	Количество и % пациентов, имеющих данный фактор риска
Сахарный диабет 1 типа	1 (0,5%)
Сахарный диабет 2 типа	44 (21,8%)
Гипотиреоз	9(4,5%)
Заболевания, влияющие на функцию почек (гломерулонефрит, пиелонефрит, одна почка, нефроптоз)	10 (5%)
Заболевания, влияющие на функцию печени (невирусные гепатиты)	7(3,5%)
<u>Ожирение</u>	<u>70 (34,7%)</u>
1 степени	40 (19,8%)
2 степени	20 (9,9%)
3 степени	10 (5%)
СКФ<60 мм/ч	52(25,7%)
<b>Примечание:</b> Общее количество пациентов = 202	

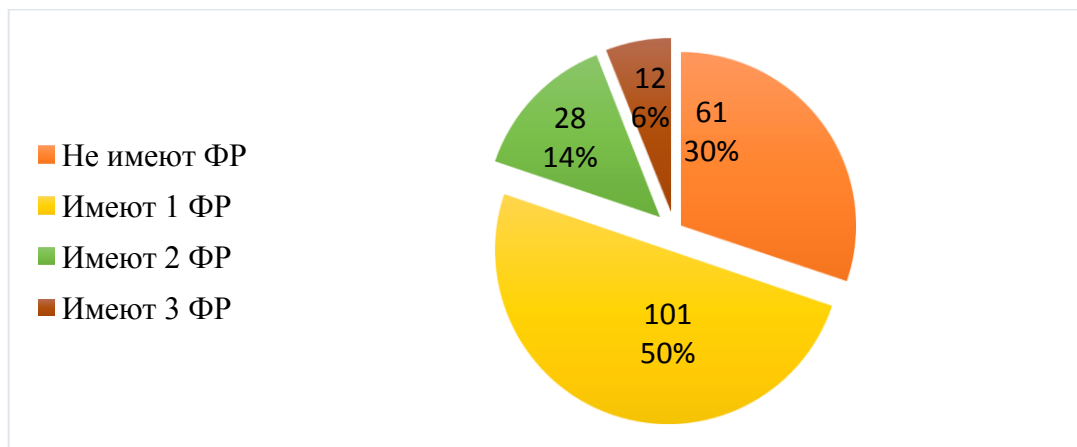
Полученные данные свидетельствуют о наличии всех существующих ФР статин-индуцированной миопатии в исследуемой популяции пациентов.

Самыми распространёнными ФР являются: ожирение (34,7%), которое встречается в каждой из трех степеней; нарушение функции почек (СКФ < 60 мм/ч) (29,9%), что приводит нарушению элиминации ЛС; сахарный диабет 2 типа (21,8%).

Важным для прогнозирования возможных НЛР при применении статинов является понимание какое количество пациентов не имеет эндогенных ФР

развития статин-индуцированной миопатии, какие пациенты обладают сразу несколькими эндогенными ФР.

Распределение пациентов по наличию у каждого эндогенных ФР представлено на рисунке 3.



**Рисунок 3 - Распределение пациентов ретроспективной группы по наличию эндогенных факторов риска статин-индуцированной миопатии**

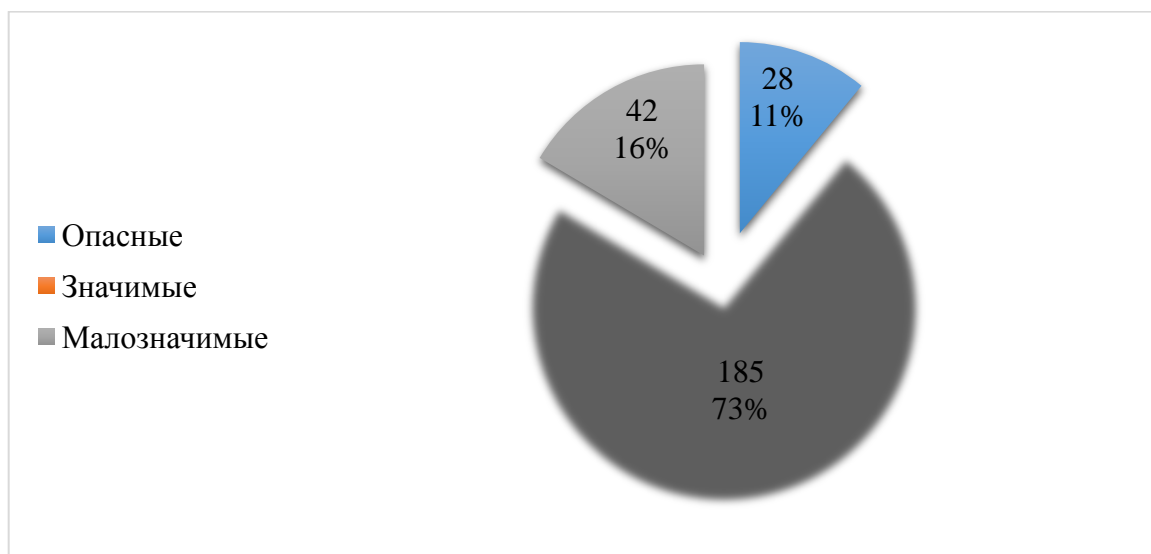
Представленные результаты говорят о том, что лишь 30,2% пациентов не имели ни одного эндогенного ФР развития статин-индуцированной миопатии. Половина исследуемых (50%) имели хотя бы 1 ФР. У 28 больных (13,7%) отмечалось наличие одновременно 2 эндогенных ФР. В 5,9% случаев было выявлено наличие одновременно 3 ФР.

### **3.3. Структура потенциально значимых межлекарственных взаимодействий**

В результате анализа лекарственных назначений было выявлено 255 различных вариантов потенциальных межлекарственных взаимодействий различной степени значимости. Потенциально опасных межлекарственных взаимодействий обнаружено 28 вариантов, потенциально значимых взаимодействий найдено 185 вариантов, межлекарственных взаимодействий, имеющих минимальное клиническое значение, обнаружено 42 варианта.



Структура потенциальных межлекарственных взаимодействий представлена на рисунке 4.



**Рисунок 4 - Структура потенциальных межлекарственных взаимодействий у пациентов ретроспективной группы**

Распределение потенциальных межлекарственных взаимодействий среди пациентов представлено таблице 19.

Таблица 19

**Распределение потенциальных межлекарственных взаимодействий среди пациентов ретроспективной группы**

Потенциальное межлекарственное взаимодействие	Количество и % пациентов, у которых встречаются данные взаимодействия
Опасные	100 (50%)
Значимые	193 (95.5%)
Малозначимые	174 (86,1%)
<b>Примечание:</b> Общее количество пациентов = 202	

Потенциально опасных комбинаций обнаружено 157 у 100 (50%) пациентов. Потенциально значимых межлекарственных взаимодействий выявлено 909 у 193 (95,5%) больных. Межлекарственных взаимодействий с потенциально

минимальным клиническим значением найдено 360 у 174 (86,1%) исследуемых. В общей сложности у 202 пациентов было выявлено 1426 потенциальных межлекарственных взаимодействий различной степени значимости.

В таблице 20 представлены выявленные потенциально опасные межлекарственные взаимодействия.

Таблица 20

**Потенциально опасные межлекарственные взаимодействия у пациентов ретроспективной группы**

Потенциально опасное межлекарственное взаимодействие	Выявленное количество и %
1	2
амлодипин ↔ симвастатин	33 (21%)
спиронолактон ↔ периндоприл	19 (12%)
аспирин ↔ эноксапарин натрия	14 (8,9%)
эноксапарин натрия ↔ клопидогрель	9 (5,7%)
спиронолактон ↔ рамиприл	9 (5,7%)
амиодарон ↔ симвастатин	9 (5,7%)
аспирин ↔ фондапаринкус натрия	8 (5,1%)
клопидогрель ↔ фондапаринкус натрия	7 (4,5%)
амиодарон ↔ варфарин	6 (3,8%)
спиронолактон ↔ лозартан	6 (3,8%)
амиодарон ↔ индапамид	5 (3,2%)
эналаприл ↔ спиронолактон	5 (3,2%)
омепразол ↔ клопидогрель	4 (2,5%)
амиодарон ↔ гидрохлортиазид	3 (1,9%)
аспирин ↔ кеторолак	3 (1,9%)
варфарин ↔ аспирин	3 (1,9%)
амиодарон ↔ дигоксин	2 (1,3%)

спиронолактон ↔ эплеренон	2 (1,3%)
---------------------------	----------

Окончание таблицы 20

1	2
дилтиазем ↔ симвастатин	1 (0,6%)
амиодарон ↔ ципрофлоксацин	1 (0,6%)
спиронолактон ↔ лизиноприл	1 (0,6%)
дилтиазем ↔ бисопролол	1 (0,6%)
фозиноприл ↔ спиронолактон	1 (0,6%)
амиодарон ↔ торсемид	1 (0,6%)
спиронолактон ↔ валсартан	1 (0,6%)
амиодарон ↔ фуросемид	1 (0,6%)
кеторолак ↔ диклофенак	1 (0,6%)
эналаприл ↔ аллопуринол	1 (0,6%)
<b>Примечание:</b> общее количество выявленных потенциально опасных взаимодействий = 157	

Наибольшее количество потенциально опасных комбинаций 48 (30,6%) было выявлено с участием парентеральных антикоагулянтов, из которых наибольшее количество раз – 24 (15,3%) встречался эноксапарин натрия. Фондапаринкус натрия найден в 15 (9,6%) комбинациях, варфарин в 9 (5,7%).

Практически в одной трети случаев в комбинациях встречался антагонист альдостерона спиронолактон 44 (27,8%), который чаще всего обнаруживался в паре с ИАПФ периндоприлом – 19 (12%).

БМКК амлодипин был обнаружен в 33 (21%) потенциальных взаимодействиях, все из которых были со симвастатином.

В 28 (17,8%) комбинациях были выявлены антиаритмик III класса амиодарон и антиагрегант аспирин, встречаемый чаще всего в комбинации с вышеописанным парентеральным антикоагулянтом эноксапарином натрия.

Частота встречаемости потенциальных взаимодействий в исследуемой популяции представлена в таблице 21.

Таблица 21

**Частота встречаемости потенциальных межлекарственных взаимодействий  
среди пациентов ретроспективной группы**

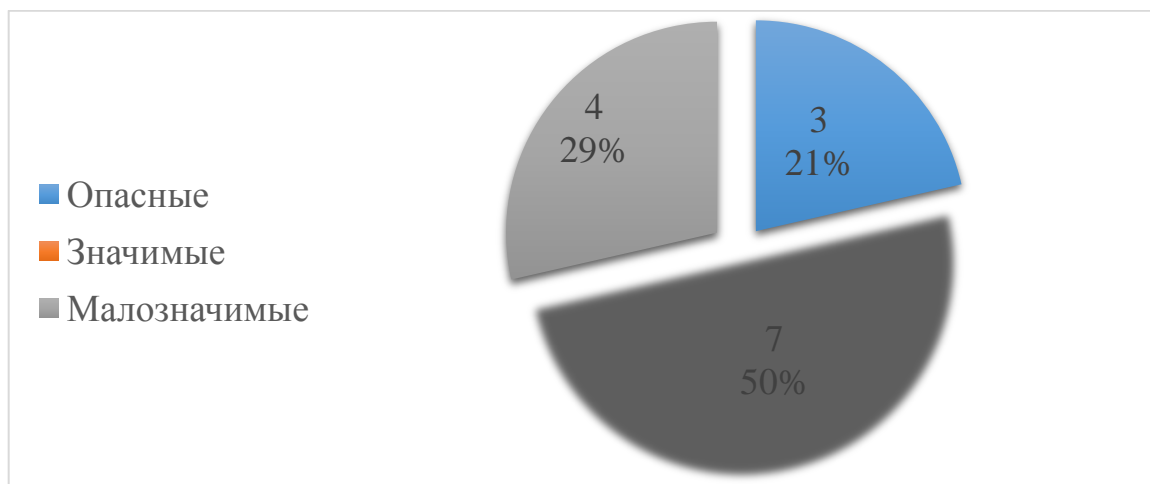
Количество потенциальных межлекарственных взаимодействий	Количество и % пациентов, имеющих данное количество взаимодействий
От 1 до 5 взаимодействий	82 (40,6%)
От 6 до 10 взаимодействий	71 (35,1%)
От 11 до 15 взаимодействий	33 (16,3%)
От 16 до 20 взаимодействий	10 (5%)
Более 20 взаимодействий	2 (1%)
<b>Примечание:</b> Общее количество пациентов = 202	

Полученные результаты показывают высокую распространенность потенциальных межлекарственных взаимодействий. Только 4 (2%) пациента из 202 не имели потенциальных взаимодействий. У 82 (40,6%) исследуемых обнаружено от 1 до 5 взаимодействий. Более половины пациентов (104 (51,5%)) имели от 6 до 15 взаимодействий.

**3.4. Структура потенциально значимых межлекарственных взаимодействий с участием статинов**

Среди всех потенциальных межлекарственных взаимодействий были выявлены пары с участием одного из представителей статинов. В результате анализа обнаружено 14 вариантов таких взаимодействий различной степени значимости.

Структура потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов представлена на рисунке 5.

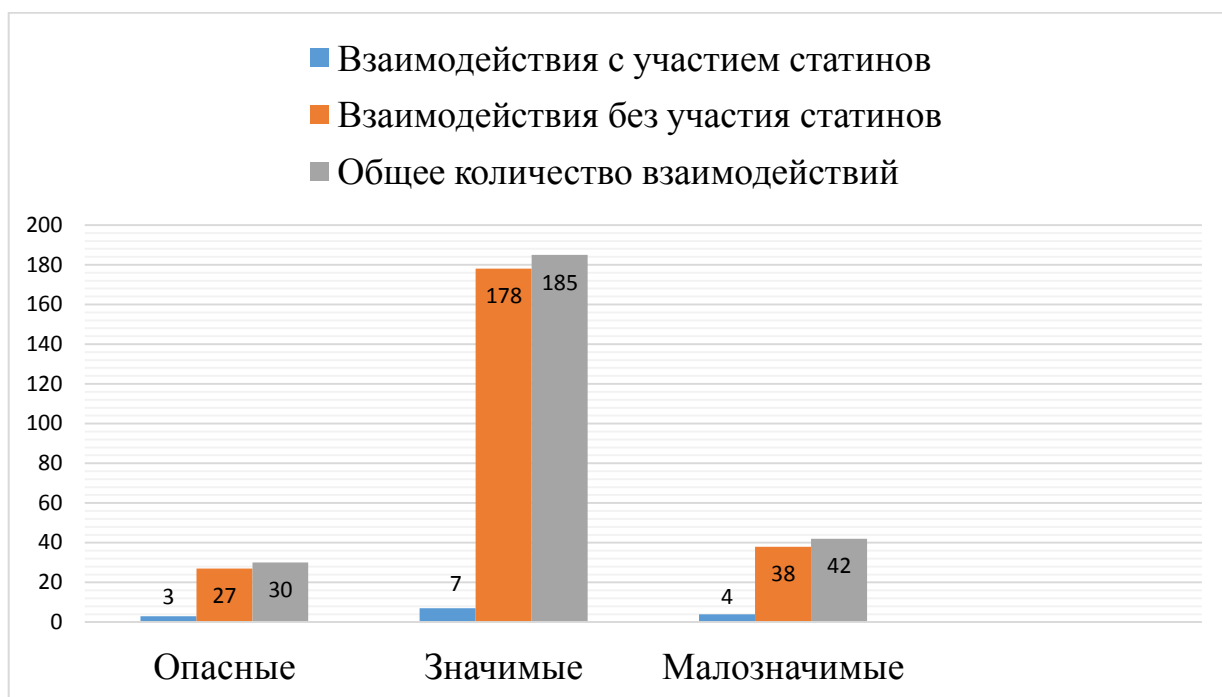


**Рисунок 5 - Структура потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов у пациентов ретроспективной группы**

Проанализирована доля потенциальных межлекарственных взаимодействий различной степени значимости с участием статинов среди всех остальных потенциальных значимых комбинаций ЛС (рисунок 6).

Потенциально опасных комбинаций с участием статинов было выявлено 3 (12% от общего числа потенциально опасных взаимодействий). Взаимодействий с потенциально значимым клиническим влиянием обнаружено 7 (0,5% от общего числа потенциально значимых взаимодействий). Выявлено 4 (9,5% от общего числа потенциальных взаимодействий с минимальным клиническим значением) взаимодействия с участием статинов, имеющие потенциально минимальное клиническое значение.

Таким образом, доля потенциальных взаимодействий с участием статинов среди других комбинаций ЛС не высока, однако, больше других встречаются потенциально опасные сочетания ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с другими ЛС.



**Рисунок 6 - Доля потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов у пациентов ретроспективной группы**

Распределение потенциальных взаимодействий с участием статинов среди пациентов анализируемой популяции представлено в таблице 22.

Таблица 22

**Распределение потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов среди пациентов ретроспективной группы**

Потенциальное межлекарственное взаимодействие с участием статинов	Количество и % пациентов, у которых встречаются данные взаимодействия
Опасные	39 (19,3%)
Значимые	63 (31,2%)
Малозначимые	20 (9,9%)

**Примечание:** Общее количество пациентов = 202

Представленные данные свидетельствуют о высокой распространенности потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов в исследуемой популяции. В общей сложности у 102 (50,5%) пациентов отмечались потенциальные комбинации с участием статинов высокой степени значимости.

Было выявлено 137 (9,6% от общего числа потенциальных межлекарственных взаимодействий) комбинаций лекарственных средств с участием статинов, потенциально имеющих клиническое значение. Из них 43 – потенциально опасные комбинации, 74 – потенциально значимые взаимодействия, 20 – комбинации потенциально имеющие минимальное клиническое значение.

В таблице 23 представлена частота встречаемости определенных потенциальных межлекарственных взаимодействий различной значимости с участием статинов.

Таблица 23

**Частота встречаемости отдельных потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов среди пациентов ретроспективной группы**

Межлекарственное взаимодействие	Опасные, n и % (n=43)	Значимые, n и % (n=74)	Малозначимые, n и % (n=20)
1	2	3	4
амлодипин ↔ симвастатин, n (%)	33 (76,8%)	#	#
амиодарон ↔ симвастатин, n (%)	9 (20,9%)	#	#
дилтиазем ↔ симвастатин, n (%)	1(2,3%)	#	#
аторвастатин ↔ клопидогрель, n (%)	#	25 (33,8%)	#
амиодарон ↔ аторвастатин, n (%)	#	16 (21,6%)	#
дигоксин ↔ аторвастатин,	#	12 (16,2%)	#

n (%)			
-------	--	--	--

## Окончание таблицы 23

1	2	3	4
омепразол ↔ аторвастатин, n (%)	#	8 (10,8%)	#
омепразол ↔ симвастатин, n (%)	#	7 (9,5%)	#
нифедипин ↔ аторвастатин, n (%)	#	5(6,7%)	#
верапамил ↔ аторвастатин, n (%)	#	1(1,4%)	#
варфарин ↔ аторвастатин, n (%)	#	#	10 (50%)
варфарин ↔ симвастатин, n (%)			6 (30%)
левотироксин ↔ симвастатин, n (%)	#	#	2 (10%)
аторвастатин ↔ дабигатран, n (%)	#	#	2 (10%)
<b>Примечание:</b> n - количество			

Полученные результаты свидетельствуют о наличии в исследуемой популяции потенциально опасных взаимодействий лишь с участием симвастатина.

Наиболее часто встречается потенциально опасная комбинация -амлодипин ↔ симвастатин – 33 (76,8%). Симвастатин как и Амлодипин являются субстратами изофермента цитохрома P450 3A4 [97, 112]. Что может приводить к повышению концентрации симвастатина, следовательно, повышать риск развития



НЛР. FDA рекомендует не назначать симвастатин в дозе свыше 20 мг при совместном применении с амлодипином [153].

Схожая ситуация представляется с другими потенциально опасными комбинациями симвастатина с амиодароном - 9 (20,9%), и дилтиаземом - 1(2,3%). Амиодарон и дилтиазем (умеренный ингибитор) ингибируют активность CYP3A4 [97, 112], что может приводить более чем к двухкратному увеличению плазменной концентрации симвастатина при совместном приеме. Chouhan [62] и de Denus [71] в своих работах описывают случаи рабдомиолиза у пациентов, принимающих одновременно симвастатин в высокой дозе (80 мг) и амиодарон. Yeo [250], You [251] и Azie [39] публикуют данные, свидетельствующие о повышении плазменной концентрации симвастатина в 4 раза, увеличению периода полувыведения симвастатина в 2,4 раза.

Во всех трех случаях, при необходимости назначения пациенту амлодипина, амиодарона, дилтиазема и препарата обладающего гиполипидемическим действием необходимо отдавать предпочтение флувастатину, розувастатину или правастатину, которые являются более безопасными при применении с перечисленными выше препаратами, так как не подвергаются метаболизму при участии CYP3A4.

Структура потенциально значимых межлекарственных взаимодействий представляется более разнообразной, в 6 случаях из 7 в комбинациях принимает участие аторвастатин, в 1 случае симвастатин.

Чаще всего встречалась комбинация аторвастатин ↔ клопидогрель – 25 (33,8%). В данном случае аторвастатин может снижать метаболическую активность активного метаболита клопидогреля, что приводит к уменьшению его антиагрегационного эффекта. Данные проведенных исследований [64, 69, 138, 165, 209, 215], изучавших данное потенциальное взаимодействие, противоречивы. При исследовании *in vitro* аторвастатин ингибирует метаболизм клопидогреля более, чем на 90%, однако результаты проведенного ретроспективного анализа показали отсутствие достоверных различий в частоте кровотечений, развитии

инфаркта миокарда, инсульта или смерти при приеме клопидогреля совместно с аторвастатином на протяжении 1 года и без него. При необходимости сочетать данную комбинацию ЛС необходимо следить за жалобами пациента и возможными симптомами кровотечения.

Комбинация дигоксин ↔ аторвастатин была выявлена 12 (16,2%) раз. Применение аторвастатина в дозе 80 мг приводило к повышению плазменной концентрации дигоксина на 20%. Точный механизм данного взаимодействия четко не установлен, есть предположения об ингибировании Р-гликопротеина [51, 106]. При совместном применении данных ЛС врачам следует отслеживать симптоматику гликозидной интоксикации, следить за концентрацией дигоксина в плазме крови.

Потенциально значимая комбинация амиодарон ↔ аторвастатин встречалась 16 (21,6%) раз. Так же как и при взаимодействии амиодарона с симвастатином риск связан с ингибированием СYP3A4 антиаритмиком. В случае с симвастатином риск оказывается выше из-за его низкой биодоступности. Но совместное применение амиодарона с аторвастатином может так же приводить к развитию НЛР. Есть описание случаев [87, 170] развития рабдомиолиза при приеме данной комбинации ЛС. Однако проведенные исследования по данной тематике [63, 114, 193, 246] не дают однозначного заключения о безопасности совместного применения описанных ЛС при использовании аторвастатина в средней терапевтической дозировке.

Потенциальные взаимодействия омепразол ↔ аторвастатин и омепразол ↔ симвастатин встретились в 8 (10,8%) и в 7 (9,5%) случаях. Механизм представленных взаимодействий в обоих случаях схож. При совместном приеме данных ЛС омепразол приводит к ингибированию Р-гликопротеина и СYP3A4, что может приводить к увеличению концентрации симвастатина и аторвастатина в плазме крови. Данный механизм можно ожидать и при приеме других ингибиторов протоновой помпы (лансопрозол, пантопрозол)[220].

Комбинации ЛС: нифедипин ↔ аторвастатин 5 (6,7%) и верапамил ↔ аторвастатин встречались в 5 (6,7%) и 1 (1,4%) случаях соответственно. Механизм развития НЛР при совместном приеме описанных ЛС так же связан с ингибированием нифедипином и верапамилом CYP3A4 [194].

Рекомендации по всем описанным выше потенциально значимым межлекарственным взаимодействиям схожи. При необходимости применения в высоких дозах аторвастатина или симвастатина совместно со следующими препаратами: амиодарон, омепразол, нифедипин, верапамил, нужно следить за жалобами пациентов на наличие слабости или боли в мышцах, уровнем биохимических показателей (АЛТ, АСТ, КФК). Либо заменить описанные статины на других представителей данного класса ЛС, которые не метаболизируются с участием CYP3A4: флувастатин, розувастатин или правастатин.

В потенциальных взаимодействиях, имеющих минимальное клиническое значение, в равных долях были отмечены аторвастатин (варфарин ↔ аторвастатин 10 (50%), аторвастатин ↔ дабигатран 2 (10%) и симвастатин (варфарин ↔ симвастатин 6 (30%), аторвастатин ↔ дабигатран 2 (10%). Эффект данных взаимодействий на данный момент не до конца изучен. Клинические примеры развития НЛР при применении описанных комбинаций встречаются в единичных случаях [127, 143].

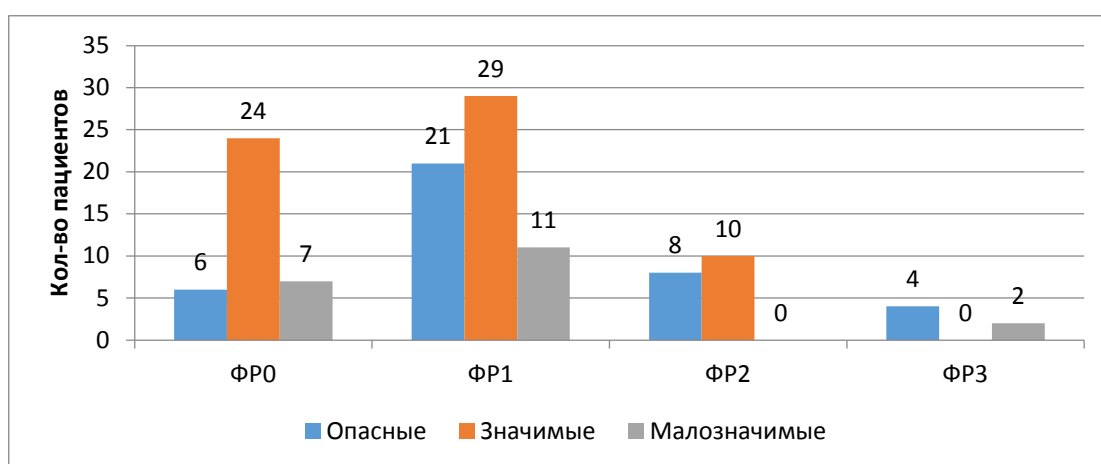
Проведен анализ на предмет наличия нескольких потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов у одного пациента. У 108 (53,5% всех анализируемых больных) пациентов из исследуемой популяции было обнаружено хотя бы одно такое взаимодействие. У 19 (9,4% всех анализируемых больных) человек было отмечено наличие одновременно 2 потенциальных комбинаций с участием статинов. В листах назначений 5 (2,5% всех анализируемых больных) пациентов выявлено наличие сразу 3 потенциальных взаимодействия с участием статинов.

У 4 (2% всех анализируемых больных) пациентов было выявлено наличие одновременно 2 потенциально опасных комбинаций с участием статинов, у 11 (5,4% всех анализируемых больных) пациентов обнаружено наличие 2 потенциально значимых взаимодействия с участием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Полученные результаты говорят о повышенном риске развития НЛР у пациентов, обладающих сразу несколькими потенциально опасными или потенциально значимыми взаимодействиями. Если механизм данных взаимодействий схож, то он может потенцироваться, и применение статинов даже в минимальной или средней терапевтической дозировке становится небезопасным.

### 3.5. Соотношение эндогенных факторов риска статининдуцированной миопатии и потенциальных межлекарственных взаимодействий

Проведена оценка связи между наличием эндогенных ФР развития статининдуцированной миопатии и потенциальных межлекарственных взаимодействий различной степени значимости. Для анализа были отобраны пациенты, которые имели минимум одно потенциальное взаимодействие с участием представителя



статинов. Полученный результат представлен на рисунке 7.

Пациенты имеющие 1 эндогенный ФР по сравнению с другими исследуемыми имели в назначениях врача значительно большее количество

потенциально опасных взаимодействий с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (21).

**Рисунок 7 - Зависимость эндогенных факторов риска статин-индуцированной миопатии и потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов у пациентов ретроспективной группы (p<0,05)**

Выявлены пациенты, которые обладали комбинацией из 2 потенциально опасных взаимодействий - 4 пациента, 2 из которых не имели эндогенный ФР, у 1 больного был 1 ФР, у 1 пациента 2 ФР. Комбинация из 2 потенциально значимых взаимодействий с участием статинов обнаружена у 11 пациентов, из которых у 2 не было ФР, у 8 был 1 ФР, у 1 пациента – 2 ФР. Комбинация из одного потенциально опасного взаимодействия и одного потенциально значимого взаимодействия с участием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы выявлена у одного пациента, не имеющего эндогенных факторов риска развития статин-индуцированной миопатии.

Представленные данные проанализированы, выявлена статистически достоверная прямая связь ( $r_s=0,16$ ;  $p<0,05$ ) между количеством эндогенных ФР и количеством потенциально опасных межлекарственных взаимодействий с участием статинов.

Результаты фармакоэпидемиологического исследования показали большую распространенность потенциально опасных и потенциально значимых межлекарственных взаимодействий, контроль над которыми особенно актуален при применении высоких терапевтических дозировок.

Для обеспечения эффективности и безопасности проводимой терапии, особенно у пациентов с полиморбидной патологией, которые обладают дополнительными факторами риска развития НЛР, вызванных межлекарственными взаимодействиями, необходимо выверять врачебные

назначения, используя «помощники врача» - чекеры потенциальных межлекарственных взаимодействий. С их помощью можно подобрать ЛС, которые будут эффективны для пациента и не будут нарушать профиль безопасности друг друга.

## **ГЛАВА 4. ЗНАЧЕНИЕ МЕЖЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АТОРВАСТАТИНА И АМИОДАРОНА НА УРОВНЕ ЦИТОХРОМА P450 3A4**

С целью изучения значения межлекарственного взаимодействия аторвастатина и амиодарона было проведено одномоментное клиническое исследование с включением 62 пациентов. В ходе исследования произведена оценка гиполипидемического действия аторвастатина (контроль липидного спектра), безопасности применения статина (анализ биохимических показателей, проведение динамометрии, оценка имеющейся боли по ВАШ), плеiotропных эффектов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (оценка концентрации в плазме крови интерлейкина-6, фактора фон Виллебранда), изучение активности CYP3A4 (анализ отношение 6-Б-ГК/кортизол в моче).

### **4.1. Частота назначения лекарственных препаратов**

Проведена оценка структуры лекарственных назначений в исследуемых группах А и Б. Группу А составили пациенты, принимающие аторвастатин без других субстратов, ингибиторов или индукторов CYP3A4. Группу Б составили больные, принимающие аторвастатин и амиодарон без других субстратов, ингибиторов или индукторов CYP3A4. Проанализированы различия в назначенной терапии у выделенных групп.

Аторвастатин был назначен группе А в средней суточной дозе  $20,5 \pm 5,03$  мг, группе Б  $20,3 \pm 4,86$  мг, что соответствует средней терапевтической дозировке данного представителя ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. В обеих группах встречались назначения как оригинального препарата аторвастатина – Липримар, так и его дженериков – Аторис и Торвакард.

Структура назначения аторвастатина по торговым наименованиям представлена в таблице 24.

**Структура назначения аторвастатина по торговым наименования у  
пациентов группы А и группы Б**

Лекарственный препарат	Количество и % пациентов группы А	ССД (группа А), мг, $\bar{x} \pm m$	Количество и % пациентов группы Б	ССД(группа Б), мг, $\bar{x} \pm m$
Аторис	24 (60%)	20,4±0,95	16 (72,7%)	20,6±1,43
Торвакард	12 (30%)	21,7±1,67	4 (18,2%)	20
Липримар	4 (10%)	17,5±2,50	2 (9,1%)	20

**Примечение:** количество пациентов группы А = 40; количество пациентов группы Б = 22; ССД – средняя суточная доза;  $\bar{x}$  – среднее выборочное,  $m$  – стандартная ошибка среднего,  $n$  – объем выборки.

В назначениях заметно преобладают дженерики аторвастатина. Доля оригинального препарата в обеих группах составила не более 10%. Это объясняется высокой стоимостью оригинального препарата по отношению к дженерикам. По средней суточной дозировке аторвастатина и структуре назначения исследуемые группы были сопоставимы. Продолжительность приема аторвастатина в группе А составила в среднем 17,4±2,89 месяца, в группе Б 22,6±6,38 месяца.

Пациентам группы Б был назначен амиодарон. В 100% случаях это был оригинальный препарат амиодарона – Кордарон. Средняя суточная доза амиодарона составила 218,2±58,8 мг. Средняя продолжительность приема амиодарона – 22,3±5,45 месяца.

Структура назначений других лекарственных препаратов в исследуемых группах представлена в таблице 25.



**Структура лекарственных назначений у пациентов группы А и группы Б**

Лекарственные препараты	Количество и % пациентов, получающих лекарственные препараты (группа А)	Количество и % пациентов, получающих лекарственные препараты (группа Б)	Сравнение назначений группы А и группы Б,
1	2	3	4
<b><u>Диуретики</u></b>	<b><u>42 (101,0%)</u></b>	<b><u>32(145,0%)</u></b>	
<i><u>Тиазидные и тиазидоподобные</u></i>	<i><u>18 (45%)</u></i>	<i><u>17 (77,3%)</u></i>	
Индапамид	12 (30,0%)	10 (45,5%)	2,38
Гидрохлортиазид	6 (15,0%)	7 (31,8%)	<b>4,08*</b>
<i><u>Петлевые</u></i>	<i><u>11 (27,5%)</u></i>	<i><u>8 (36,3%)</u></i>	
Торсемид	8 (20,0%)	3 (13,6%)	0,21
Фуросемид	3 (7,5%)	5 (22,7%)	<b>4,66*</b>
<i><u>Антагонисты альдостерона</u></i>	<i><u>13 (32,5%)</u></i>	<i><u>7 (31,8%)</u></i>	0,14
Спиронолактон			
<b><u>Ингибиторы АПФ</u></b>	<b><u>29 (72,5%)</u></b>	<b><u>12 (54,5%)</u></b>	
Эналаприл	6 (15,0%)	4 (18,2%)	0,00
Периндоприл	18 (45,0%)	5 (22,7%)	<b>5,76*</b>
Рамиприл	5 (12,5%)	3 (13,6%)	0,19

Продолжение таблицы 25

1	2	3	4
<b><u>Бета-адреноблокаторы</u></b>	<b><u>30 (75,0%)</u></b>	<b><u>20 (90,9%)</u></b>	
Бисопролол	19 (47,5%)	14 (63,6%)	2,44
Метопролол сулцинат	8 (20,0%)	6 (27,3%)	0,31
Карведилол	1 (2,5%)	0 (0,0%)	0,25
Небиволол	1 (2,5%)	0 (0,0%)	0,25
Соталол	1 (2,5%)	0 (0,0%)	0,25
<b><u>Антагонисты рецепторов к ангиотензину II</u></b>	<b><u>11 (27,5%)</u></b>	<b><u>9 (40,9%)</u></b>	
Валсартан	5 (12,5%)	3 (13,6%)	0,19
Лозартан	6 (15,0%)	6 (27,3%)	1,88
<b><u>Агонисты II-имидазолиновых рецепторов</u></b>	<b><u>1 (2,5%)</u></b>	<b><u>0 (0,0%)</u></b>	0,25
Моксонидин			
<b><u>Антиагреганты</u></b>	<b><u>34 (85%)</u></b>	<b><u>18 (81,8%)</u></b>	
Ацетилсалициловая кислота	28 (70,0%)	15 (68,2%)	0,05
Клопидогрель	6 (15,0%)	3 (13,6%)	0,14
<b><u>Блокаторы медленных кальциевых каналов</u></b>	<b><u>18 (45,0%)</u></b>	<b><u>7 (31,8%)</u></b>	<b>5,76*</b>
Амлодипин			
<b><u>Ноотропы</u></b>	<b><u>2 (5,0%)</u></b>	<b><u>0 (0%)</u></b>	<b>0,27</b>
<b><u>Сердечные гликозиды</u></b>	<b><u>7 (17,5%)</u></b>	<b><u>0 (0,0%)</u></b>	<b>7,46**</b>
Дигоксин			

Окончание таблицы 25

1	2	3	4
<b><u>Нитраты</u></b>	<b><u>5 (12,5%)</u></b>	<b><u>5 (22,7%)</u></b>	
Изосорбиддинитрат	4 (10,0%)	5 (22,7%)	2,61
Нитроглицерин	1 (2,5%)	0 (0%)	0,25
<b><u>Антиангинальные</u></b>	<b><u>3 (7,5%)</u></b>	<b><u>0 (0%)</u></b>	<b><u>1,31</u></b>
Ивабрадин			
<b><u>Антикоагулянты</u></b>	<b><u>4 (10%)</u></b>	<b><u>11 (50%)</u></b>	
Варфарин	2 (5,0%)	7 (31,8%)	<b>16,72***</b>
Дабигатран	1 (2,5%)	2 (9,1%)	0,78
Эноксапарин натрия	1 (2,5%)	1 (4,5%)	0,27
Ривароксабан	0 (0,0%)	1 (4,5%)	0,25
<b><u>Гормоны щитовидной железы</u></b>	<b><u>6 (15,0%)</u></b>	<b><u>1 (4,5%)</u></b>	<b><u>1,83</u></b>
Левотироксин натрия			
<b><u>Сахароснижающие</u></b>	<b><u>11 (27,5%)</u></b>	<b><u>7 (31,8%)</u></b>	
Метформин	5 (12,5%)	4 (18,2%)	0,14
Глибенкламид	2 (5,0%)	2 (9,1%)	0,02
Глимепирид	1 (2,5%)	0 (0%)	0,25
Гликлазид	3 (7,5%)	1 (4,5%)	0,02
<b><u>Нестероидные противовоспалительные препараты</u></b>	<b><u>1 (2,5%)</u></b>	<b><u>0 (0%)</u></b>	<b><u>0,25</u></b>
Кетопрофен			
<b><u>Примечание:</u></b> * – различия на уровне значимости $p < 0,05$ ; ** - различия на уровне значимости $p < 0,01$ ; *** - различия на уровне значимости $p < 0,001$ ; общее количество пациентов группы А = 40; общее количество пациентов группы Б = 22.			

Приведенные данные свидетельствуют о частом назначении в обоих исследуемых группах диуретиков (группа А 101,0%, группа Б 145,0%). Данные цифры объясняются одновременным назначением одному пациенту нескольких представителей этой группы ЛС: тиазидные и тиазидоподобные диуретики совместно с петлевыми или антагонистом альдостерона спиронолактоном. Самым часто назначаемым диуретикам в обеих группах является индапамид (группа А 30%, группа Б 45,5%). Петлевые диуретики и антагонист альдостерона назначались примерно с одинаковой частотой в обеих группах.

Назначение антиагрегантов представлено следующим образом: группа А 85%, группа Б 81,8%. Самым частым представителем данной группы являлась ацетилсалициловая кислота (группа А 70,0%, группа Б 68,2%). Клопидогрель назначался не более чем в 15% случаев (группа А - 15,0%, группа Б - 13,6%).

БАДБ были отмечены в листах назначений в 90,9% случаев в группе Б, в 75,0% - в группе А. Отмечено 5 представителей данного класса препаратов: бисопролол (группа А - 47,5%, группа Б - 63,6%) – самый часто назначаемый БАБ в исследуемой популяции; метопролол сукцинат (группа А 20,0%, группа Б 27,3%); карведилол, небиволол, соталол были назначены в 2,5% случаев каждый, только у пациентов группы А.

Так же чаще, чем в половине случаев отмечено назначение ИАПФ (группа А - 72,5%, группа Б - 54,5%). Представительство которых отмечено 3 препаратами: эналаприл (группа А - 70%, группа Б - 68,2%), периндоприл (группа А - 70%, группа Б - 68,2%), рамиприл( группа А - 70%, группа Б - 68,2%).

Антагонисты рецепторов к ангиотензину II и сахароснижающие препараты встречались в назначениях врачей более чем у 30% обследованных пациентов. Их сахароснижающих препаратов выбор чаще других падал на метформин (группа А - 12,5%, группа Б - 18,2%), из антагонистов предпочтение в группе Б отдавалось лозартану (27,3%), в группе А лозартан и валсартан были назначены в равных долях (15,0% и 12,5%).

Группа БМКК представлена единственным представителем – амлодипин (группа А 45,0%, группа Б 31,8%). Это объясняется критериями включения пациентов в исследование. Другие представители данного класса ЛС являются субстратами СYP3A4 и при совместном приеме с аторвастатином могут приводить к значимым межлекарственным взаимодействиям.

Отмечается высокая частота назначения емтратов: 22,7% у пациентов группы Б и 12,5% у пациентов группы А. Изосорбиддинитрат выявлен в 12,5% листов назначений группы А и 22,7% группы Б. Нитроглицерин встречен только в группе А, в одном случае (2,5%).

Остальные группы препаратов: агонисты имидазолиновых рецепторов, ноотропы, антиангинальные, гормоны щитовидной железы, НПВС встречались в назначениях у 15% и менее пациентов обеих групп.

В целом, структура лекарственных назначений в исследуемых группах была сопоставима. Как показывают результаты применения критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетеса, достоверные различия наблюдались лишь по 6 из 35 назначенных ЛС (гидрохлортиазид, фуросемид, периндоприл, амлодипин, дигоксин, варфарин). Отличия по 2 из них – дигоскину и варфарину можно объяснить. В группе Б достоверно чаще назначался варфарин и полностью отсутствовал в назначениях дигоксин. Это связано с отбором в группу Б пациентов, принимающих амиодарон в комбинации с которым дигоксин не назначается. Прием амиодарона обусловлен наличием нарушения ритма сердца, требующего назначения ЛС с антиаритмическим действием.

В среднем, пациентам группы А назначалось  $6,15 \pm 0,28$  ЛС, пациентам группы Б -  $7,50 \pm 0,26$  ЛС. Применение U-критерия Манна-Уитни для выявления статистической достоверности различий показало, что данные различия достоверны на уровне значимости  $p < 0,01$  – в группе Б в среднем назначалось больше ЛС, чем в группе А.

Распределение пациентов по одновременному назначению от 2 до 5 ЛС, от 6 до 9 ЛС и более 10 ЛС представлено в таблице 26.

Частота назначения одновременно от 5 до 9 лекарственных препаратов в обеих группах очень велика (77,5% в группе А, 90,9% в группе Б). В группе Б не было пациентов, которым было бы назначено менее 5 ЛС одновременно. Более 10 ЛС одновременно получали менее 10% пациентов в обеих группах. Полученные результаты свидетельствуют о распространённой полипрагмазии в лекарственных назначениях исследуемых.

Таблица 26

**Структура одновременно назначенных лекарственных препаратов у пациентов группы А и группы Б**

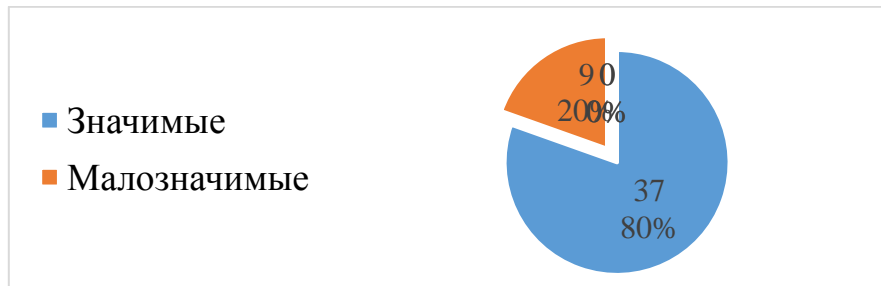
Одновременно назначенные ЛС	Количество и % пациентов группы А	Количество и % пациентов группы Б
От 2 до 4 препаратов одновременно	7 (17,5%)	0 (0%)
От 5 до 9 препаратов одновременно	31 (77,5%)	20 (90,9%)
10 и более препаратов одновременно	2 (5%)	2 (9,1%)
<b>Примечание:</b> количество пациентов группы А = 40; количество пациентов группы Б = 22.		

**4.2. Частота встречаемости потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием аторвастатина**

Проведен анализ врачебных назначений пациентам исследуемых групп на предмет наличия потенциальных межлекарственных взаимодействий различной степени значимости с участием аторвастатина.

Выявлено 5 вариантов потенциальных комбинаций с участием аторвастатина в группах А и Б различной степени значимости.

Структура найденных потенциальных взаимодействий (рисунок 8) отличается от таковой у пациентов ретроспективной группы исследования. Отмечается отсутствие потенциально опасных комбинаций, что можно объяснить критериями включения пациентов в одномоментное исследование (применение аторвастатина, как представителя статинов).



**Рисунок 8 - Структура потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов у пациентов группы А и группы Б**

Следует отметить, что потенциально опасных взаимодействий с участием аторвастатина не наблюдалось. Значительно преобладали потенциально значимые комбинации аторвастатина с другими ЛС (83%). В общей сложности было обнаружено 46 потенциальных взаимодействий.

Распределение комбинаций ЛС, потенциально имеющих клиническое значение среди пациентов исследуемых групп, представлено в таблице 27.

Таблица 27

**Встречаемость потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием аторвастатина у пациентов группы А и группы Б**

Потенциальное межлекарственное взаимодействие	Количество и % пациентов групп А и Б, у которых встречаются данные взаимодействия
Опасные	0 (0%)
Значимые	31 (50,0%)
Малозначимые	12 (19,4%)

**Примечание:** количество пациентов группы А и Б = 62.

В результате анализа у 32 пациентов исследуемых групп было выявлено (51,6%) наличие хотя бы 1 потенциального взаимодействия с аторвастатином, 11 (17,7%) исследуемых имели во врачебных назначениях сочетание двух различных потенциально значимых комбинаций, либо сочетание потенциально значимого взаимодействия и взаимодействия с минимальным клиническим значением.

Выявленные потенциальные взаимодействия с участием аторвастатина в группе А и группе Б отличаются, данные представлены в таблице 28.

Таблица 28

**Частота встречаемости отдельных потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием аторвастатина среди пациентов группы А и группы Б**

Межлекарственное взаимодействие	Группа А		Группа Б		Значимость различий между А-Б, $\chi^2$ (уровень значимости p)	
	Знач, п и % (n=12)	Малоз, п и % (n=3)	Знач, п и % (n=25)	Малоз, п и % (n=9)	Знач	Малоз
амиодарон ↔ аторвастатин, п (%)	0 (0%)	-	22 (88%)	-	22,53****	-
дигоксин ↔ аторвастатин, п (%)	6 (50,0%)	-	0 (0%)	-	11,47****	-
аторвастатин ↔ клопидогрель, п (%)	6 (50,0%)	-	3 (12%)	-	4,46*	-
аторвастатин ↔ дабигатран, п (%)	-	1(33,3%)	-	2 (22,2%)	-	0,37
варфарин ↔ аторвастатин, п (%)	-	2 (66,7%)	-	7 (77,8%)	-	0,12

**Примечание:** количество пациентов группы А = 40; количество пациентов группы Б = 22; \* – различия на уровне значимости  $p < 0,05$ ; \*\*\*\* - различия на уровне значимости  $p < 0,001$ . Знач – значимые, Малоз – малозначимые.



В группе А мы можем наблюдать потенциально значимые взаимодействия дигоксин ↔ аторвастатин (50%) и аторвастатин ↔ клопидогрель (50%), преобладание которых достоверно отличимо от группы Б ( $p < 0,05$ ). Данные взаимодействия подробно были описаны в Главе 3, пункте 3.4. При совместном применении аторвастатина с дигоксином или клопидогрелем не происходит повышения или уменьшения плазменной концентрации ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы. Наоборот, аторвастатин влияет на безопасность и эффективность перечисленных ЛС.

Потенциальные межлекарственные взаимодействия с минимальным клиническим значением в группе А: аторвастатин ↔ дабигатран и варфарин ↔ аторвастатин так же не влияют на безопасность применения аторвастатина, не повышая его плазменной концентрации.

В группе Б выявлены две потенциально значимые комбинации с аторвастатином. У 3 пациентов в назначениях врача была комбинация амиодарон ↔ клопидогрель, которая, как описано выше, не может влиять на безопасность применения аторвастатина. У всех 22 пациентов группы Б присутствовала комбинация амиодарон ↔ аторвастатин, что обусловлено критерием включения пациентов в группу Б. Данная комбинация - единственная из выявленных в группе А и Б, которая может повышать плазменную концентрацию аторвастатина и, соответственно, влиять на его эффективность и безопасность.

#### **4.3. Анализ эндогенных факторов риска статин-индуцированной миопатии**

В исследуемых группах была проведена оценка наличия эндогенных ФР развития статин-индуцированной миопатии. В анализе учитывалось наличие следующей патологии: сахарный диабет 1 и 2 типа; гипотиреоз; заболевания печени и почек, влияющие на их функцию, ожирение (1,2 и 3 степени).

Производился расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофт-Голта  $\text{мл/мин}/1,73\text{м}^2$ , за фактор риска принималось значение СКФ  $< 60$   $\text{мл/ч}$ .

Структура эндогенных ФР у пациентов группы А и группы Б приведена в таблице 29.

Таблица 29

**Структура эндогенных факторов риска статин-индуцированной миопатии в ретроспективной группе пациентов**

Фактор риска	Количество и % пациентов группы А, имеющих данный фактор риска	Количество и % пациентов группы Б, имеющих данный фактор риска	Значимость различий между А-Б, $\chi^2$ (уровень значимости p)
СД 1 типа	0 (0%)	0 (0%)	#
СД 2 типа	8 (20,0%)	5 (22,7%)	0,01 (p=0,9413)
Гипотиреоз	6 (15,0%)	0 (0%)	2,14 (p=0,1436)
Заболевания почек	0 (0%)	0 (0%)	#
Заболевания печени	0 (0%)	0 (0%)	#
<u>Ожирение</u>	<u>24 (60,0%)</u>	<u>12 (54,5%)</u>	<u>0,2 (p=0,8827)</u>
1 степени	15 (37,5%)	5 (22,7%)	0,82 (p=0,3646)
2 степени	5 (12,5%)	4 (18,2%)	0,05 (p=0,8174)
3 степени	4 (10%)	3 (13,6%)	0,00 (p=0,9892)
СКФ<60 мм/ч	15 (37,5%)	9 (40,9%)	0,00 (p=0,9930)
<b>Примечание:</b> количество пациентов группы А = 40; количество пациентов группы Б = 22.			

Полученные данные свидетельствуют о сопоставимом распределении эндогенных ФР среди пациентов группы А и группы Б, уровень значимости  $p < 0,01$ . Явным является преобладание ожирения в структуре ФР обеих групп: в группе А - 60%, и группе Б - 54,5%. В обеих группах чаще встречались пациенты

с 1 первой степенью ожирения (группа А 37,5%, группа Б 22,7%), 2 и 3 степени ожирения встречались в группе А в 12,5% и 10% случаев, в группе Б 18,2% и 13,6% соответственно.

Результат подсчета СКФ по формуле Кокрофт-Голта показал снижение СКФ ниже 60 мм/ч у 37,5% пациентов в группе А и 40,9% в группе Б.

Сахарный диабет 2 типа выявлен в 20% случаев в группе А и у 22,7% пациентов в группе Б. Гипотериоз встретился у 6 пациентов (15,0%) группы А, полностью отсутствовала данная патология у больных в группе Б.

Сахарный диабет 1 типа, заболевание печени и почек, влияющие на их функцию не были выявлены в обеих исследуемых группах.

Проведен анализ одновременного наличия нескольких эндогенных ФР у каждого пациента в исследуемой популяции (таблица 30).

Таблица 30

**Распределение пациентов группы А и группы Б по наличию эндогенных факторов риска статин-индуцированной миопатии**

Количество ФР	Количество и % пациентов группы А, имеющие ФР	Количество и % пациентов группы Б, имеющие ФР	Значимость различий между А-Б, $\chi^2$ (уровень значимости p)
0 ФР	13 (32,5%)	7 (31,8%)	0,05 (p=0,8189)
1 ФР	16 (30,0%)	12 (54,6%)	0,70 (p=0,4040)
2 ФР	9 (22,5%)	3 (13,6%)	0,26 (p=0,6105)
3 ФР	2 (5,0%)	0 (0%)	0,10 (p=0,7528)

**Примечание:** количество пациентов группы А = 40; количество пациентов группы Б = 22.

В обеих группах более 30% пациентов (32,5% в группе А, 31,8% пациентов в группе Б) не имели эндогенных ФР статин-индуцированной миопатии. По 1 ФР выявлено у 16 (30,0%) испытуемых группы А, 12 (54,6%) пациентов группы Б. Менее 30% пациентов обеих групп имели 2 ФР (9 (22,5%) в группе А, 3 (13,6%) в

группе Б). Наличие 3 ФР обнаружено у 2 (5,0%) пациентов группы А и не выявлено ни одного пациента группы Б.

В целом, распределение факторов риска в исследуемых группах достоверно не отличается, о чем свидетельствуют результаты применения критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетеса ( $p > 0,05$ ).

#### 4.4. Оценка межлекарственного взаимодействия аторвастатина и амиодарона

##### Оценка биохимических показателей у пациентов группы А и группы Б

С целью оценки эффективности и безопасности применения аторвастатина совместно с амиодароном всем пациентам группы А и группы Б выполнен биохимический анализ крови, включающий следующие показатели: КФК, общий белок, общий билирубин, креатинин, АСТ, АЛТ, ОХ, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП.

Средние значения исследуемых показателей представлены в таблице 31.

Таблица 31

##### Соотношение биохимических показателей у пациентов группы А и группы Б

Показатель	Средние значения		U критерий	Уровень значимости Р
	Группа А, $\bar{x} \pm m$	Группа Б, $\bar{x} \pm m$		
1	2	3	4	5
КФК (Ед/л)	110,65±8,61	89,74±9,63	325,5	0,092
Общий белок (г/л)	78,00±0,92	77,23±1,16	388	0,444
Общий билирубин (мкмоль/л)	10,12±0,98	11,63±1,97	437	0,964
Креатинин (мкмоль/л)	107,86±3,35	117,05±6,74	387,5	0,439
АСТ (Ед/л)	21,83±1,96	21,40±2,92	399	0,652

Окончание таблицы 31

1	2	3	4	5
АЛТ (Ед/л)	28,47±2,76	25,60±2,62	417,5	0,741
Общий холестерин (ммоль/л)	4,73±0,18	4,22±0,21	321,5	0,081
Триглицериды (ммоль/л)	1,63±0,11	1,32±0,11	411	0,669
ЛПВН (ммоль/л)	1,41±0,05	1,43±0,08	431	0,894
ЛПНП (ммоль/л)	2,51±0,11	2,31±0,14	377,5	0,357
<b>Примечание:</b> U – значение критерия U-Манна-Уитни; $\bar{x}$ – среднее выборочное; m – стандартная ошибка среднего; количество пациентов в группе А = 40, в группе Б = 22.				

Средние показатели маркеров безопасного применения статинов – КФК (маркер повреждения мышечной ткани), АСТ и АЛТ (маркеры повреждения мышечной ткани и печени) у исследуемых групп находились в пределах референтных значений. Превышение выше нормы КФК отмечено у 6 (15%) пациентов группы А и 1 (4,5%) пациента группы Б. Повышение АСТ было отмечено у 1 пациента в группе А и одного пациента в группе Б. АЛТ был повышен в группе А у 5 (12,%) в группе Б у 2 (9%) исследуемых. Повышение КФК, АЛТ и АСТ у всех пациентов не было выше 2 верхних границ нормы, что не является показанием для изменения дозы или отмены статина [15].

Показатели липидного спектра представлены следующим образом. Средние значения общего холестерина были ниже верхней границы референтных значений, в группе А соответствовали показателю для пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском (ССР) ( $\leq 5$ ), в группе Б средний показатель соответствовал нормам для пациентов с высоким риском ( $\leq 4,5$ ). В группе А у 11(27,5%) пациентов отмечено повышение ОХ выше референтного значения

лаборатории (5,4 ммоль/л), в группе Б превышение нормального значения выявлено у 3 (13,6%) исследуемых.

Средние значения ЛПВП, так же находились в пределах референтных значений и соответствовали рекомендованным показателям для пациентов с ССС риском ( $>1,0$  ммоль/л у мужчин,  $>1,2$  ммоль/л у женщин). У 6 (15%) человек в группе А и у 5 (22,7%) больных в группе Б данный показатель был меньше 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин.

Средние значения ЛПНП были ниже верхней границы нормы и соответствовали необходимым показателям для пациентов со средним ССР в обеих группах ( $<3,0$  ммоль/л). У 5 (12,5%) исследуемых из группы А отмечено превышение нормального значения ЛПНП, в группе данный показатель был повышен у 2 (9,1%).

Средние показатели ТГ в обеих группах соответствовали рекомендациям ( $<1,7$  ммоль/л). Превышение данного значения отмечено у 15 (37,5%) больных в группе А и 6 (27,3%) пациентов в группе Б.

При оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов обеих групп были получены следующие результаты: больных с очень высоким риском в группе А – 7 (17,5%), в группе Б – 3 (13,6%); соответствующих высокому риску в группе А – 32 (80%), в группе Б – 19 (86,4%); в группе А был выявлен один пациент с умеренным сердечно-сосудистым риском, в группе таких пациентов отмечено не было.

Целевые значения основных показателей липидного обмена (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ) достигнуты у 11 (27,5%) пациентов группы А и 7 (31,8%) больных в группе Б, получавших аторвастатин, что свидетельствует о недостаточной эффективности лечения.

Анализ эффективности терапии по отдельным показателям липидного спектра показал следующее. Целевые значения ОХ достигнуты у 15 (37,5%) пациентов в группе А и у 13 (59,1%) исследуемых группы Б. Значение ЛПНП соответствовало рекомендуемому у 16 (40%) больных в группе А и у 7 (31,8%)

пациентов группы Б. Показатель ЛПВП у 36 (90%) в группе А и у 19 (86,4%) пациентов в группе Б и значение ТГ – у 30 (75%) в группе А и у 18 (81,8%) человек в группе Б догли целевого значения. В отдельно взятых группах пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском отмечается та же тенденция. В группе с очень высоким риском лишь 2 (20%) пациента из 10 достигли целевых значений липидного спектра по всем показателям и, соответственно, у пациентов с высоким риском - 16 (31,4%) из 51.

Таким образом, целевые значения показателей обмена липидов не были достигнуты у большинства (43) пациентов, в том числе имеющих высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск, что может свидетельствовать об использовании врачами низких доз аторвастатина. Это требует персонализированного подбора доз статина.

Среднее значение уровня креатинина в группе Б было выше верхней границы нормального значения (для женщин – 97 мкмоль/л, для мужчин – 115 мкмоль/л). У 15 (68,2%) пациентов данной группы значения креатинина были выше нормы. При подсчете скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта только у 9 (40,9%) больных отмечено нарушение функции почек (СКФ < 60 мл/ч) (таблица 29). В группе А средний показатель креатинина был в пределах нормальных значений. Но у 20 (50%) пациентов отмечено повышение уровня данного показателя, из которых у 15 выявлено снижение клубочковой фильтрации (таблица 29).

Средние значения показателей общего белка и общего билирубина в обеих исследуемых группах находились в пределах нормальных значений. В группе был отмечен 1 пациент, у которого значение общего белка выходила за пределы референтного значения (88,9 г/л). Превышение значений общего билирубина отмечено у 3 пациентов группы А и 2 исследуемых - группы Б.

В целом полученные результаты свидетельствуют об отсутствии ярко выраженных отклонений от референтных значений по всем проанализированным показателям, средние значение которых были сопоставимы у пациентов группы А

и группы Б. Это свидетельствует об одинаковой эффективности (показатели липидного спектра) и безопасности (уровень КФК, АЛТ, АСТ), по данным биохимических показателей, применения аторвастатина без амиодарона и при сочетании с ним.

#### 4.5. Оценка маркеров плеiotропных эффектов статинов у пациентов группы А и группы Б

Для определения выраженности плеiotропных эффектов аторвастатина проведен анализ концентрации в плазме крови маркера воспалительных реакций – СРБ и интерлейкина-6, маркера повреждения эндотелия - антиген фактора фон Виллебранда.

Сравнение средних показателей изучаемых маркёров у пациентов группы А и группы Б проведено для выявления возможного влияния амиодарона на развитие дополнительных эффектов аторвастатина.

Значения маркеров плеiotропных эффектов статинов у пациентов группы А и группы Б представлены в таблице 32.

Таблица 32

#### Значения маркеров плеiotропных эффектов статинов у пациентов группы А и группы Б

Показатель	Средние значения		U критерий	Уровень значимости p
	Группа А, $\bar{x} \pm m$	Группа Б, $\bar{x} \pm m$		
СРБ (мг/л)	5,17±1,44	5,27±1,10	353,5	0,202
Антиген фактора фон-Виллебранда (МЕ/мл)	1,86±0,16	1,99±0,30	418,5	0,987
Интерлейкин 6 (пг/мл)	3,16±0,73	4,16±2,07	435	0,941

**Примечание:** U – значение критерия U-Манна-Уитни;  $\bar{x}$  – среднее выборочное; m – стандартная ошибка среднего;  $\bar{x}$  – среднее выборочное; m – стандартная ошибка среднего; количество пациентов в группе А = 40, в



группе Б = 22.
----------------

Средние значения концентрации СРБ в обеих исследуемых группах превышали верхнюю границу референтного значения (5 мг/л). Это объясняется высокой вариабельностью данного показателя при заболеваниях, связанных с повреждением тканей, воспалением, инфекцией или злокачественной опухолью, когда его уровень может повышаться до 20 раз и более. При атеросклерозе уровень СРБ может достигать 10 мг/л, что говорит о вялотекущем воспалительном процессе [124]. Повышение уровня СРБ выше 10 мг/л отмечалось у 4 (10%) пациентов в группе А и 2 (9,1%) больных в группе Б. Отличия по данному показателю между группами были недостоверны.

Показатель антигена ФФВ в обеих исследуемых группах не выходил за пределы нормального значения (от 0,4, до 2,1 МЕ/мл). Повышенный уровень данного маркера является индикатором острого или хронического повреждения эндотелия. В группе А выявлено 16 (40%) пациентов с повышенным значением данного показателя, в группе Б - 6 (27,3%) пациентов. Это говорит о наличии дисфункции эндотелия у данных пациентов, различия между группами были недостоверны.

Интерлейкин 6 – цитокин, показатель иммунного ответа при заболеваниях сопровождающихся воспалением, медиатор воспаления. Средний показатель которого в обеих группах находился в пределах нормального значения (<7 пг/мл). В группе А было выявлено 3 (7,5%) человека с повышенным уровнем цитокина, в группе Б - 1 пациент. Достоверных отличий по данному показателю между исследуемыми группами не обнаружено.

Отсутствие достоверных различий по маркерам плейотропных эффектов статинов между группой А и группой Б говорит об одинаковом проявлении дополнительных эффектов аторвастатина (влияние на функциональное состояние эндотелия, влияние на факторы воспаления) независимо от наличия потенциального взаимодействия с амиодароном.

#### 4.6. Определение показателей динамометрии у пациентов группы А и группы Б

Одним из предикторов развития статин-индуцированной миопатии является уменьшение мышечной силы без повышения уровня КФК. С целью выявления данных изменений проведена кистевая динамометрия у пациентов обеих групп (таблица 33).

Средние значения кистевой динамометрии были выше у пациентов группы Б, как у правой, так и левой руки. Однако, различия между данными показателями недостоверны, что говорит об одинаковой степени безопасности аторвастатина у пациентов, принимающих и не принимающих амиодарон.

Таблица 33

#### Значения динамометрии у пациентов группы А и группы Б

Показатель	Средние значения		U критерий	Уровень значимости p
	Группа А, $\bar{x} \pm m$	Группа Б, $\bar{x} \pm m$		
Показания динамометра (правая рука)	25,15±1,52	28,64±2,43	356,5	0,218
Показания динамометра (левая рука)	22,50±1,40	26,18±2,26	351	0,189

**Примечание:** U – значение критерия U-Манна-Уитни;  $\bar{x}$  – среднее выборочное; m – стандартная ошибка среднего; количество пациентов в группе А = 40, в группе Б = 22.

#### 4.7. Оценка выраженности боли у пациентов группы А и группы Б

Одной из процедур исследования являлся опрос пациентов на наличие болевого симптома в мышцах. В группе А 28 пациентов (70,0%) отрицали наличие болевой симптоматики. В группе Б отсутствие болевого симптома

выявлено у 14 (63,6%) исследуемых. Больные, которые подтвердили у себя наличие боли в мышцах, оценивали её выраженность по четырех-ранговой ВАШ.

Результаты тестирования представлены в таблице 34 в виде средних значений оценки болевого симптома.

Полученные данные свидетельствуют о невысокой выраженности болевых проявлений у пациентов обеих групп. Достоверных отличий между группами выявлено не было, что говорит об отсутствии различий в безопасности аторвастатина в обеих группах.

Таблица 34

**Характеристика боли согласно шкале ВАШ у пациентов группы А и группы Б**

Уровень боли	Среднее значение у пациентов группы А, $\bar{x} \pm m$	Среднее значение у пациентов группы Б, $\bar{x} \pm m$	Сравнение показателей группы А и группы Б, критерий $\chi^2$
Боль сейчас	0,55±0,26	0,86±0,52	0,397
Средний уровень боли	1,63±0,44	1,77±0,59	1,491
Наилучший уровень боли	0,36±0,17	1,05±0,49	0,455
Наихудший уровень боли	2,33±0,59	2,82±0,84	0,436
<b>Примечание:</b> $\bar{x}$ – среднее выборочное; $m$ – стандартная ошибка среднего; количество пациентов в группе А = 40, в группе Б = 22.			

Связать наличие болевого симптома и повреждение мышечной ткани из-за применения аторвастатина достаточно сложно. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 65,28±1,36 лет в группе А и 65,82±1,97 лет - в

группе Б (таблица 34). В данном возрасте причин появления боли достаточно много: остеохондроз, остеопороз, остеомаляция и другое. Однако, при наличии болевого симптома на фоне постоянного приема статина требуется контролировать показатели статин-индуцированной миопатии.

#### 4.8. Оценка активности цитохрома P450 3A4 у пациентов группы А и группы Б

Амиодарон является ингибитором изофермента цитохрома P450 3A4, что может повлиять на его активность, и, соответственно, привести к изменению кинетических параметров ЛС, которые являются субстратами данного изофермента. Один из которых – аторвастатин.

С целью оценки возможного ингибирования амиодароном CYP3A4 было проведено фармакокинетическое исследование определения отношения 6-Б-ГК к кортизолу в утренней моче, позволяющее определить активность CYP3A4.

Значения концентраций кортизола, 6-бета-гидрокортизола в утренней моче и их отношения у пациентов группы А и группы Б представлены в таблице 35.

Таблица 35

#### Значения концентраций кортизола, 6-бета-гидрокортизола и их отношения у пациентов группы А и группы Б

Показатель	Средние значения		U критерий	Уровень значимости р
	Группа А, $\bar{x} \pm m$	Группа Б, $\bar{x} \pm m$		
1	2	3	4	5
Кортизол	448,36±80,39	616,61±164,08	435	0,947
Отношение 6-Б-ГК/кортизол	3,27±0,70	3,86±1,11	376	0,712

Продолжение таблицы 35

1	2	3	4	5
6-Б-ГК	695,11±97,26	772,86±139,75	416	0,957
<p><b>Примечание:</b> U – значение критерия U-Манна-Уитни; <math>\bar{x}</math> – среднее выборочное; m – стандартная ошибка среднего; количество пациентов в группе А = 40, в группе Б = 22.</p>				

Представленные данные свидетельствуют об отсутствии достоверных различий в средних показателях отношения 6-Б-ГК/кортизол у пациентов обеих исследуемых групп, что говорит об отсутствии ингибирования СYP3A4 амиодароном.

Таким образом, применение аторвастатина в средней терапевтической дозировке (20,5±5,03 мг – группа А, 20,3±4,86 – группа Б) показало отсутствие изменений биохимических показателей на фоне хорошего гиполипидемического действия. Схожая активность СYP3A4 в обеих группах объясняется невысокой дозировкой индуктора данного изофермента (ССД амиодарона - 218,2±58,8 мг). Отсутствие индукции разъясняет отсутствие достоверных различий по всем проведенным методикам. Профиль безопасности и эффективности аторвастатина при совместном применении с амиодароном не отличался от профиля безопасности и эффективности применения аторвастатина без других субстратов, ингибиторов или индукторов СYP3A4.

## ГЛАВА 5

### ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *SLCO1B1* НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА

#### 5.1. Оценка частоты встречаемости генотипов аллельного гена *SLCO1B1\*5*

С целью оценки распространенности генотипов аллельного гена *SLCO1B1\*5* был проанализирован генотип 170 человек. Все исследуемые были генотипированы по аллельному варианту *SLCO1B1\*5* (*c.521T>C*, *rs4149056*). Участники исследования разделены на 2 группы:

1. пациенты, принимающие аторвастатин (n = 81) – группа П;
2. группа контроля – здоровые добровольцы (n = 89) – группа К.

В результате анализа установлено, что 110 человек (64,7%) обладали генотипом ТТ, 52 (30,6%) испытуемых имели генотип ТС, 8 (4,7%) – генотип СС. Отклонение распределения генотипов от закона Харди-Вайберга не наблюдалось.

Выявление генотипа ТТ свидетельствует о низком генетически детерминированном риске развития статин-индуцированной миопатии, генотип ТС ассоциируется со средним риском, генотип СС – с высоким.

Частота встречаемости генотипов аллельного гена *SLCO1B1\*5* в группе П и К представлена в таблице 36.

Таблица 36

#### Частота встречаемости генотипов аллельного гена *SLCO1B1\*5* у пациентов группы П и группы К

Генотип	Количество и % человек		Критерий $\chi^2$
	Группа П	Группа К	
ТТ	52 (64,2%)	58 (65,2%)	0,00 (p=0,9774)
ТС	27 (33,3%)	25 (28,1%)	0,33 (p=0,5657)
СС	2 (2,5%)	6 (6,7%)	0,90 (p=0,3415)
<b>Примечание:</b> Количество пациентов в группе П = 81; количество пациентов в группе К = 89.			

Полученные данные свидетельствуют о том, что распространенность представленных генотипов в исследуемых группах схожа с распространенностью в российской популяции, по данным других авторов [21, 24, 27].

Носительство «дикого» варианта гена *SLCO1B1\*5* (*c.521T>C*, *rs4149056*) отмечено у большинства (более 60%) пациентов в группе П и в группе К. Гетерозиготных носителей в группе П выявлено на 5% больше, чем в группе К, однако данные различия недостоверны. Носителей гомозиготного варианта генотипа обнаружено в группе К больше, чем в группе П, но достоверных отличий по данному показателю так же не выявлено.

Проведен анализ распространённости генотипов аллельного гена *SLCO1B1\*5* в группе А и группе Б, результаты представлены в таблице 37.

Таблица 37

**Частота встречаемости генотипов аллельного гена *SLCO1B1\*5* у пациентов группы А и группы Б**

Генотип	Количество и % человек		Критерий $\chi^2$
	Группа А	Группа Б	
ТТ	24 (60,0%)	12 (54,5%)	0,058
ТС	14 (35,0%)	10 (45,5%)	0,774
СС	2 (5,0%)	0 (0,0%)	0,267

**Примечание:** Количество пациентов в группе А = 40; количество пациентов в группе Б = 22;  $p > 0,05$ .

Пациенты с «диким» вариантом генотипа встречались чаще в группе А (60,0%), в группе Б таких пациентов выявлено 54,5%. Носителей гетерозиготы оказалось больше на 10,5% в группе Б, чем в группе А. Следует отметить отсутствие пациентов, обладающих гомозиготным генотипом в группе Б, в группе А носителей гомозиготы выявлено 2 пациента. Отличия по всем вариантам генотипов между группами оказались недостоверны.

Распределение генотипов аллельного гена *SLCO1B1\*5* у здоровых добровольцев, у пациентов, принимающих аторвастатин совместно с амиодароном, и у пациентов, принимающих аторвастатин без других субстратов, индукторов или ингибиторов *CYP3A4* оказалось сопоставимым по всем аллельным вариантам генотипов. Таким образом, пациенты групп А и Б не имеют отличий по генетически детерминированному риску развития статин-индуцированной миопатии.

## **5.2. Оценка влияния генотипов аллельного гена *SLCO1B1\*5* (с.521Т>С, rs4149056) на эффективность и безопасность аторвастатина**

### **5.2.1. Оценка биохимических показателей у пациентов группы ТТ и группы ТС**

Пациенты группы А и группы Б были разделены на две группы, согласно наличию одного из вариантов генотипа аллельного гена *SLCO1B1\*5*. Пациенты, имеющие «дикий» вариант генотипа были объединены в группу ТТ; пациенты, у которых в генотипе отмечается наличие С аллели, объединены в группу ТС.

Проведено сравнение биохимических показателей у пациентов групп ТТ и ТС с целью определения влияния различных генотипов на безопасность (уровень КФК, АЛТ, АСТ) и эффективность (уровень ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ) применения аторвастатина.

Результаты анализа биохимических показателей в зависимости от генотипа гена *SLCO1B1\*5* представлены в таблице 38.

Средние значения биохимических показателей безопасности применения представителей индукторов ГМГ-КоА-редуктазы КФК, АСТ, АЛТ в обеих группах находились в пределах референтных значений лаборатории. Все три показателя были немного выше в группе ТТ, но достоверных отличий между группами выявлено не было.



Таблица 38

**Соотношение биохимических показателей у пациентов группы ТТ и группы ТС**

Показатель	Средние значения		U критерий	Уровень значимости p
	Группа ТТ, $\bar{x} \pm m$	Группа ТС, $\bar{x} \pm m$		
КФК (Ед/л)	108,31±10,43	96,20±6,26	465	0,965
Общий белок (г/л)	78,45±1,03	76,72±0,94	374	0,179
Общий билирубин (мкмоль/л)	10,76±1,11	8,81±0,88	366	0,218
Креатинин (мкмоль/л)	107,99±4,03	115,73±5,29	385,5	0,238
АСТ (Ед/л)	23,86±2,37	18,60±1,82	376	0,189
АЛТ (Ед/л)	28,64±2,84	25,82±2,75	427,5	0,563
Общий холестерин (ммоль/л)	4,60±0,20	4,48±0,20	463	0,943
Триглицериды (ммоль/л)	1,62±0,14	1,60±0,17	446,5	0,759
ЛПВП (ммоль/л)	1,39±0,06	1,45±0,07	437,5	0,663
ЛПНП (ммоль/л)	2,44±0,12	2,44±0,13	455,5	0,858
<b>Примечание:</b> U – значение критерия U-Манна-Уитни; $\bar{x}$ – среднее выборочное; m – стандартная ошибка среднего; количество пациентов в группе ТТ = 36, в группе ТС = 26.				

Средние значения показателей гиполипидемического действия статинов (ОХ, ТГ, ЛПНП, ЛПВП) так же не выходили за пределы лабораторных норм. Средние значения ОХ и ТГ были меньше в группе ТС, но достоверность различий не подтвердилась.

Полученные результаты говорят об отсутствии влияния различных генотипов аллельного гена *SLCO1B1\*5* на эффективность и безопасность (согласно биохимическим показателям) применения аторвастатина.

### 5.2.2. Определение показателей динамометрии у пациентов группы ТТ и группы ТС

Проведена оценка показателей динамометрии у пациентов группы ТТ и ТС, результаты представлены в таблице 39.

Таблица 39

#### Значения динамометрии у пациентов группы ТТ и группы ТС

Показатель	Средние значения		U критерий	Уровень значимости p
	Группа ТТ, $\bar{x} \pm m$	Группа ТС, $\bar{x} \pm m$		
Показания динамометра (правая рука)	26,72±1,56	25,92±2,30	426	0,548
Показания динамометра (левая рука)	24,61±1,46	22,69±2,11	386,5	0,244

**Примечание:** U – значение критерия U-Манна-Уитни;  $\bar{x}$  – среднее выборочное; m – стандартная ошибка среднего; количество пациентов в группе ТТ = 36, в группе ТС = 26.

Средние показатели силы кисти на правой и левой руках были сопоставимы в обеих группах. Данный критерий развития одного из НЛР статинов – миопатии, так же как и биохимические показатели, говорит об отсутствии влияния С аллели на профиль безопасности аторвастатина в представленной дозировке.

### 5.2.3. Оценка активности цитохрома P450 3A4 у пациентов группы ТТ и группы ТС

Для изучения возможного влияния генотипов аллельного гена на активность изофермента CYP3A4 проведено сравнение показателей кортизола, 6-Б-ГК и их отношения. Полученные результаты представлены в таблице 40.

Таблица 40

#### Значения концентраций кортизола, 6-бета-гидрокортизола и их отношения у пациентов группы ТТ и группы ТС

Показатель	Средние значения		U критерий	Уровень значимости p
	Группа ТТ, $\bar{x} \pm m$	Группа ТС, $\bar{x} \pm m$		
Кортизол	466,13±98,20	566,13±127,82	461,5	0,926
6-Б-ГК	714,48±117,6 2	837,01±139,79	403,5	0,357
Отношение 6-Б-ГК/кортизол	3,16±0,77	6,15±2,47	408,5	0,395

**Примечание:** U – значение критерия U-Манна-Уитни;  $\bar{x}$  – среднее выборочное; m – стандартная ошибка среднего; количество пациентов в группе ТТ = 36, в группе ТС = 26.

Отличия средних показателей отношения 6-Б-ГК/кортизол в обеих группах не достоверны, что свидетельствует об отсутствии влияния генотипа SLCO1B1\*5 на активность изофермента CYP3A4.

### 5.2.4. Оценка маркеров плейотропных эффектов статинов у пациентов группы ТТ и группы ТС

С целью изучения влияния полиморфизма гена SLCO1B1\*5 на развитие плейотропных эффектов аторвастатина, проведен анализ показателей маркеров плейотропных эффектов (таблица 41).

**Значения маркеров плеiotропных эффектов статинов у пациентов группы  
ТТ и группы ТС**

Показатель	Средние значения		U критерий	Уровень значимости p
	Группа ТТ, $\bar{x} \pm m$	Группа ТС, $\bar{x} \pm m$		
СРБ (мг/л)	4,98±0,85	5,52±2,11	418,5	0,479
Антиген фактора фон-Виллебранда (МЕ/мл)	1,92±0,16	2,12±0,36	429	0,577
Интерлейкин 6 (пг/мл)	4,85±1,45	1,67±0,26	330	0,048
<b>Примечание:</b> U – значение критерия U-Манна-Уитни; $\bar{x}$ – среднее выборочное; m – стандартная ошибка среднего; $\bar{x}$ – среднее выборочное; m – стандартная ошибка среднего; количество пациентов в группе ТТ = 36, в группе ТС = 26.				

Приведенные средние показатели СРБ и ФФВ были выше и превосходили верхние границы нормы обоих показателей в группе ТС. Отличия между группами были недостоверны по данным маркерам. Повышение средних значений СРБ можно объяснить наличием атеросклероза у большинства пациентов, выходом за пределы нормы данного показателя в группах А и Б.

Средние значения маркера воспалительной реакции – интерлейкина 6 были значительно выше в группе ТТ, отличия по данному показателю были достоверны между группами ( $p < 0,05$ ). Более низкий уровень интерлейкина 6 говорит о более выраженном противовоспалительном (плеiotропном) эффекте аторвастатина. Проведена оценка корреляционной зависимости с использованием критерия Спирмана, установлена статистически достоверная обратная связь между уровнем

интерлейкина 6 и наличием С аллели в генотипе аллельного гена SLCO1B1\*5 (rs=-0,25; p<0,05)

Аллель С ассоциируется с дополнительным риском развития статин-индуцированной миопатии, из-за увеличения плазменной концентрации статина по сравнению с обладателем генотипа ТТ. В нашем случае, при приеме аторвастатина в средней дозировке  $20,5 \pm 5,03$  мг профиль безопасности (по данным биохимических показателей, динамометрии) не был изменен, но повышенная концентрация аторвастатина повлияла на улучшение противовоспалительного эффекта данного класса препаратов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост применения статинов у пациентов с ССЗ в повседневной клинической практике неуклонно растёт [14]. Высокая гиполипидемическая активность данного класса ЛС доказана в многочисленных международных многоцентровых исследованиях: 4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, AFCAPS/TexCAPS, MIRACL, REVERSAL, ASTEROID, ESTABLISH, ASCOT, MIRACLE, PROVE IT, JUPITER [77, 99, 147, 197, 203, 207].

Ряд исследований [43, 68, 172, 150] показали, что кроме положительного влияния на липидный профиль, статины имеют и дополнительные, или плейотропные эффекты (влияние на функцию эндотелия, влияние на факторы воспаления, антиишемическое, антиоксидантное действие), которые действуют как на молекулярном, так и на клеточном уровне [28].

Однако применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, даже у пациентов с высоким комплаенсом, не всегда приводит к достижению целей терапии [54]. FDA предупреждает о необходимости использования статинов с регулярным мониторингом возможных НЛР [83]. Ретроспективное исследование, включающее 46 000 пациентов, показало ассоциацию применения статинов с увеличением риска любого типа поражения мышечной ткани на 19% ( $p < 0,001$ ), риска дислокаций, растяжений, вывихов на 13% ( $p = 0,001$ ), риска развития мышечной боли на 9% ( $p = 0,02$ ) [139].

Риск развития НЛР имеет ряд определяющих факторов. Первый обусловлен непосредственным действием статинов: недостаток внутриклеточного холестерина приводит к нестабильности клеточной мембраны, дефицит изопреноидов – к нарушению передачи внутриклеточных «сигналов», дефицит коэнзима Q10 – к нарушению дыхательной функции митохондрий [149]. Второй – это механизмы, приводящие к изменению фармакокинетики статинов (на уровне транспортера органических ионов 1В1 (OATP1B1) в печени, на уровне изофермента 3А4 цитохрома Р450).

Изложенные моменты явились отправной точкой для проведения данного исследования. Целью было проведение комплексной оценки эффективности и безопасности применения аторвастатина с учетом потенциального взаимодействия аторвастатина с амиодароном, встречаемости полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития статин-индуцированной миопатии для разработки алгоритма принятия решений по оптимизации фармакотерапии.

Основу работы составило специально проведенное исследование, в которое было включено 372 человека. Среди обследованных было 283 пациента, принимающие один из представителей класса статинов, 89 здоровых добровольцев, составивших группу контроля для фармакогенетического исследования. Среди пациентов распределение гендерного баланса представлено следующим образом: женщин 164 (57,9%), средний возраст  $67,83 \pm 1,72$  лет, мужчин 119 (42,1%), средний возраст  $63,21 \pm 2,12$  года. Ход работы разделен на проведение двух исследований:

1. ретроспективное клиническое исследование;
2. одномоментное клиническое исследование.

В соответствии с поставленными задачами ретроспективное исследование выполнялось с целью оценки частоты встречаемости и структуры потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов, анализа частоты и структуры эндогенных факторов риска (ФР) развития [103] статин-индуцированной миопатии у пациентов, принимающих статины. В данное исследование было включено 202 пациента. Критерием отбора больных являлось наличие во врачебных назначениях одного из представителей статинов.

Структура патологии пациентов ретроспективной группы представлена следующим образом: практически все пациенты (189 (93,56%)) страдали гипертонической болезнью (I-III стадия), у более чем половины (153(75,4%) (140 (70,79%)) отмечалось наличие ИБС: стенокардии и хронической сердечной недостаточности (I-III стадия). Нарушение ритма сердца диагностировано у 79 (39,11%) пациентов. ПИКС обнаружен у 49 (24,26%) исследуемых. Проявления

атеросклероза отмечены у 34 (16,83%) пациентов. Ожирением страдал 51 (25,25%) исследуемый. Сахарный диабет 1 и 2 типа выявлен у 45 (22,28%) больных. ОНМК в анамнезе обнаружено у 17 (8,42%) человек. Так же выявлена следующая патология: бронхиальная астма (9 (4,55%), ХОБЛ (6 (2,97%), ревматоидный артрит (3 (1,49%), подагра (3 (1,49%).

Согласно критерию включения в ретроспективное исследования, все пациенты принимали один из представителей ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Структура назначения других лекарственных препаратов представлена следующим образом. Практически всем пациентам ретроспективного исследования были назначены представители класса антиагрегантов (92,1%), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (87,1%), диуретиков (84,2%), бета-адреноблокаторов (БАДБ) (80,7%). Высокая частота назначений (более чем у 30% пациентов) отмечается у блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) (38,1%), сахароснижающих ЛС (33,7%). У 10% - 25% пациентов в назначениях присутствовали 6 классов ЛС: антикоагулянты встречались в 22,3% листов назначений, антагонисты рецепторов к ангиотензину II (сартаны) встречались в 18,8% назначений, ноотропы были назначены 16,3% пациентов исследуемой популяции, в 13,9% назначенного лечения отмечались сердечный гликозид дигоксин и нитраты, антиаритмик III класса амиодарон был назначен в 13,4% случаев.

Для выявления потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов использовалась следующая методика: все торговые названия ЛС в листах назначений были переведены в международные непатентованные названия, все комбинированные ЛС были разделены согласно действующим веществам (например, престанс содержит два действующих вещества периндоприл и амлодипин). После чего каждый лист назначений был проверен с помощью он-лайн сервиса по оценке межлекарственных взаимодействий Drug Interaction Checker интернет ресурса [www.drugs.com](http://www.drugs.com) [11], созданного компанией Cerner Multum на основании рекомендаций FDA. Все потенциальные



межлекарственные взаимодействия были разделены три уровня – Major (опасные), Moderate (значимые), Minor (малозначимые). У всех исследуемых пациентов анализировались эндогенные ФР статин-индуцированной миопатии, которые были сформулированы по результатам популяционного исследования, проведенного в Великобритании и Уэльсе: сахарный диабет 1 и 2 типа; заболевания печени и почек; влияющие на их функцию, гипотиреоз, ожирение, проводился расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофт-Голта мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Одномоментное исследование выполнялось с целью оценки значимости влияния совместного применения амиодарона на гиполипидемический, плейторопные эффекты аторвастатина, а также развитие миопатии при его применении. Для изучения степени изменения активности изофермента цитохрома P450 3A4 у пациентов принимающих комбинацию аторвастатина и амиодарона. Производилась оценка влияния полиморфизма гена SLCO1B1\*5 на профиль эффективности и безопасности аторвастатина при его применении с амидароном и без него. В одномоментное исследование включено 62 пациента, которые были разделены на две группы (группа А и группа Б). Критерии включения пациентов:

1. пациенты, принимающие на протяжении как минимум 3-х месяцев аторвастин (для пациентов группы А); пациенты принимающие на протяжении как минимум 3-х месяцев аторвастин и амиодарон (для пациентов группы Б);
2. подписанное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Критерии невключения в исследование:

1. прием ингибиторов или индукторов CYP3A4, за исключением аторвастатина (для пациентов группы А); прием ингибиторов или индукторов CYP3A4, за исключением аторвастатина и амиодарона (для пациентов группы Б);

2. ревматологические заболевания в стадии обострения, либо обострение в анамнезе за последние 6 месяцев;
3. тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации;
4. психические заболевания, недееспособность;
5. алкоголизм или наркозависимость в анамнезе;
6. беременность или период лактации;
7. отсутствие готовности к сотрудничеству.

Практически у всех пациентов группы А (97,5%) и у всех пациентов группы Б (100%) отмечалась гипертоническая болезнь. Больше половины пациентов в обеих группах страдали хронической сердечной недостаточностью (группа А - 55%, группа Б - 54,55%). ИБС: стенокардия выявлена в группе А в 77,5% случаев, в группе Б - в 90,9%. Ожирением страдали 55% пациентов группы А и 50% - в группе Б. В целом, как показывают результаты применения статистического критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетеса, структура патологии в группе А и группе Б были сопоставимы. Достоверные отличия наблюдались лишь по трем позициям: ОНМК (не было зафиксировано ни одного случая в группе Б, в группе А у 20,0% пациентов), атеросклероз (чаще встречается в группе Б, 40,9% по сравнению с 22,5% в группе А), ИБС: нарушение ритма сердца (чаще встречается в группе Б - 100%, в группе А - 25,0%). Последний пункт объясняется критерием включения пациентов в группу Б – прием амиодарона, что означает наличие нарушения ритма сердца.

Согласно критериям включения в группу А и группу Б, 100% пациентов обеих групп принимали аторвастатин, исследуемые в группе Б в 100% случаев принимали аторвастатин и амиодарон.

В обеих исследуемых группах преобладали назначения диуретиков (группа А - 101,0%, группа Б - 145,0%). Данные цифры объясняются одновременным назначением одному пациенту нескольких представителей этой группы ЛС: тиазидные и тиазидоподобные диуретики совместно с петлевыми или антагонистом альдостерона спиронолактоном. Назначение антиагрегантов

представлено следующим образом: группа А 85%, группа Б - 81,8%. БАБ были отмечены в листах назначений в 90,9% случаев в группе Б, в 75,0% - в группе А. Также, чаще чем в половине случаев, отмечено назначение ИАПФ (группа А 72,5%, группа Б 54,5%). Антагонисты рецепторов к ангиотензину II и сахароснижающие препараты встречались в назначениях врачей более чем у 30% обследованных пациентов. Группа БМКК представлена единственным представителем – амлодипин (группа А 45,0%, группа Б 31,8%), так как другие представители данного класса ЛС являются субстратами CYP3A4, что является критерием невключения в одномоментное исследование. Высокой отмечается частота в назначениях нитратов, 22,7% пациентов группы Б и 12,5% пациентов группы А. Остальные группы препаратов: агонисты имидазолиновых рецепторов, ноотропы, антиангинальные, гормоны щитовидной железы, НПВС встречались в назначениях у 15% и менее пациентов обеих групп. В целом, структура лекарственных назначений в исследуемых группах была сопоставима. Как показывают результаты применения критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетеса, достоверные различия наблюдались лишь по 6 из 35 назначенных ЛС (гидрохлортиазид, фуросемид, периндоприл, амлодипин, дигоксин, варфарин).

Для выполнения задач, поставленных перед одномоментным исследованием, были применены следующие методики. Структура диагноза, антропометрические данные (рост, вес), назначенное лечение пациентов, включенных в исследование, были взяты из истории болезни. Методики выявления возможных межлекарственных взаимодействий и факторов риска развития статин-индуцированной миопатии были идентичны таковым в ретроспективном исследовании.

Безопасность и эффективность применения статинов оценивалась с помощью определения биохимических показателей: креатини; КФК; Общий белок; Общий билирубин; АЛТ; АСТ; ОХ; ТГ; ЛПВП; ЛПНП.

Для определения возможного поражения мышечной ткани применялись: динамометрическое тестирование; оценка боли в мышцах с использованием визуально-аналоговой шкалы (шкала ВАШ).

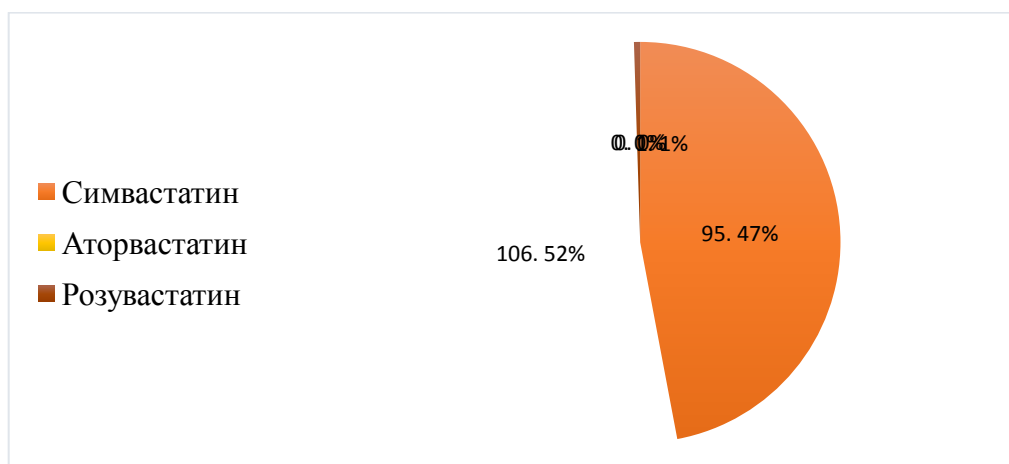
Для регистрации плеiotропных эффектов статинов оценивались следующие показатели: антиген фактора фон Виллебранда (ФФВ); интерлейкин 6; С-реактивный белок (СРБ).

Активность изофермента цитохрома P450 3A4 оценивалась с помощью определения концентрации кортизола, его метаболита (6-β-гидрокортизол) и их соотношения 6-БГ-К/кортизол в утренней моче.

Для определения варианта генотипа аллельного гена полиморфизма гена SLCO1B1\*5, ответственного за кодирование переносчика органических анионов, осуществляющих транспорт аторвастатина в гепатоциты, было проведено генотипирование по аллельному варианту SLCO1B1\*5 (*c.521T>C*, *rs4149056*) с применением методики ПЦР Real time.

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с использованием пакетов программ Microsoft Excel, STATISTICA 8.0.

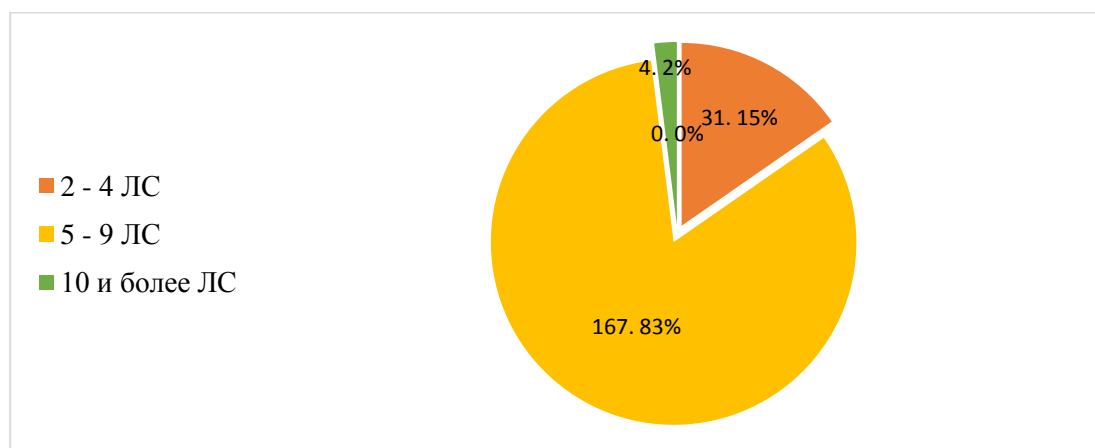
Проанализирована структура назначения представителей ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов ретроспективной группы. (рисунок 1).



**Рисунок 1 - Структура назначения статинов у пациентов ретроспективной группы**

Полученный результат свидетельствует о частом назначении в повседневной клинической практике двух представителей статинов – аторвастатин (52,5%) в средней суточной дозе (ССД)  $19,9 \pm 2,78$  мг и симвастатин (47,0%) в средней суточной дозе  $35,37 \pm 5,32$  мг. ССД назначенных препаратов соответствовала средней рекомендованной дозировке для данных лекарственных средств. Всего лишь в одном случае был назначен другой представитель класса статинов – розувастатин в дозировке 20 мг.

Проведен анализ количества одновременно назначенных ЛС. Результаты представлены на рисунке 2.

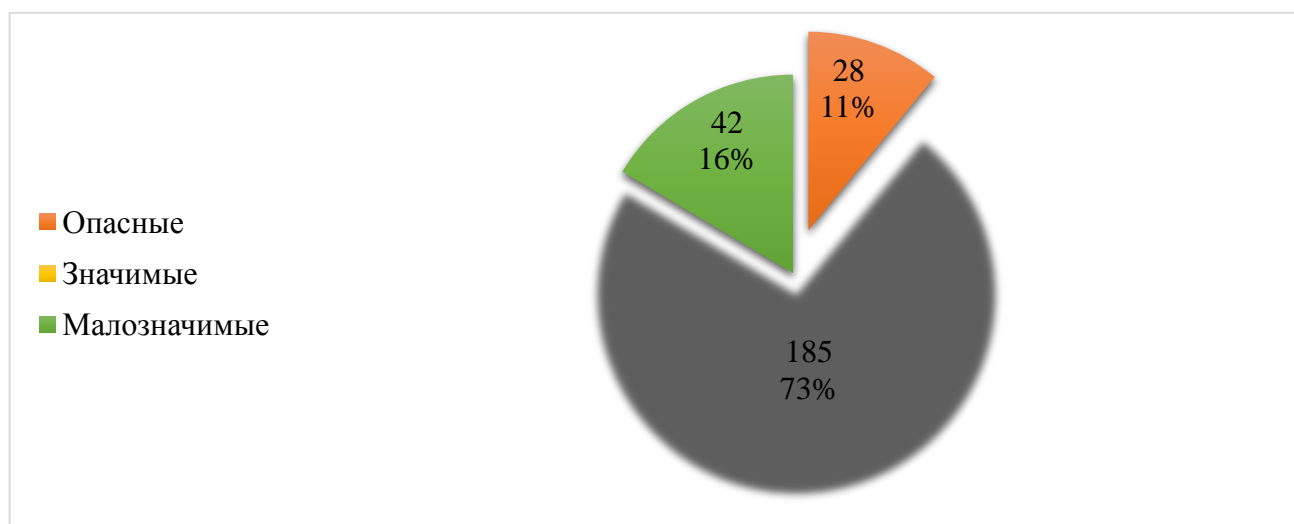


**Рисунок 2 - Структура одновременно назначенных лекарственных препаратов в ретроспективной группы пациентов**

Частота назначения одновременно от 5 до 9 ЛС очень велика – 82,7%. Также у 4 пациентов одновременно были назначены 10 и более ЛС, что приводит к повышению риска встречаемости межлекарственных взаимодействий различной степени значимости.

В результате анализа было выявлено 255 различных вариантов потенциальных межлекарственных взаимодействий.

Структура потенциальных межлекарственных взаимодействий представлена на рисунке 3.



**Рисунок 3 - Структура потенциальных межлекарственных взаимодействий у пациентов ретроспективной группы**

Наибольшее количество потенциальных межлекарственных взаимодействий относятся к категории «Значимые» - 72,6%, доля «Опасных» взаимодействий составляет 10,9%, «Малозначимых» - 16,5%.

Потенциально опасные взаимодействия встречались у 50% проанализированных пациентов, потенциально значимые у 95,5%, взаимодействия с минимальным клиническим значением выявлены у 86,1% больных. Полученные данные соотносятся с фармакоэпидемиологическим исследованием, проведенным Отделёновым В.А. [10].

Проанализирована доля потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов. Потенциально опасных комбинаций с участием статинов было выявлено 3 (12% от общего числа потенциально опасных взаимодействий). Взаимодействий с потенциально значимым клиническим влиянием обнаружено 7 (0,5% от общего числа потенциально значимых взаимодействий). Обнаружено 4 (9,5% от общего числа потенциальных взаимодействий с минимальным клиническим значением) взаимодействия с участием статинов, имеющие потенциально минимальное клиническое значение. Данные представлены на рисунке 4.



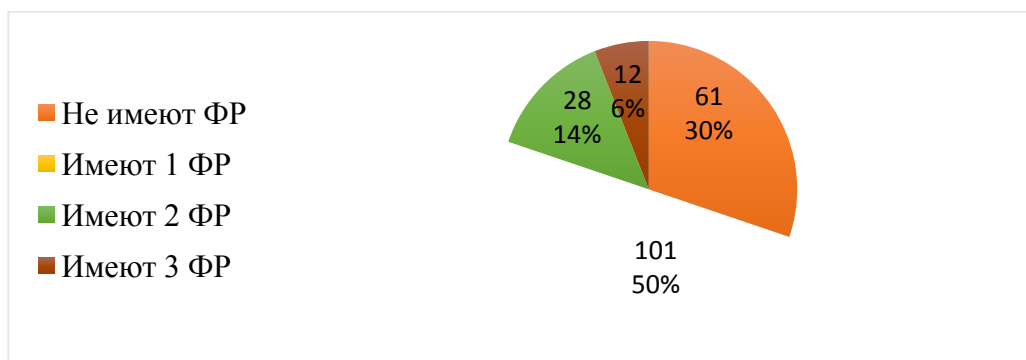
**Рисунок 4 - Доля потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов у пациентов ретроспективной группы**

Выявлена высокая распространенность потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов в исследуемой популяции (опасные у 39 (19,3%), значимые у 63 (31,2%), малозначимые у 20 (9,9%) пациентов. В общей сложности у 102 (50,5%) исследуемых отмечались потенциальные комбинации с участием статинов высокой степени значимости.

Выявлено 14 вариантов потенциальных взаимодействий с участием статинов различной степени значимости. Опасные: амлодипин ↔ симвастатин, амиодарон ↔ симвастатин, дилтиазем ↔ симвастатин. Значимые: аторвастатин ↔ клопидогрель, амиодарон ↔ аторвастатин, дигоксин ↔ аторвастатин, омепразол ↔ аторвастатин, омепразол ↔ симвастатин, нифедипин ↔ аторвастатин, верапамил ↔ аторвастатин. Малозначимые: варфарин ↔ аторвастатин, варфарин ↔ симвастатин, левотироксин ↔ симвастатин, аторвастатин ↔ дабигатран.

Результаты анализа наличия эндогенных ФР демонстрирует их высокую распространенность. Только 30,2% пациентов ретроспективного исследования не имели ни одного эндогенного ФР развития статин-индуцированной миопатии.

Распределение пациентов по наличию у каждого эндогенных ФР представлено на рисунке 5.

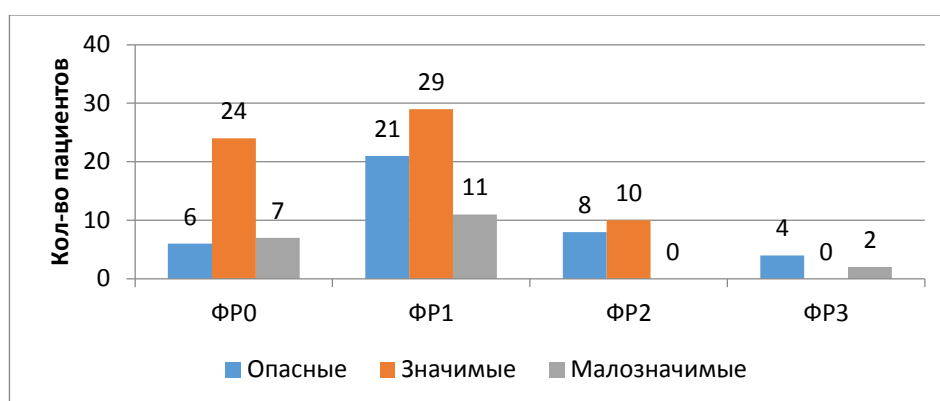


**Рисунок 5 - Распределение пациентов ретроспективной группы по наличию эндогенных факторов риска статин-индуцированной миопатии**

Половина исследуемых (50%) имели хотя бы 1 ФР. У 28 больных (13,7%) отмечалось наличие одновременно 3 эндогенных ФР. В 5,9% случаев было выявлено наличие одновременно 3 ФР.

Проанализирована связь между наличием эндогенных ФР и потенциальными межлекарственными взаимодействиями с участием статинов различной степени значимости.

Для анализа были отобраны пациенты, которые имели минимум одно потенциальное взаимодействие. Полученный результат представлен на рисунке 6.



**Рисунок 6 - Зависимость эндогенных факторов риска статин-индуцированной миопатии и потенциальных межлекарственных взаимодействий с участием статинов у пациентов ретроспективной группы**



Пациенты, у которых присутствует 1 эндогенный ФР, имели в назначениях врача значительно большее количество потенциально опасных взаимодействий - 21.

Представленные данные проанализированы, выявлена статистически достоверная прямая связь ( $r_s=0,16$ ;  $p<0,05$ ) между количеством эндогенных ФР и количеством потенциально опасных межлекарственных взаимодействий с участием статинов.

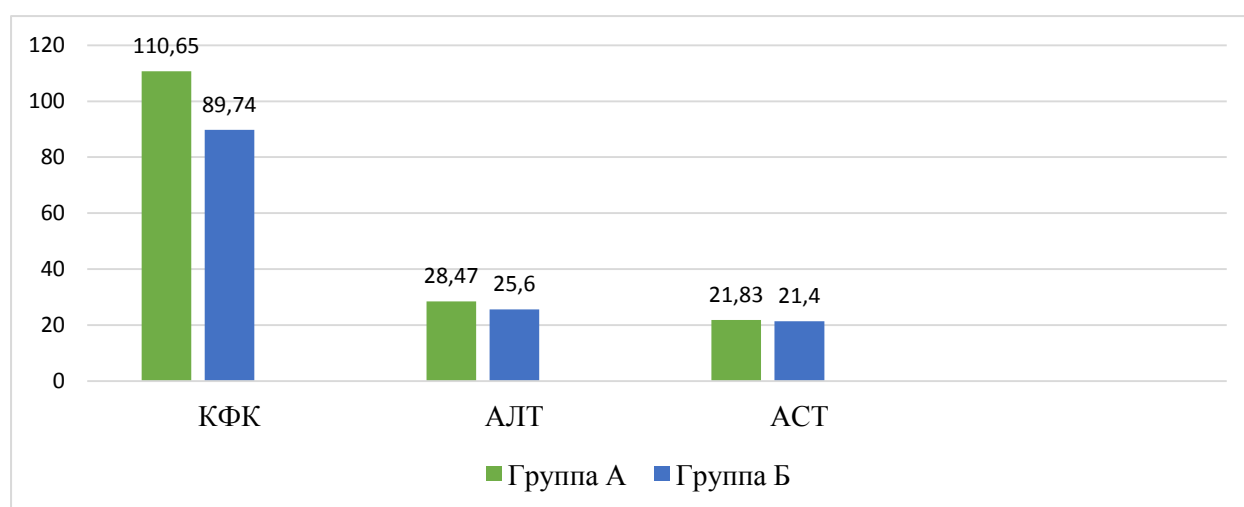
Результаты фармакоэпидемиологического исследования показали большую распространенность потенциально опасных и потенциально значимых межлекарственных взаимодействий, контроль над которыми особенно актуален при применении высоких терапевтических дозировок.

Для обеспечения эффективности и безопасности проводимой терапии, особенно у пациентов с полиморбидной патологией, которые обладают дополнительными факторами риска развития НЛР, вызванных межлекарственными взаимодействиями, необходимо выверять врачебные назначения, используя «помощники врача» - чекеры потенциальных межлекарственных взаимодействий. С их помощью можно подобрать ЛС, которые будут эффективны для пациента и не будут нарушать профиль безопасности друг друга.

Анализ назначения аторвастатина у пациентов одномоментного клинического исследования выявил следующую структуру по торговым наименованиям: у 60% пациентов был назначен Аторис (KRKA, Словения), Торвакард (Zentiva a.s., Словацкая Республика), Липримар (Pfizer Manufacturing Deutschland, Германия). ССД аторвастатина составила  $20,5\pm 5,03$  мг в группе А,  $20,3\pm 4,86$  мг в группе Б. Средняя продолжительность приема аторвастатина в группе А -  $17,4\pm 2,89$  месяца, в группе Б -  $22,6\pm 6,38$  месяца. Амиодарон в группе Б назначался в ССД  $218,2\pm 58,8$  мг. Средняя продолжительность приема –  $22,3\pm 5,45$  месяца.

Анализ частоты назначения одновременно нескольких ЛС показал высокую частоту назначения одновременно от 5 до 9 лекарственных препаратов в обеих группах (77,5% в группе А, 90,9% в группе Б). В группе Б не было пациентов, которым было бы назначено менее 5 ЛС одновременно. Более 10 ЛС одновременно получали менее 10% пациентов в обеих группах.

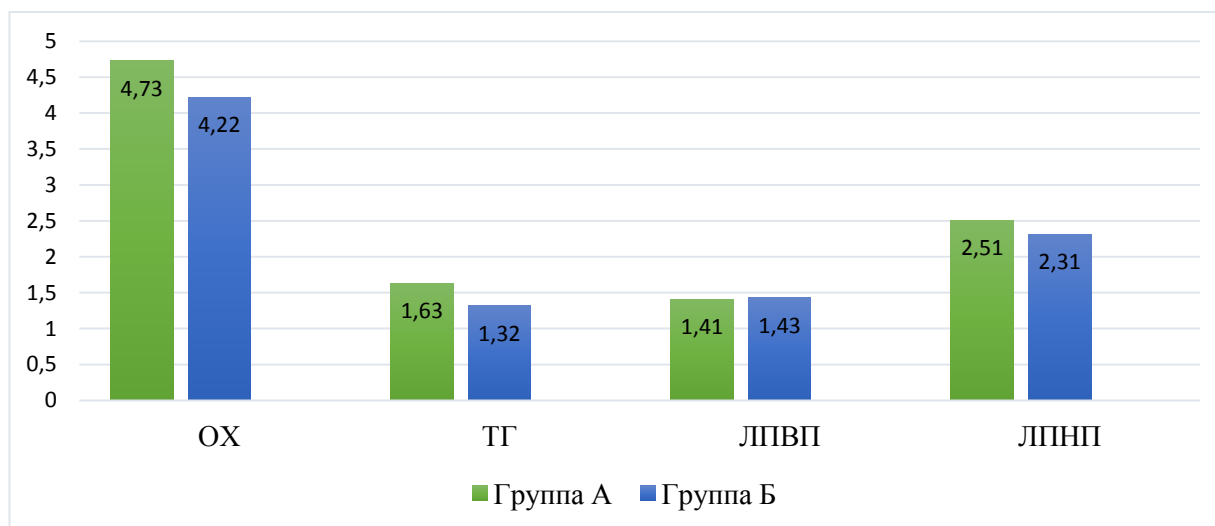
С целью оценки безопасности применения аторвастатина произведено сравнение биохимических показателей (КФК, АЛТ, АСТ) в обеих группах (рисунок 7).



**Рисунок 7 - Соотношение биохимических показателей (КФК, АЛТ, АСТ) у пациентов группы А и группы Б ( $p > 0,05$ )**

Средние значения всех представленных показателей находились в пределах референтных значений. Достоверных отличий между группами выявлено не было. Показатели динамометрии, являющиеся одним из предикторов развития статин-индуцированной миопатии, были сопоставимы в обеих исследуемых группах. Результаты оценки выраженности боли с использованием четырех ранговой ВАШ говорят о невысокой выраженности болевого симптома у пациентов обеих групп, в показателях между которыми достоверных отличий не было. В группе А 28 пациентов (70,0%) отрицали наличие болевой симптоматики. В группе Б отсутствие болевого симптома выявлено у 14 (63,6%) исследуемых.

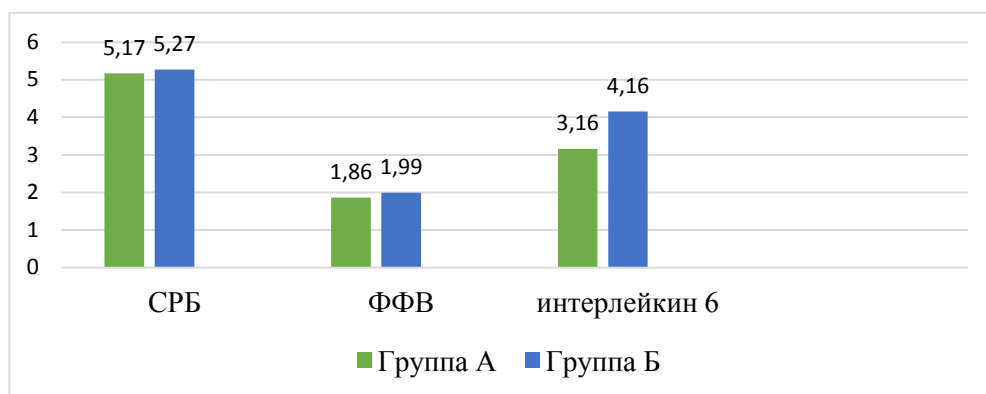
Для оценки гиполипидемического действия аторвастатина проанализированы показатели ОХ, ТГ, ЛПНП, ЛПВП у пациентов обеих групп (рисунок 8).



**Рисунок 8 - Соотношение биохимических показателей (ОХ, ТГ, ЛПНП, ЛПВП) у пациентов группы А и группы Б ( $p > 0,05$ )**

Средние значения общего холестерина были ниже верхней границы референтных значений, в группе А соответствовали показателю для пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском (ССР) ( $\leq 5$ ), в группе Б средний показатель соответствовал нормам для пациентов с высоким риском ( $\leq 4,5$ ). Средние значения ЛПВП, так же находились в пределах референтных значений и соответствовали рекомендованным показателям для пациентов с ССС риском ( $> 1,0$  ммоль/л у мужчин,  $> 1,2$  ммоль/л у женщин). Средние значения ЛПНП были ниже верхней границы нормы и соответствовали необходимым показателям для пациентов со средним ССР в обеих группах ( $< 3,0$  ммоль/л). Средние показатели ТГ в обеих группах соответствовали рекомендациям ( $< 1,7$  ммоль/л). Средние значения всех приведенных показателей достоверно не отличались между группами А и Б.

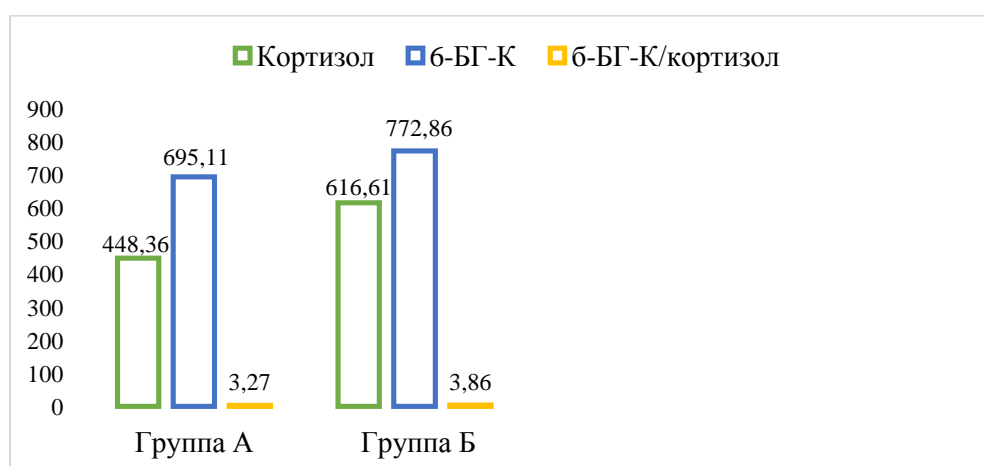
Для выявления плеiotропных эффектов аторвастатина проанализированы показатели маркеров плеiotропных эффектов статинов: СРБ, антиген ФФВ, интерлейкин – 6 (рисунок 9).



**Рисунок 9 - Значения маркеров плеiotропных эффектов статинов у пациентов группы А и группы Б ( $p > 0,05$ )**

Достоверных различия по маркерам плеiotропных эффектов статинов между группой А и группой Б не выявлено, что говорит об одинаковом проявлении дополнительных эффектов аторвастатина (влияние на функциональное состояние эндотелия, влияние на факторы воспаления) не зависимо от наличия потенциального взаимодействия с амиодароном.

Для определения ингибирующего влияния амиодарона на изофермент цитохрома Р450 3А4 произведена оценка концентраций кортизола, 6-бета-гидрокортизола в утренней моче и их отношения у пациентов группы А и группы Б (рисунок 10).

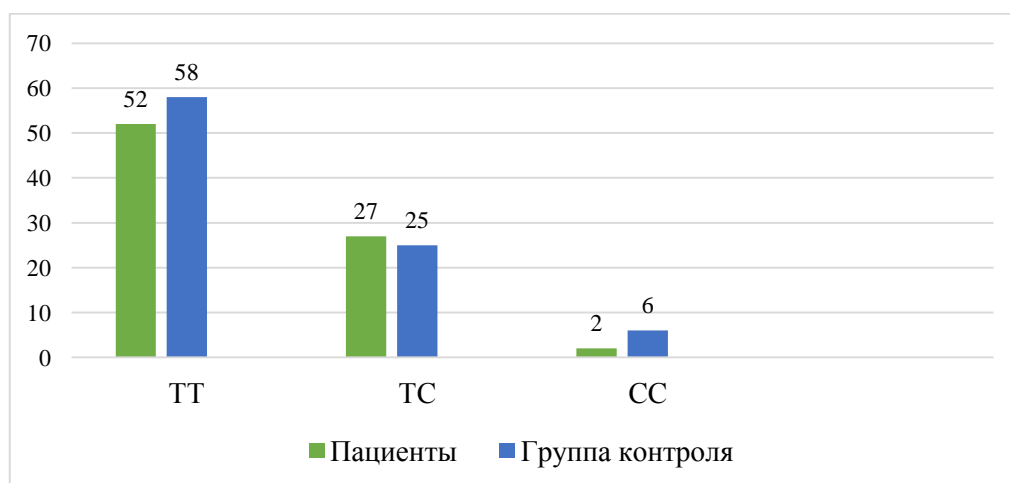


**Рисунок 10 - Значения концентраций кортизола, 6-бета-гидрокортизола и их отношения у пациентов группы А и группы Б ( $p > 0,05$ )**

Представленные данные свидетельствуют об отсутствии достоверных различий в средних показателях отношения 6-Б-ГК/кортизол у пациентов обеих исследуемых групп. Что говорит об отсутствии ингибирования CYP3A4 амиодароном.

Таким образом, применение аторвастатина в средней терапевтической дозировке ( $20,5 \pm 5,03$  мг – группа А,  $20,3 \pm 4,86$  – группа Б) показало отсутствие изменений биохимических показателей на фоне хорошего гиполипидемического действия. Схожая активность CYP3A4 в обеих группах объясняется невысокой дозировкой индуктора данного изофермента (ССД амиодарона -  $218,2 \pm 58,8$  мг). Отсутствие индукции разъясняет отсутствие достоверных различий по всем проведенным методикам. Профиль безопасности и эффективности аторвастатина при совместном применении с амиодароном не отличался от профиля безопасности и эффективности применения аторвастатина без других субстратов, ингибиторов или индукторов CYP3A4.

Проведенный фармагенетический анализ выявил распространенность генотипов аллельного гена *SLCO1B1*\*5 схожую с проведенными ранее работами на территории Российской Федерации [18, 20, 24] (рисунок 11)



**Рисунок 11 - Распространенность генотипов аллельного гена *SLCO1B1*\*5 у пациентов и здоровых добровольцев (группа контроля) ( $p > 0,05$ )**

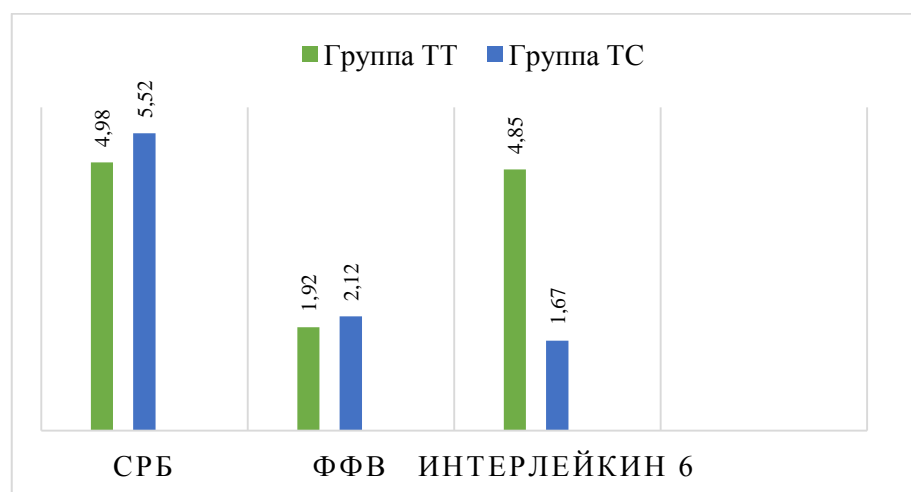
Полученные данные свидетельствуют о том, что распространенность представленных генотипов в исследуемых группах сопоставима.

Анализ частоты встречаемости генотипов между группами пациентов, принимающих и не принимающих амиодарон (группа А и группа Б), достоверных отличий не выявил.

Все пациенты одномоментного исследования были разделены на две группы: носители «дикого» (ТТ) варианта генотипа аллельного гена *SLCO1B1\*5* – группа ТТ, и обладатели С аллели, ассоциированной с риском развития статин-индуцированной миопатии, в генотипе – группа ТС.

Анализ показателей безопасности применения аторвастатина у выделенных по генетическому признаку групп: биохимические показатели (КФК, АЛТ, АСТ), значения кистевой динамометрии, достоверных отличий не выявил.

Проводилась оценка маркеров плеiotропных эффектов статинов у групп ТТ и ТС. Средние значения маркера воспалительной реакции – интерлейкина 6 были значительно выше в группе ТТ, отличия по данному показателю были достоверны между группами ( $p < 0,05$ ) (рисунок 12).



**Рисунок 12 - Значения маркеров плеiotропных эффектов статинов у пациентов группы ТТ и группы ТС ( $p < 0,05$ )**

Более низкий уровень интерлейкина 6 говорит о более выраженном противовоспалительном (плеiotропном) эффекте аторвастатина. Проведена

оценка корреляционной зависимости с использованием критерия Спирмана, установлена статистически достоверная обратная связь между уровнем интерлейкина 6 и наличием С аллели в генотипе аллельного гена SLCO1B1\*5 ( $r_s=0,25$ ;  $p<0,05$ )

Аллель С ассоциируется с дополнительным риском развития статин-индуцированной миопатии, из-за увеличения плазменной концентрации статина по сравнению с обладателями генотипа ТТ. В нашем случае, при приеме аторвастатина в средней дозировке  $20,5\pm 5,03$  мг профиль безопасности (по данным биохимических показателей, динамометрии) не был изменен, но повышенная концентрация аторвастатина повлияла на улучшение противовоспалительного эффекта данного класса препаратов.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов, принимающих статины, потенциальные межлекарственные взаимодействия высокой значимости с участием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы встречаются в 50,5% назначений.

2. У 69,8% пациентов, получающих статины, обнаруживается наличие как минимум 1 фактора риска статин-индуцированной миопатии. Определяется прямая связь между количеством эндогенных факторов риска статин-индуцированной миопатии и количеством потенциально опасными межлекарственными взаимодействиями с участием статинов.

3. Амиодарон в средней суточной дозировке  $218,2 \pm 58,8$  мг не оказывает клинически значимого ингибирующего действия на изофермент цитохрома P450 3A4. У пациентов, принимающих амиодарон, отношение 6-бетагидрокортизола к кортизолу в моче, характеризующее активность цитохрома P450 3A4, не различается по сравнению с пациентами не принимающими амиодарон:  $3,86 \pm 1,11$  и  $3,27 \pm 0,70$ .

4. Применение аторвастатина в средней суточной дозировке  $20,5 \pm 5,03$  мг совместно с амиодароном в средней суточной дозировке  $218,2 \pm 58,8$  мг не приводит к изменению гиполипидемического и плеiotропных эффектов статина по уровням С-реактивного белка, антигена фактора фон Виллебранда, интерлейкина 6, не ассоциируется с развитием миопатии по уровню КФК, болевого синдрома, данных динамометрии.

5. Носительство генотипов по аллельному варианту SLCO1B1\*5 не влияет на маркеры миопатии (КФК, болевой синдром, данные динамометрии) аторвастатина, применяемого в средней суточной дозировке  $20,5 \pm 5,03$  мг. Генотип TC по аллельному варианту SLCO1B1\*5 ассоциирован с увеличением противовоспалительного (плеiotропного) эффекта аторвастатина вне зависимости от приема амиодарона: уровень интерлейкина 6 был в 2,9 раза ниже у пациентов с генотипами CC и CT по сравнению с генотипом TT.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение аторвастатина в средней суточной дозировке до 30 мг совместно с амиодароном в средней суточной дозировке до 300 мг не требует изменения режимов дозирования препаратов и дополнительных мер по контролю за эффективностью (гиполипидемический и плеiotропные эффекты) и безопасностью гиполипидемической терапии, независимо от полиморфизма аллельного гена *SLCO1B1*\*5.

2. Выявление при фармакогенетическом тестировании варианта генотипа TC и CC аллельного гена *SLCO1B1*\*5 может быть использовано для прогнозирования более выраженного плеiotропного противовоспалительного действия аторвастатина. Данный эффект сохраняется при совместном применении аторвастатина и амиодарона.

3. Пациентам, у которых выявляются факторы риска развития статин-индуцированной миопатии и потенциальные межлекарственные взаимодействия с участием статинов, требуется регулярно проводить контроль развития нежелательных лекарственных реакций, связанных с применением ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Атрощенко Е.С. Плейотропные эффекты статинов: новый аспект действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы // Медицинские новости. – 2004. – No 3.- С. 59-66.
2. Д.А. Сычев. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей). Москва, 2001. 25 с.
3. Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник. – 3- е изд., доп. и перераб. / Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 832 с.
4. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Журавлева М.В., Раменская Г.В., Алеева Г.Н.. Клинико-фармакологические подходы к выбору статинов // Клиническая фармакология и терапия. 2005. №3. С. 56-61. - Библиогр.: с. 45 ( назв.) . - ISSN 0869-5490.
5. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Максимов М.Л.. Клиническая фармакокинетика. В кн. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г. Кукеса. М.: Гэотар-Мед. 2004.
6. Морозова Т.Е., Вартанова О.А.. Статины в клинической практике. Учебное пособие. М.: Силицея-Полиграф. 2011. 72 с.
7. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). ISSN 173–4651 // Сердечная недостаточность. 2013. Том 14. №7 (81). С. 379-472.
8. Он-лайн калькулятор расчета скорости клубочковой фильтрации. URL: <http://www.dr-denisov.ru/blog/2010-04-18-257> (дата обращения 10.04.2015).
9. Он-лайн чекер межлекарственного взаимодействия. URL: [http://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](http://www.drugs.com/drug_interactions.html) (дата обращения 08.03.2015).
10. Отдёленов В.А., Новакова А.И., Карасев А.В., Яшина Л.П., Пающик С.А., Сычев Д.А., Клеймёнова Е.Б., Назаренк Г.И.. Оценка частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у больных с полипрагмазией в

многопрофильном стационаре. Клиническая Фармакология и терапия, 2012, 21 (5).

11. Плейотропные эффекты статинотерапии и их роль в определении проблемы полиморбидности. Фесенко Э.В., Поляков В.И., Прощаев К.И.. УДК 616-03:615.03.

12. Пугач И.М. Анализ потребления статинов в России в 2010–2011 году. Качественная Клиническая Практика 2012; (2):56–62.

13. Рекомендации ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. Приложение №1.

14. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC // Российский кардиологический журнал. № 3 (107). 2014. С. 7-61.

15. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. Приложение № 2. 64 с.

16. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. 2014. №7. 111 с.

17. Руководство по применению диагностических наборов для выявления полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР «SNP-ЭКСПРЕСС» производства НПФ «ЛИТЕХ». Москва 2011.

18. Сироткина А.М., Хохлов А.Л., Воронина Е.А., Могутов М.С., Дряженкова И.В., Царева И.Н., Лимонова О.А. Распространенность полиморфного маркера гена SLCO1B1 у пациентов с дислипидемией и системным атеросклерозом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. апрель: 22.

19. Смирнов В.В., Савченко А.Ю., Раменская Г.В. Разработка и валидация методики количественного определения эндогенного кортизола и 6-β-гидрокортизола в моче с целью определения активности изофермента CYP3A4 // Биомедицина. 2010. №4. С. 56-60.

20. Солодун М.В., Якушин С.С. Особенности гиполипидемической терапии аторвастатином при инфаркте миокарда с позиции персонализированной медицины. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015;11(1). стр. 31-35 .
21. Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. // Качественная клиническая практика, №1, 2011 г., стр. 3-10.
22. Толкачев Б. Е., Петров В. И. Ивабрадин как субстрат-маркер активности изофермента CYP3A4. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Издательство «Перемена», 400066, г. Волгоград, пр. им. В.И. Ленина, 27.
23. Шалаев С.В., Сафиуллина З.М.. Статины: сравнительная характеристика препаратов, контроль и цели лечения // Фарматеки. 2009. №4. С. 36-39.
24. Шуев Г.Н., Сычев Д.А., Хохлов А.А., Грачев А.В., Белошицкая Т.А. Частота встречаемости генотипов аллельного гена SLCO1B1\*5 у российских пациентов с гиперлипидемией при приеме статинов и без них // Молекулярная медицина. №2. 2014. С. 25-28.
25. Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования» URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5773> (дата обращения 04.01.2016).
26. Ю.В. Соловкина, В.И. Петров. Оценка риска поражения мышечной ткани при терапии статинами. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Издательство ВолгГМУ 400006, Волгоград, ул.Дзержинского, 45. Волгоград 2013. 25 стр.
27. A.D. Blann Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? Blood Coagul Fibrinolysis, 11 (2000), pp. 623–630], [J.H. Jansson, T.K. Nilsson, O. Johnson Von Willebrand factor, tissue plasminogen activator, and dehydroepiandrosterone sulphate predict cardiovascular death in a 10 year follow up of survivors of acute myocardial infarction. Heart, 80 (1998), pp. 334–337.

28. Achour B, Russell MR, Barber J, and Rostami-Hodjegan A (2014) Simultaneous quantification of the abundance of several cytochrome P450 and uridine 59-diphospho-glucuronosyltransferase enzymes in human liver microsomes using multiplexed targeted proteomics. *Drug Metab Dispos* 42:500–510.
29. Agarwal V, Phung OJ, Tongbram V, Bhardwaj A, Coleman CI. Statin use and the prevention of venous thromboembolism: A meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2010;64:1375-83.
30. Agouridis AP, Kostapanos MS, Elisaf MS. Statins and their increased risk of inducing diabetes. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Dec;14(12):1835-44.
31. Alkaysi H.N., Salem M.S. // *J. Clin. Pharmacy Ther.* — 1988. - №13. — P. 109—115]. [Haughey D.B. Liquid chromatographic determination of caffeine in biologic fluids. *J. Chromatogr.* — 1982. - №229. — P. 387—395.
32. Amend KL, Landon J, Thyagarajan V, Niemcryk S, McAfee A. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis with statin and fibrate use in an insured US population. *Ann Pharmacother*. 2011 Oct;45(10):1230-9.
33. Apostolopoulou M, Corsini A, Roden M. The role of mitochondria in statin-induced myopathy. *Eur J Clin Invest*. 2015 Jul;45(7):745-54.
34. Ayrton A., Morgan P. Role of transport proteins in drug absorption, distribution and excretion // *Xenobiotica*. 2001. Vol. 31. P. 469-497.
35. Azie NE, Brater DC, Becker PA, Jones DR, Hall SD "The interaction of diltiazem with lovastatin and pravastatin." *Clin Pharmacol Ther* 64 (1998): 369-77.
36. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: Perspective meta-analyses of data from 90,056 participants in 14-randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
37. Baigent C. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) collaborators. *Lancet* 2005; 366: 1267.78.
38. Barrios V, Escobar E. Rosuvastatin along the cardiovascular continuum: From JUPITER to AURORA. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:1317-27.

39. Basic Science Review: Statin Therapy-Part I: The Pleiotropic Effects of Statins in Cardiovascular Disease. Benjamin Sadowitz, Kristopher G. Maier, Vivian Gahtan. *VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY*. DOI: 10.1177/1538574410362922 May 2010 44: 241-251
40. Becquemont L., Alfirevic A., Amstutz U. et.al. Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics based prescription. ESF UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2010. Vol. 12 (1). P. 113-24.
41. Becquemont L., Alfirevic A., Amstutz U., Brauch H., Jacqz-Aigrain E., Laurent-Puig P., Molina M.A., Niemi M., Schwab M., Somogyi A.A., Thervet E., Maitland-van der Zee A.H., van Kuilenburg A.B., van Schaik R.H., Verstuyft C., Wadelius M., Daly A.K. Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2010 Jan. Vol. 12 (1). P. 113-24.
42. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation*. 2004 Jun 15;109 (23 Suppl 1):III50-7.
43. Bifulco M, Malfitano AM, Marasco G. Potential therapeutic role of statins in neurological disorders. *Exp Rev Neurother* 2008;8:827-37.
44. Blaschke S, Brandt P, Wessels JT, Müller GA. Expression and function of the C-class chemokine lymphotactin (XCL1) in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2009;36:2491-500.
45. Bouitbir J, Charles AL, Echaniz-Laguna A, Kindo M, Daussin F, Auwerx J, et al. Opposite effects of statins on mitochondria of cardiac and skeletal muscles: A 'mitohormesis' mechanism involving reactive oxygen species and PGC-1. *Eur Heart J* 2012;33:1397-407.
46. Boulanger-Piette A, Bergeron J, Desgreniers J, Côté-Levesque M, Brassard D, Joanisse DR, Frenette J. [Statin intolerance and associated muscular dysfunctions]. *Med Sci (Paris)*. 2015 Dec;31(12):1109-14.

47. Boyd RA, Stern RH, Stewart BH, et al. "Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion." *J Clin Pharmacol* 40 (2000): 91-8.
48. Broncel M, Gorzelak-Pabiś P, Sahebkar A, Serejko K, Ursoniu S, Rysz J, Corina Serban M, Mozdżan M, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Sleep changes following statin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled polysomnographic trials. *Arch Med Sci*. 2015 Oct 12;11(5):915-26.
49. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med* 1990;323:946-5.
50. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
51. Castro JG, Gutierrez L. Rhabdomyolysis with acute renal failure probably related to the interaction of atorvastatin and delavirdine. *Am J Med*. 2002 Apr 15;112(6):505.
52. Causevic-Ramosevac A, Semiz S. Drug interactions with statins. *Acta Pharm*. 2013 Sep;63(3):277-93.
53. Cece-Esencan EN, Fontaine F, Plasencia G, Teppner M, Brink A, Pähler A, Zamora I. Software-aided cytochrome P450 reaction phenotyping and kinetic analysis in early drug discovery. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2016 Jan 30;30(2):301-10.
54. Chatzizisis YS, Koskinas KC, Misirli G, et al. Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy. *Drug Saf*. 2010;33:171–187.
55. Chatzizisis YS, Vaklavas C, Giannoglou GD. Coenzyme Q10 depletion: etiopathogenic or predisposing factor in statin associated myopathy [letter] *Am J Cardiol* 2008 Apr 1; 101 (7): 1071.

56. Chen Y, Mao J, Hop CE. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Predict Drug-Drug Interactions Involving Inhibitory Metabolite - A Case Study of Amiodarone. *Drug Metab Dispos*. 2014 Oct 16. pii: dmd.114.059311.
57. Chouhan UM, Chakrabarti S, Millward LJ "Simvastatin interaction with clarithromycin and amiodarone causing myositis." *Ann Pharmacother* 39 (2005): 1760-1.
58. Clarke TA, Waskell LA "The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin." *Drug Metab Dispos* 31 (2003): 53-9.
59. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006; 97 (8A): 77C.82.
60. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999; 84: 413-28.
61. Cvetković Z, Suvajdžić-Vuković N, Todorović Z, Panić M, Nešković A. Simvastatin and amlodipine induced thrombocytopenia in the same patient: double trouble and a literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2013 Jun;38(3):246-
62. D.G. Manuel, K. Kwong, P. Tanuseputro, et al. Effectiveness and efficiency of different guidelines on statin treatment for preventing deaths from coronary heart disease: modelling study *BMJ*, 332 (2006), p. 1419.
63. Damkier P "Atorvastatin and clopidogrel." *Circulation* 108 (2003): e96; author reply e96.
64. Davidson MH. Statin/fibrate combination in patients with metabolic syndrome or diabetes: evaluating the risks of pharmacokinetic drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2006 Jan;5(1):145-56.
65. De Denus S, Spinler SA "Amiodarone's role in simvastatin-associated rhabdomyolysis." *Am J Health Syst Pharm* 60 (2003): 1791; author reply 1791-2.



66. De Kesel PM, Lambert WE, Stove CP. Alternative Sampling Strategies for Cytochrome P450 Phenotyping. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Aug 4. [Epub ahead ofprint] PubMed PMID: 26239501.
67. De Schryver N, Wittebole X, Van den Bergh P, Haufroid V, Goffin E, Hantson P. Severe rhabdomyolysis associated with simvastatin and role of ciprofloxacin and amlodipine coadministration. *Case Rep Nephrol*. 2015;2015:761393.
68. Dingemans J, Nicolas LB, van Bortel L. Investigation of combined CYP3A4 inductive/inhibitory properties by studying statin interactions: a model study with the renin inhibitor ACT-178882. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Jun;70(6):675-84.
69. Dorajoo R, Pereira BP, Yu Z, et al. Role of multi-drug resistance-associated protein-1 transporter in statin induced myopathy. *Life Sci* 2008; 82: 823-30.
70. Dou Y, Zhu X, Wang Q, Tian X, Cheng J, Zhang E. Meta-Analysis of the SLCO1B1 c.521T>C Variant Reveals Slight Influence on the Lipid-Lowering Efficacy of Statins. *Ann Lab Med*. 2015 May;35(3):329-35.
71. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. For the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615–22.
72. Emoto C, Murayama N, Rostami-Hodjegan A, and Yamazaki H (2010) Methodologies for investigating drug metabolism at the early drug discovery stage: prediction of hepatic drug clearance and P450 contribution. *Curr Drug Metab* 11:678–685.
73. Enger C, Gately R, Ming EE, Niemcryk SJ, Williams L, McAfee AT. Pharmacoepidemiology safety study of fibrate and statin concomitant therapy. *Am J Cardiol*. 2010 Dec 1;106(11):1594-601.
74. Erdur FM, Soyoral YU, Emre H, Bejenik H, Canbaz ET, Erkoc R. Fenofibrate-induced rhabdomyolysis in a patient with chronic renal failure due to nephrotic syndrome: a rare case report. *Clin Biochem*. 2012 Jan;45(1-2):162-4.

75. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal*. 2013. 34, 2159–2219.
76. Evans M, Rees A. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on skeletal muscle: are all statins the same? *Drug Saf* 2002; 25 (9): 649-63.
77. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm256581.htm> (дата обращения 01.03.2016).
78. FDA: Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf> (дата обращения 15.10.2015).
79. Finks SW, Campbell JD. Avoiding patient morbidity: Updated statin drug interactions and risks for patient harm. *Nurse Pract*. 2014 Nov 16;39(11):45-51.
80. Forcadell-Peris MJ, de Diego-Cabanes C. [Rhabdomyolysis secondary to simvastatin and phenofibrate]. *Semergen*. 2014 May-Jun;40(4):e91-4.
81. Franz CC, Bruggisser M, Krähenbühl S, Rätz Bravo AE. [Rhabdomyolysis associated with atorvastatin combined with amiodarone and fluconazole]. *Praxis (Bern 1994)*. 2011 Mar 2;100(5):273-84.
82. Fuhr U, Jetter A, Kirchheiner J. Appropriate phenotyping procedures for drug metabolizing enzymes and transporters in humans and their simultaneous use in the "cocktail" approach. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 Feb;81(2):270-83. Review. PubMed PMID: 17259951.
83. Furuta T, Suzuki A, Mori C, Shibasaki H, Yokokawa A, Kasuya Y. Evidence for the validity of cortisol 6 beta-hydroxylation clearance as a new index for in vivo cytochrome P450 3A phenotyping in humans. *Drug Metab Dispos*. 2003 Nov;31(11):1283-7. PubMed PMID: 14570755.
84. García-González X, Cabaleiro T, Herrero MJ, McLeod H, López-Fernández LA. Clinical implementation of pharmacogenetics. *Drug Metabol Personal Ther*. 2016 Jan 9. pii: /j/dmdi.ahead-of-print/dmpt-2015-0031/dmpt-2015-0031.xml.

85. Ghassabian S, Murray M. Simultaneous in vivo phenotyping of CYP enzymes. *Methods Mol Biol.* 2013;987:261-7.
86. Gibson CM, Pride YB, Hochberg CP, Sloan S, Sabatine MS, Cannon CP, et al. Effect of intensive statin therapy on clinical outcomes among patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. PCI-PROVE IT: A PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2290-5.
87. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;360:1851-61.
88. Goshio M, Tanahashi M, Hounslow N, Teramoto T. Pitavastatin therapy in polymedicated patients is associated with a low risk of drug-drug interactions: analysis of real-world and phase 3 clinical trial data. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015 Aug;53(8):635-46.
89. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585-90.
90. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CNB, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation and American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110(2): 227-39.
91. Guidance for Industry. Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) February 2012. Clinical Pharmacology. URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm292362.pdf> (дата обращения 18.10.2015).

92. Guyton JR. Benefit versus risk in statin treatment. *Am J Cardiol.* 2006;97:S95–S97.
93. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced coronary events in simvastatin treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. *Arch Intern Med* 1999;159:2661–67.
94. Hamelin B, Turgeon J. Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends in Pharmacological Sciences.* 1998;19(1):26-37.
95. Harper TW and Brassil PJ (2008) Reaction phenotyping: current industry efforts to identify enzymes responsible for metabolizing drug candidates. *AAPS J* 10:200–207.
96. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
97. Hippisley-Cox J., Carol Coupland. Individualising the risks of statins in men and women in England and Wales: population-based cohort study. *Heart* 2010;96:939-947.
98. Hirota T, Ieiri I. Drug-drug interactions that interfere with statin metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015 Sep;11(9):1435-47.
99. Holder K. Myalgias and Myopathies: Drug-Induced Myalgias and Myopathies. *FP Essent.* 2016 Jan;440:23-7.
100. Holtzman CW, Wiggins BS, Spinler SA "Role of P-glycoprotein in statin drug interactions." *Pharmacotherapy* 26 (2006): 1601-7.
101. Hong Y, Chia YM, Yeo RH, Venkatesan G, Koh SK, Chai CL, Zhou L, Kojodjojo P, Chan EC. Inactivation of Human Cytochrome P450 3A4 and 3A5 by Dronedarone and N-Desbutyl Dronedarone. *Mol Pharmacol.* 2016 Jan;89(1):1-13.
102. Hou Q, Li S, Li L, Li Y, Sun X, Tian H. Association Between SLCO1B1 Gene T521C Polymorphism and Statin-Related Myopathy Risk: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Medicine (Baltimore).* 2015 Sep;94(37):e1268.

103. Hubáček J.A. et al.: SLCO1B1 and risk of myopathy, e-ISSN 1643-3750, ©Med Sci Monit, 2015; 21: 1454-1459, DOI: 10.12659/MSM.893007.
104. Huić M, Anić B, Cikes N, Bosnić D, Sentić M, Markeljević J, Mayer M, Pazanin L. Myopathy with rhabdomyolysis as an adverse effect of simultaneous treatment with cerivastatin and gemfibrozil]. Lijec Vjesn. 2002 Mar-Apr;124(3-4):73-6. Croatian.
105. Hydzik P, Szpak D. [Side effects of the HMG-CoA reductase inhibitors(statins). Lupus erythematosus induced by Atorvastatin therapy]. Przegl Lek. 2011;68(8):495-8. Polish.
106. Indiana University. Department of Medicine. URL: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/> (дата обращения 18.10.2015).
107. Ito MK, Maki KC, Brinton EA, Cohen JD, Jacobson TA. Muscle symptoms in statin users, associations with cytochrome P450, and membrane transporter inhibitor use: a subanalysis of the USAGE study. J Clin Lipidol. 2014 Jan-Feb;8(1):69-76. (взаимодействия на уровне 450)
108. Jacobson TA "Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors." Am J Cardiol 94 (2004): 1140-6.
109. Jamolowicz AI, Chen HY, Panegyres PK. Statins and memory loss: An Australian experience. Australas Med J. 2015 Mar 31;8(3):73-9.
110. Jasinska M, Owczarek J, Orszulak-Michalak D. Statins: a new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects. Pharmacol Rep. 2007;59:483–99.
111. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. Endocr Pract. 2012;18:1–78.
112. Jin M, Gock SB, Jannetto PJ, Jentzen JM, Wong SH. Pharmacogenomics as molecular autopsy for forensic toxicology: genotyping cytochrome P450 3A4\*1B and 3A5\*3 for 25 fentanyl cases. J Anal Toxicol. 2005 Oct;29(7):590-8.

113. Johansson M, Tomankova J, Li S, Zamaratskaia G. Simultaneous determination of cytochrome P450 1A, 2A and 3A activities in porcine liver microsomes. *Interdiscip Toxicol*. 2012 Sep;5(3):150-4.
114. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med*. 2009;150:858–868.
115. Kaleağasioğlu F, Olcay E, Olgaç V. Statin-induced calcific Achilles tendinopathy in rats: comparison of biomechanical and histopathological effects of simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015 Aug 15.
116. Kang JY, Ryu SH, Park SH, Cha GS, Kim DH, Kim KH, Hong AW, Ahn T, Pan JG, Joung YH, Kang HS, Yun CH. Chimeric cytochromes P450 engineered by domain swapping and random mutagenesis for producing human metabolites of drugs. *Biotechnol Bioeng*. 2014 Jul;111(7):1313-22.
117. Kausik K. Ray, Christopher P. Cannon. The Potential Relevance of the Multiple Lipid-Independent (Pleiotropic) Effects of Statins in the Management of Acute Coronary Syndromes. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. - Vol. 46.- P. 1425-1433.
118. Kavalipati N, Shah J, Ramakrishan A, Vasnawala H. Pleiotropic effects of statins. *Indian J Endocr Metab* 2015;19:554-62.
119. Khemasuwan D, Divietro ML, Tangdhanakanond K, Pomerantz SC, Eiger G. Statins decrease the occurrence of venous thromboembolism in patients with cancer. *Am J Med* 2010;123:60-5.
120. Kido K, Wheeler MB, Seratnaehai A, Bailey A, Bain JA. Rhabdomyolysis precipitated by possible interaction of ticagrelor with high-dose atorvastatin. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2015 May-Jun;55(3):320-3.
121. Kisch E, Segall HS "Interaction between simvastatin and L-thyroxine." *Ann Intern Med* 143 (2005): 547.
122. Knopp R. Drug treatment of lipid disorders. *N. Engl J. Med* 1999; 341: 498-511.

123. Kobayashi M, Gouda K, Chisaki I, Asada K, Ogura J, Takahashi N, Konishi T, Koshida Y, Sasaki S, Yamaguchi H, Iseki K. Regulation of multidrug resistance protein 2 (MRP2, ABCC2) expression by statins: involvement of SREBP-mediated gene regulation. *Int J Pharm.* 2013 Aug 16;452(1-2):36-41.
124. Koenig W., Sund M., Frohlich M. et al. C-reactive protein a sensitive marker of inflammation, predict future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort study, 1984 to 1992. – *Circulation.* – 1999. – Vol.99. – P.237-242.
125. Komai E, Takemoto M, Yokote K. Atorvastatin-induced dermatomyositis in a 47-year-old woman with Sjögren's syndrome. *Acta Cardiol.* 2015 Jun;70(3):373.
126. Korff M., Deyo R.A., Cherkin D. et al. Back Pain in Primary Care. Outcomes at 1 year. *Spine* 1993;18:7:855—862.
127. Kostakou P, Kolovou G, Anagnostopoulou K, Theodoridis T, Galea V, Mihas C, Christopoulou-Cokkinou V, Cokkinos DV. Efficacy of simvastatin or ezetimibe on tissue factor, von Willebrand's factor and C-reactive protein in patients with hypercholesterolaemia. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010 Jan;103(1):26-32.
128. Kwak HB. Statin-induced Myopathy in Skeletal Muscle: the Role of Exercise. *J Lifestyle Med.* 2014 Sep;4(2):71-9.
129. Laaksonen R, Jokelainen K, Sahi T, et al. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 62-6.
130. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
131. László A, Kalabay L, Nemcsik J. Case report of exercise and statin-fibrate combination therapy-caused myopathy in a patient with metabolic syndrome: contradictions between the two main therapeutic pathways. *BMC Res Notes.* 2013 Feb 6;6:52.

132. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. "Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction." *Circulation* 107 (2003): 32-7.
133. Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR, Mansi EA, Panday V, Mansi I. Association of statin use with cataracts: a propensity score-matched analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Nov;131(11):1427-34.
134. Leusink M, Onland-Moret NC, de Bakker PI, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. Seventeen years of statin pharmacogenetics: a systematic review. *Pharmacogenomics.* 2016 Jan;17(2):163-80.
135. Li XX, Wang Y, Zheng QC, Zhang HX. Detoxification of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) by cytochrome P450 enzymes: A theoretical investigation. *J Inorg Biochem.* 2015 Oct 22;154:21-28.
136. Libby P. , Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105 (2002), pp. 1135–1143.
137. Lin JC, Ito MK, Stolley SN, Morreale AP, Marcus DB "The effect of converting from pravastatin to simvastatin on the pharmacodynamics of warfarin." *J Clin Pharmacol* 39 (1999): 86-90.
138. Lin YH, Peng FC. Predicting the contribution of rat cytochrome P-450 3A1, 3A2 and human cytochrome P-450 3A4, 3A5 to teritrem a 4beta-C hydroxylation using the relative activity factor. *J Toxicol Environ Health A.* 2008;71(21):1407-14.
139. Link E., Parish S, et. Search Collaborative Group al.: SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359 (8). P. 789–799.
140. Lo Re V 3rd, Haynes K, Forde KA, Goldberg DS, Lewis JD, Carbonari DM, Leidl KB, Reddy KR, Nezamzadeh MS, Roy J, Sha D, Marks AR, De Boer J, Schneider JL, Strom BL, Corley DA. Risk of Acute Liver Failure in Patients With Drug-Induced Liver Injury: Evaluation of Hy's Law and a New Prognostic Model. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Dec;13(13):2360-8.



141. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–57.
142. Lowe G.D. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Thromb Haemost*, 3 (2005), pp. 1618–1627.
143. Maltz HC, Balog DL, Cheigh JS. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of atorvastatin and cyclosporine. *Ann Pharmacother*. 1999 Nov;33(11):1176-9.
144. Manuel D.G., Wong K. K, Tanuseputro P., et al. Effectiveness and efficiency of different guidelines on statin treatment for preventing deaths from coronary heart disease: modelling study *BMJ*, 332 (2006), p. 1419] [P.R. Nolting, E. de Groot, A.H. Zwinderman, et al. Regression of carotid and femoral artery intima-media thickness in familial hypercholesterolemia: treatment with simvastatin. *Arch Intern Med*, 163 (2003), pp. 1837–1841.
145. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2231-7.
146. Marcsisin SR, Jin X, Bettger T, McCulley N, Sousa JC, Shanks GD, Tekwani BL, Sahu R, Reichard GA, Sciotti RJ, Melendez V, Pybus BS. CYP450 phenotyping and metabolite identification of quinine by accurate mass UPLC-MS analysis: a possible metabolic link to blackwater fever. *Malar J*. 2013 Jun 21;12:214.
147. Mariani S, Scarano S, Carrai M, Barale R, Minunni M. Direct genotyping of C3435T single nucleotide polymorphism in unamplified human MDR1 gene using a surface plasmon resonance imaging DNA sensor. *Anal Bioanal Chem*. 2015 May;407(14):4023-8.
148. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Jan;75(1):13-33.

149. Mathur N, Ramasubbu K, Mann DL. Spectrum of pleiotropic effects of statins in heart failure. *Heart Fail Clin* 2008;4:153-1.
150. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA. Final conclusions and recommendations of the NLA Statin Safety Task Force. *Am J Cardiol* 2006; 97 (8A): 89C.96.
151. Meng L, Lu Y, Zhang W, Wang Z, Lyu H, Yuan Y. [The clinical and muscular pathological features of statin-induced myopathy]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2015 Aug;54(8):716-20.
152. Meyer zu Schwabedissen HE, Albers M, Baumeister SE, Rimbach C, Nauck M, Wallaschofski H, Siegmund W, Völzke H, Kroemer HK. Function-impairing polymorphisms of the hepatic uptake transporter SLCO1B1 modify the therapeutic efficacy of statins in a population-based cohort. *Pharmacogenet Genomics*. 2015 Jan;25(1):8-18.
153. Meyer zu Schwabedissen HE, Siegmund W, Kroemer HK, Rollnik JD. Creatine kinase elevation caused by a combination of fluvastatin and telmisartan in a patient heterozygous for the CYP2C9\*3 and ABCC2 -24C > T variants: a case report. *BMC Res Notes*. 2014 Oct 3;7:688.
154. Mirošević Skvrce N, Macolić Šarinić V, Šimić I, Ganoci L, Muačević Katanec D, Božina N. ABCG2 gene polymorphisms as risk factors for atorvastatin adverse reactions: a case-control study. *Pharmacogenomics*. 2015 Jul;16(8):803-15.
155. Morita I, Sato I, Ma L, et al. Enhancement of membrane fluidity in cholesterol-poor endothelial cells pre-treated with simvastatin. *Endothelium* 1997; 5 (2): 107-13.
156. Moßhammer D, Schaeffeler E, Schwab M, Mörike K. Mechanisms and assessment of statin-related muscular adverse effects. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Sep;78(3):454-66.
157. Nagy A, Sipeky C, Szalai R, Melegh BI, Matyas P, Ganczer A, Toth K, Melegh B. Marked differences in frequencies of statin therapy relevant SLCO1B1

variants and haplotypes between Roma and Hungarian populations. *BMC Genet.* 2015 Sep 3;16:108.

158. National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III. *JAMA* 2001; 285: 2486-97.

159. Neubauer H, Gunesdogan B, Hanefeld C, Spiecker M, Mugge A "Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function - a flow cytometry study." *Eur Heart J* 24 (2003): 1744-1749.

160. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharm Ther* 2006;80:565-81.

161. Newton DJ, Wang RW, and Lu AY (1995) Cytochrome P450 inhibitors. Evaluation of specificities in the in vitro metabolism of therapeutic agents by human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 23:154–158.

162. Nishizato Y., Ieiri I., Suzuki H., Kimura M., Kawabata K., Hirota T., Takane H., Irie S., Kusuhara H., Urasaki Y., Urae A., Higuchi S., Otsubo K., Sugiyama Y. Polymorphisms of OATP-C (SLC21A6) and OAT3 (SLC22A8) genes: consequences for pravastatin pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2003. Jun. Vol. 73 (6). P. 554–65.

163. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.

164. Omar MA, Wilson JP "FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis." *Ann Pharmacother* 36 (2002): 288-95.

165. Orlando R, Piccoli P, De Martin S, Padrini R, Palatini P. Effect of the CYP3A4 inhibitor erythromycin on the pharmacokinetics of lignocaine and its pharmacologically active metabolites in subjects with normal and impaired liver function. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 Jan;55(1):86-93.

166. P.R. Nolting, E. de Groot, A.H. Zwinderman, et al. Regression of carotid and femoral artery intima-media thickness in familial hypercholesterolemia: treatment with simvastatin. *Arch Intern Med*, 163 (2003), pp. 1837–1841.

167. Panza GA, Taylor BA, Dada MR, Thompson PD. Changes in muscle strength in individuals with statin-induced myopathy: A summary of 3 investigations. *J Clin Lipidol*. 2015 May-Jun;9(3):351-6.
168. Panza GA, Taylor BA, Roman W, Thompson PD. Changes in muscle strength in patients with statin myalgia. *Am J Cardiol*. 2014 Oct 15;114(8):1215-6.
169. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101 *Circulation* 2013;127:96-103.
170. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al., and Writing Committee Members. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002; 106: 1024-8.
171. Patti G, Nusca A, Chello M, Pasceri V, D'Ambrosio A, Vetrovec GW, et al. Usefulness of statin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy and to improve long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2008;101:279-85.
172. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998;97:1453-60.
173. Peng FC, Chang CC, Yang CY, Edwards RJ, Doehmer J. Territrems B and C metabolism in human liver microsomes: major role of CYP3A4 and CYP3A5. *Toxicology*. 2006 Feb 1;218(2-3):172-85.
174. Pfefferkorn J, Song Y, Sun K-L, et al. Design and synthesis of hepatoselective, pyrrole-based HMG-CoA reductase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007;17(16):4538-44.
175. Prado Y, Saavedra N, Zambrano T, Lagos J, Rosales A, Salazar LA. SLCO1B1 c.388A>G Polymorphism Is Associated with HDL-C Levels in Response to Atorvastatin in Chilean Individuals. *Int J Mol Sci*. 2015 Aug 31;16(9):20609-19. doi: 10.3390/ijms160920609. PubMed PMID: 26334272.

176. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:349-57.
177. Proc (Bayl Univ Med Cent). Drug interactions due to cytochrome P450. 2000. Oct. Vol. 13 (4). P. 421–423.
178. Pybus BS, Sousa JC, Jin X, Ferguson JA, Christian RE, Barnhart R, Vuong C, Sciotti RJ, Reichard GA, Kozar MP, Walker LA, Ohrt C, Melendez V. CYP450 phenotyping and accurate mass identification of metabolites of the 8-aminoquinoline, anti-malarial drug primaquine. *Malar J*. 2012 Aug 2;11:259.
179. Randomised clinical trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
180. Regev A, Björnsson ES. Drug-induced liver injury: morbidity, mortality, and Hy's law. *Gastroenterology*. 2014 Jul;147(1):20-4.
181. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, Mc-Cabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
182. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100:230-5
183. Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Cáliz I, González-Jimenez A, Ulzurrun E, Gonzalez AF, Fernandez MC, Romero-Gómez M, Jimenez-Perez M, Bruguera M, Prieto M, Bessone F, Hernandez N, Arrese M, Andrade RJ; Spanish DILI Registry; SLatinDILI Network; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2014 Jul;147(1):109-118.e5.

184. Rockstroh JK, Soriano V, Plonski F, Bansal M, Fätkenheuer G, Small CB, Asmuth DM, Pialoux G, Mukwaya G, Jagannatha S, Heera J, Pineda JA. Hepatic safety in subjects with HIV-1 and hepatitis C and/or B virus: a randomized, double-blind study of maraviroc versus placebo in combination with antiretroviral agents. *HIV Clin Trials*. 2015 Mar-Apr;16(2):72-80.
185. Rojas-Fernandez C, Hudani Z, Bittner V. Statins and cognitive side effects: what cardiologists need to know. *Cardiol Clin*. 2015 May;33(2):245-56.
186. Roten L, Schoenenberger RA, Krahenbuhl S, Schlienger RG "Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone." *Ann Pharmacother* 38 (2004): 978-81.
187. Ruiz Maldonado JM, Lumbreras B, Muñoz Jimenez H, Navarrete Carranza JM, Anza Aguirrezabala I, Pastor-Valero M. [A pilot study in a community pharmacy to determine the efficiency and the effectiveness of statin prescriptions]. *Aten Primaria*. 2015 May;47(5):294-300
188. Rzepczynska IJ, Piotrowski PC, Wong D, Cress AB, Villanueva J, Duleba AJ. Role of isoprenylation in simvastatin-induced inhibition of ovarian theca-interstitial growth in the rat. *Biol Reprod* 2009;81:850-5.
189. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. For the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;355:1001–09.
190. Saeed HM, Alanazi MS, Shalaby MA, Alshahrani O, Ataya FS, Pathan AA, Abduljaleel ZA. Molecular cloning and cDNA characterization of *Camelus dromedarius* putative cytochrome P450s 1A, 2C, and 3A. *Genet Mol Res*. 2014 Mar 17;13(2):2886-905.
191. Sakamoto K, Mikami H, Kimura J. Involvement of organic anion transporting polypeptides in the toxicity of hydrophilic pravastatin and lipophilic fluvastatin in rat skeletal myofibres. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 1482-90.
192. Santoro AB, Struchiner CJ, Felipe CR, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO, and Suarez-Kurtz G (2013) CYP3A5 genotype, but not CYP3A4\*1b, CYP3A4\*22,

or hematocrit, predicts tacrolimus dose requirements in Brazilian renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 94: 201–202.

193. Saw J, Steinhubl SR, Berger PB, et al. "Lack of Adverse Clopidogrel-Atorvastatin Clinical Interaction From Secondary Analysis of a Randomized, Placebo-Controlled Clopidogrel Trial." *Circulation* 108 (2003): 921-924.

194. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–88.

195. Schech S, Graham D, Staffa J, Andrade SE, La Grenade L, Burgess M, Blough D, Stergachis A, Chan KA, Platt R, Shatin D. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Mar;16(3):352-8.

196. Schlienger RG, Meier CR. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet activation: Can they prevent acute myocardial infarction? *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3:149-62.

197. Schuetz E.G., Furuya K.N., Schuetz J.D. Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms // *J Pharmacol Exp Ther.* 1955. Vol. 275. P. 1011-8

198. Schwartz GC, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. For the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;285:1711–18.

199. Serebruany VL, Steinhubl SR, Hennekens CH "Are antiplatelet effects of clopidogrel inhibited by atorvastatin? A research question formulated but not yet adequately tested." *Circulation* 107 (2003): 1568-9.

200. Setchell K.D.R., Welsh M.B. Rapid high-performance liquid chromatography assay for salivary and serum caffeine following an oral load. *J. Chromatogr.* —1987. - №385. — P. 267—274.

201. Sever PS, Chang CL, Gupta AK, Whitehouse A, Poulter NR. ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the UK. *Eur Heart J* 2011;32:2525-32.
202. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
203. Sewright KA, Clarkson PM, Thompson PD. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep.* 2007;9:389–396.
204. Shabana M.F., Mishriki A. A., Issac M. S., Bakhoun S. W. Do MDR1 and SLCO1B1 polymorphisms influence the therapeutic response to atorvastatin? A study on a cohort of Egyptian patients with hypercholesterolemia. *Mol Diagn Ther.* 2013 Oct;17(5):299-309.
205. Shechter M "Atorvastatin and the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation." *Circulation* 107 (2003): e210; author reply e210.
206. Shen G, Wang C, Zhou L, Li L, Chen H, Yu W, Li H. CYP450 Enzyme-Mediated Metabolism of TCAS and Its Inhibitory and Induced Effects on Metabolized Enzymes in Vitro. *Int J Environ Res Public Health.* 2015 Sep 2;12(9):10783-93.
207. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
208. Shin KH, Choi MH, Lim KS, Yu KS, Jang IJ, Cho JY. Evaluation of endogenous metabolic markers of hepatic CYP3A activity using metabolic profiling and midazolam clearance. *Clin Pharmacol Ther.* 2013 Nov;94(5):601-9.
209. Shingaki T, Takashima T, Ijuin R, Zhang X, Onoue T, Katayama Y, Okauchi T, Hayashinaka E, Cui Y, Wada Y, Suzuki M, Maeda K, Kusuhara H, Sugiyama Y, Watanabe Y. Evaluation of Oatp and Mrp2 activities in hepatobiliary



excretion using newly developed positron emission tomography tracer [<sup>11</sup>C] dehydropravastatin in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013 Oct;347(1):193-202.

210. Sipe BE, Jones RJ, Bokhart GH "Rhabdomyolysis Causing AV Blockade Due to Possible Atorvastatin, Esomeprazole, and Clarithromycin Interaction." *Ann Pharmacother* 37 (2003): 808-11.

211. Skovbolling SL, Lindelof M. [Myopathy and rhabdomyolysis after treatment with simvastatin, amlodipine, and roxithromycin.]. *Ugeskr Laeger.* 2014 Oct 6;176(41).

212. Slaughter R.L., Edwards D.J. Recent advances: the cytochrome P450 enzymes // *Ann Pharmacother.* 1995. Vol. 29. P. 619-24.

213. Sniderman AD. Is there value in liver function test and creatine phosphokinase monitoring for statin use? *Am J Cardiol* 2004; 94(Suppl): 30F.4.

214. Son H, Lee D, Lim LA, Jang SB, Roh H, Park K. Development of a pharmacokinetic interaction model for co-administration of simvastatin and amlodipine. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;29(2):120-8. Epub 2013 Aug 20.

215. Statins in the Treatment of Dyslipidemia in the Presence of Elevated Liver Aminotransferase Levels: A Therapeutic Dilemma. RM Calderon, LX Cubeddu, RB Goldberg. *Mayo Clinic Proceedings.* April 2010; 85(4): 349-356. doi: 10.4065/mcp.2009.0365. [www.mayoclinicproceedings.com](http://www.mayoclinicproceedings.com).

216. Stratton Hill, C. (1997). Guidelines for the treatment of cancer pain: the revised pocket edition of the final report of the Texas Cancer Council's workgroup on pain control in cancer patients, 2nd edition; pages 61-63. Texas Cancer.

217. Strom BL, Schinnar R, Karlawish J, Hennessy S, Teal V, Bilker WB. Statin Therapy and Risk of Acute Memory Impairment. *JAMA Intern Med.* 2015 Aug;175(8):1399-405.

218. Tamraz B, Fukushima H, Wolfe AR, Kaspera R, Totah RA, Floyd JS, Ma B, Chu C, Marciante KD, Heckbert SR, Psaty BM, Kroetz DL, Kwok PY. OATP1B1-related drug-drug and drug-gene interactions as potential risk factors for cerivastatin-induced rhabdomyolysis. *Pharmacogenet Genomics.* 2013 Jul;23(7):355-64.

219. Tan Y, Zhuang XM, Shen GL, Li H, Gao Y. [Investigation of metabolic kinetics and reaction phenotyping of ligustrazin by using liver microsomes and recombinant human enzymes]. *Yao Xue Xue Bao*. 2014 Mar;49(3):374 Chinese.
220. Tanaka E. Simultaneous determination of caffeine and its primary demethylated metabolites in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* —1992. - №575. — P. 311—314.
221. Tansel A, Kanwal F, Hollinger FB. Use of Hy's Law, R criteria, and nR criteria to predict acute liver failure or transplantation in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2015 Feb;148(2):452.
222. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol* 2006; 97 (8A): 69C-77.
223. Thompson PD, Parker BA, Clarkson PM, Pescatello LS, White CM, Grimaldi AS, Levine BD, Haller RG, Hoffman EP. A randomized clinical trial to assess the effect of statins on skeletal muscle function and performance: rationale and study design. *Prev Cardiol*. 2010 Summer;13(3):104-11.
224. Ulvestad M, Skottheim I. B., Jakobsen G. S., Bremer S., Molden E., Asberg A., Hjelmesæth J., Andersson T. B., Sandbu R., Christensen H. Impact of OATP1B1, MDR1, and CYP3A4 expression in liver and intestine on interpatient pharmacokinetic variability of atorvastatin in obese subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Mar;93(3):275-82.
225. Unal A, Torun E, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Kaya MG, Oymak O, Utas C. Fenofibrate-induced acute renal failure due to massive rhabdomyolysis after coadministration of statin in two patients. *Intern Med*. 2008;47(11):1017-9.
226. Vaklavas C, Chatzizisis YS, Ziakas A, et al. Molecular basis of statin-associated myopathy. *Atherosclerosis* 2009 Jan; 202 (1): 18-28
227. Vedre A, Gurm H, Froehlich J, Kline-Rogers E, Montalescot G, Gore JM, et al. Impact of prior statin therapy on arrhythmic events in patients with acute coronary syndromes (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol* 2009;104:1613-17.

228. Vishal Tandon, G Bano, V Khajuria, A Parihar, S Gupta. Pleiotropic effects of statins// Indian Journal of Pharmacology.- 2005. – Vol. 37. – No 2. – P.77–85.
229. Vyas AK, Guo H, Moss AJ, Olshansky B, McNitt SA, Hall WJ, et al. Reduction in ventricular tachyarrhythmias with statins in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:769-73.
230. Wang CY, Liu PY, Liao JK. Pleiotropic effects of statin therapy: Molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med* 2008;14:37-44.
231. Wang X, Zhang X, Huang X, Li Y, Wu M, Liu J. The drug-drug interaction of sorafenib mediated by P-glycoprotein and CYP3A4. *Xenobiotica*. 2015 Nov 18:1-8.
232. Wei S, Ji H, Yang B, Ma L, Bei Z, Li X, Dang H, Yang X, Liu C, Wu X, Chen J. Impact of chrysofenetin on the pharmacokinetics and anti-malarial efficacy of artemisinin against *Plasmodium berghei* as well as in vitro CYP450 enzymatic activities in rat liver microsomes. *Malar J*. 2015 Nov 4;14(1):432.
233. White CM. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. *J Clin Pharmacol*. 2002 Sep;42(9):963-70.
234. Wilkinson G.R. Drug metabolism and variability among patients in drug response // *N Engl J Med*. 2005. Vol. 352. P. 2211-21.
235. Williams D, Feely J "Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Drug Interactions with HMG-CoA Reductase Inhibitors." *Clin Pharmacokinet* 41 (2002): 343-70.
236. Włodarczyk A, Gnanasekaran T, Nielsen AZ, Zulu NN, Mellor SB, Luckner M, Thøfner JF, Olsen CE, Mottawie MS, Burow M, Pribil M, Feussner I, Møller BL, Jensen PE. Metabolic engineering of light-driven cytochrome P450 dependent pathways into *Synechocystis* sp. PCC 6803. *Metab Eng*. 2015 Nov 6. pii: S1096-7176(15)00137-8.
237. Wong WM, Wai-Hung Shek T, Chan KH, Chau E, Lai KC. Rhabdomyolysis triggered by cytomegalovirus infection in a heart transplant patient on concomitant cyclosporine and atorvastatin therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004. Aug;19(8):952-3.

238. Yang X, Atkinson K, Di L. Novel Cytochrome P450 Reaction Phenotyping for Low Clearance Compounds Using Hepatocyte Relay Method. *Drug Metab Dispos.* 2015 Dec 23.
239. Yeo KR, Yeo WW, Wallis EJ, Ramsay LE "Enhanced cholesterol reduction by simvastatin in diltiazem-treated patients." *Br J Clin Pharmacol* 48 (1999): 610-5.
240. You JH, Chan WK, Chung PF, Hu M, Tomlinson B "Effects of concomitant therapy with diltiazem on the lipid responses to simvastatin in Chinese subjects." *J Clin Pharmacol* 50 (2010): 1151-8.
241. Z.M. Ruggeri The role of von Willebrand factor in thrombus formation. *Thromb Res*, 120 (Suppl 1) (2007), pp. S5–S9.
242. Zhang H, Davis CD, Sinz MW, and Rodrigues AD (2007) Cytochrome P450 reaction phenotyping: an industrial perspective. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 3:667–687.
243. Zhang YY, Xu WY, Tang XL, Ma ZC, Wang Yu-guang, Liang QD, Tan HL, Xiao CR, Wang ZZ, Xiao W, Gao Y. [Effects of Reduning injection on activity of hepatic microsomal CYP450 isozymes in rats]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2015 Jul;40(14):2737-42. Chinese.
244. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins: Basic research and clinical perspectives. *Circ J* 2010;74:818-26.
245. Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: From cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des* 2009;15:467-78.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение А.

#### Образец информационного листа пациента с формой информированного согласия

#### *«Значение межлекарственного взаимодействия на уровне СYP3A4 на развитие плейотропных эффектов аторвастатина»*

Я, \_\_\_\_\_, согласен (на) принять участие в данном исследовании.

Врач \_\_\_\_\_ проводящий исследование, проинформировал меня о сути, важности, продолжительности исследования, а также об ожидаемой пользе и о возможном риске, связанном с проведением процедур данного исследования.

Я получил(а) экземпляр датированного и подписанного информированного согласия.

Я проинформирован(а) о важности правильной регистрации данных во время проведения данного исследования.

Я согласен(на) на обработку моих персональных данных врачом, проводящим исследование.

Принципы защиты данных соблюдаются, данные личного характера в исследовании не используются.

Я добровольно принимаю участие в этом клиническом исследовании и знаю, что я в любой момент могу отказаться от дальнейшего участия в нем без негативных для себя последствий.

Дата \_\_\_\_\_

Подпись пациента \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

Подпись врача \_\_\_\_\_

**Приложение Б.**  
**Регистрационная карта пациента ретроспективного исследования**

Карта обследования пациента №  
 История болезни (амбулаторная карта) №

1. **Ф.И.О. :** \_\_\_\_\_
2. **Пол:** \_\_\_\_\_
3. **Возраст:** \_\_\_\_\_
4. **Адрес:** \_\_\_\_\_
5. **Телефон:** \_\_\_\_\_

**Диагноз:**

---



---



---



---



---



---



---

**Факторы риска статиновой миопатии:**

**ИМТ:** \_\_\_\_\_

**Гипотиреоз:** \_\_\_\_\_

**СД:** \_\_\_\_\_

**Заболевания печени:** \_\_\_\_\_

**Заболевания почек:** \_\_\_\_\_

**Скорость СКФ:** \_\_\_\_\_

**НАЗНАЧЕНИЕ ВРАЧА**

№	Препарат	МНН	Разовая доза	Суточная доза	Кратность введения	Длительность приема
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
6.						
7.						
8.						
9.						

**Приложение Б.**  
**Регистрационная карта пациента одномоментного исследования**

Карта обследования пациента №  
История болезни (амбулаторная карта) №

6. **Ф.И.О. :** \_\_\_\_\_  
7. **Пол:** \_\_\_\_\_  
8. **Возраст:** \_\_\_\_\_  
9. **Адрес:** \_\_\_\_\_  
10. **Телефон:** \_\_\_\_\_

**Диагноз:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Жалобы на момент осмотра:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Жалобы, связанные с симптомами миопатии:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Факторы риска статиновой миопатии:**

**ИМТ:** \_\_\_\_\_

**Гипотиреоз:** \_\_\_\_\_

**СД:** \_\_\_\_\_

**Заболевания печени:** \_\_\_\_\_

**Заболевания почек:** \_\_\_\_\_

**Скорость СКФ:** \_\_\_\_\_

## МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ИХ РЕЗУЛЬТАТЫ

### Биохимический анализ крови

Показатель	Значение
КФК	
Общий белок	
Общий билирубин	
Прямой билирубин	
Непрямой билирубин	
Креатинин	
АСТ	
АЛТ	
С-реактивный белок	
Щелочная фосфатаза	
Мочевая кислота	

### Липидный спектр

Показатель	Значение
Общий холестерин	
триглицериды	
ЛПВП	
ЛПНП	

**Оценка активности СУР3А4 по отношению концентрации 6-β-гидрокортизола к концентрации кортизола (6-β-гидрокортизола/кортизола) в утренней моче**

---



---



---

**Определение количества десквамированного эндотелия в плазме крови**

---



---



---



**Динамометрия**


---



---



---

**Генетическая карта (определение полиморфизма гена SLC01B1)**


---



---

**НАЗНАЧЕНИЕ ВРАЧА**

№	Препарат	МНН	Разовая доза	Суточная доза	Кратность введения	Длительность приема
10.						
11.						
12.						
13.						
14.						
15.						
16.						
17.						
18.						
19.						
20.						
21.						
22.						
23.						
24.						

**1. Какова Ваша боль прямо сейчас?**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Нет боли Максимальная  
невыносимая  
боль

**2. Каков Ваш наиболее типичный или средний уровень боли?**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Нет боли Максимальная  
невыносимая  
боль

**3. Каков Ваш уровень боли в наилучшие периоды болезни (как близко к нулю)?**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Нет боли Максимальная  
невыносимая  
боль

**4. Каков Ваш уровень боли в наихудшие периоды болезни (как близко к десяти)?**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Нет боли Максимальная  
невыносимая  
боль

*Рисунок 5. Четырехсоставная визуально-аналоговая шкала боли*