

Проблема лекарственных взаимодействий розувастатина и тикагрелора в аспекте риска развития рабдомиолиза: обсуждение проблемы и описание клинического случая

Гайсёнок О.В.^{1*}, Чичков Ю.М.¹, Леонова М.В.²

¹Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

²Общество фармакоэкономических исследований, Москва, Россия

Актуальность. Комбинированная терапия двумя антиагрегантами (тикагрелор или клопидогрел плюс ацетилсалициловая кислота) и статином в высокой дозе в соответствии с клиническими рекомендациями назначается пациентам, перенесшим острый коронарный синдром и коронарное вмешательство. Комбинированные терапевтические схемы обладают потенциалом межлекарственного взаимодействия. Рабдомиолиз – известный побочный эффект терапии статинами, при этом есть данные, что совместная терапия с тикагрелором увеличивает риск этого осложнения.

Описание случая. Представлен случай наблюдения пациентки 72 лет, госпитализированной с типичными признаками рабдомиолиза: мышечные боли, олигурия, слабость, значительное повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), уровня миоглобина и креатинина. За 1 мес до этого события она была экстренно госпитализирована с острым повторным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Пациентке было проведено эндоваскулярное вмешательство на критическом стенозе левой передней нисходящей артерии с имплантацией стента с последующим добавлением к терапии розувастатина 40 мг/сут и тикагрелора 90 мг 2 р/сут. В ходе текущей госпитализации были отменены розувастатин, ингибиторы АПФ и спиронолактон, проведена инфузионная терапия, что привело к быстрому регрессу симптомов, восстановлению адекватного диуреза, нормализации активности КФК, уровней миоглобина и креатинина.

Заключение. Применение комбинации тикагрелора с розувастатином (особенно в высокой дозе) повышает риск рабдомиолиза у пожилых пациентов. Пациентам, принимающим тикагрелор, могут потребоваться изменения в терапии статинами, корректировка их дозы и возможная замена препаратов во избежание фармакологического взаимодействия и повышенного риска побочных эффектов.

Ключевые слова: розувастатин, тикагрелор, межлекарственные взаимодействия, побочные эффекты, рабдомиолиз

Для цитирования: Гайсёнок О.В., Чичков Ю.М., Леонова М.В. Проблема лекарственных взаимодействий розувастатина и тикагрелора в аспекте риска развития рабдомиолиза: обсуждение проблемы и описание клинического случая. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(5):585-590. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-03.

The Problem of Drug Interactions Between Rosuvastatin and Ticagrelor in the Aspect of the Risk of Rhabdomyolysis: Discussion of the Problem and Description of the Clinical Case

Gaisенок O.V.^{1*}, Chichkov Yu.M.¹, Leonova M.V.²

¹United Hospital with Outpatient Department of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Society for Pharmacoeconomic Research, Moscow, Russia

Background. Combination therapy with two antiplatelet agents (ticagrelor or clopidogrel plus acetylsalicylic acid) and a high dose statin is recommended in accordance with clinical guidelines for patients undergoing acute coronary syndrome and coronary intervention. Combined therapeutic regimens have drug-drug interaction potential. Rhabdomyolysis is a known side effect of statin therapy, and there is evidence that co-therapy with ticagrelor increases the risk of this complication.

Case description. A 72-year-old female patient was hospitalized with typical signs of rhabdomyolysis: muscle pain, oliguria, weakness, significant increases in creatine kinase (CK), myoglobin and creatinine. One month before that, she was urgently hospitalized with acute recurrent ST-elevation myocardial infarction and underwent endovascular intervention on a critical stenosis of the left anterior descending artery with stent implantation. After that, rosuvastatin 40 mg per day and ticagrelor 90mg 2 times a day were added to her therapy. During the current hospitalization, rosuvastatin, ACE inhibitors and spiro lactone were canceled, infusion therapy was carried out, which led to a rapid regression of symptoms, restoration of adequate diuresis, and normalization of CK, myoglobin and creatinine levels.

Conclusions. The combined use of ticagrelor with rosuvastatin (especially at a high dose) increases the risk of rhabdomyolysis in elderly patients. Patients taking ticagrelor may require changes in statin therapy, dose adjustments, and possible drug changes to avoid pharmacological interactions and an increased risk of side effects.

Key words: rosuvastatin, ticagrelor, drug-drug interactions, side effects, rhabdomyolysis.

For citation: Gaisенок O.V., Chichkov Yu.M., Leonova M.V. The Problem of Drug Interactions Between Rosuvastatin and Ticagrelor in the Aspect of the Risk of Rhabdomyolysis: Discussion of the Problem and Description of the Clinical Case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5): 585-590. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-03.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ovgaisенок@fgu-obp.ru

Received/Поступила: 19.08.2021

Accepted/Принята в печать: 17.11.2021

Введение

В настоящее время смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается высокой, несмотря на существенный прогресс в формировании общепринятых подходов к их ранней диагностике и лечению, организации экстренной кардиологической помощи. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. от ССЗ умерло 17,9 млн человек, что составило 31% всех случаев смертей в мире, при этом 85% смертей произошло в результате инфаркта миокарда и инсульта [1]. Профилактика развития осложнений ССЗ имеет прямую корреляцию с адекватной коррекцией дислипидемии, способствующей стабилизации атеросклеротической бляшки и замедлению прогрессии атеросклеротического поражения артерий [2]. Таким образом, гиполипидемическая терапия играет доказанную важную роль в первичной и вторичной профилактике ССЗ [3].

Первой линией гиполипидемической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) после эндоваскулярных вмешательств, являются статины. Применение этой группы лекарственных средств хорошо переносится пациентами, однако имеются данные о возникновении нежелательных реакций (НР) со стороны опорно-двигательной системы, в частности, миопатии [4]. Для предотвращения возможного возникновения побочных реакций рекомендуется постоянный и тщательный контроль лабораторных параметров, в частности, уровня креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови в динамике в течение всего лечения. Побочные эффекты статинов могут варьировать от исключительно выявляемого с помощью лабораторных методов исследований умеренного повышения уровня КФК и/или возникновения миалгий до выраженных органических нарушений – некроза мышечной ткани или рабдомиолиза, приводящего при дальнейшем ухудшении ситуации к развитию острого почечного повреждения и дыхательной недостаточности [4]. Диагностика рабдомиолиза основывается на повышении активности КФК > 1000 Ед/л в плазме крови, или превышения верхней границы нормы ≥ 5 раз. Повышение данного лабораторного параметра значимо коррелирует с риском острого почечного повреждения. Следует отметить, что прогрессирующая острая почечная недостаточность является грозным и нередко фатальным осложнением [5].

Тем не менее, статины остаются часто применяемой в клинической практике группой фармакологических препаратов у пациентов с ССЗ [6]. Терапия высокими дозами статинов имеет высокий уровень доказательности у пациентов с ССЗ, в том числе у больных, перенесших ОКС и экстренное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [7].

В настоящее время имеется ряд публикаций о клинических случаях рабдомиолиза у пациентов, одновременно принимающих после ЧКВ широко используемые статины (розувастатин, аторвастатин, симвастатин) и антитромбоцитарный препарат тикагрелор [8-17].

В данной статье мы сообщаем об очередном клиническом случае рабдомиолиза на фоне одновременного приема розувастатина и тикагрелора, а также рассматриваем механизмы, связанные с данным лекарственным взаимодействием.

Описание клинического случая

Пациентка 72 лет с постинфарктным кардиосклерозом (инфаркт миокарда в 2003 г.), длительным анамнезом артериальной гипертензии 16.02.2021 была экстренно госпитализирована в городскую клиническую больницу г. Москвы в связи с развившимся приступом интенсивной давящей боли за грудиной с иррадиацией в левую лопатку. Установлен диагноз: ИБС, острый повторный передний инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST от 16.02.2021. При экстренной коронарографии определялись правый тип коронарного кровоснабжения; стеноз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) на границе средней трети 90%; стеноз устья огибающей ветви до 70%, хроническая окклюзия в средней трети, постокклюзионное русло контрастировалось по внутрисистемным коллатералям; стеноз правой коронарной артерии (ПКА) в средней трети 90%. Выполнена баллонная ангиопластика и стентирование (стент с лекарственным покрытием) инфаркт-зависимой артерии (ПМЖВ). Было рекомендовано проведение стентирования ПКА в плановом порядке. По данным эхокардиографии фракция выброса левого желудочка составила 28%, выраженные нарушения локальной сократимости передней стенки левого желудочка. В период пребывания в стационаре после стентирования было отмечено повышение уровня креатинина до 265 мкмоль/л, с последующим снижением до 90 мкмоль/л. Указанные колебания уровня креатинина могли быть связаны с проявлениями контраст-индуцированной нефропатии. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта-Голта со стандартизацией на площадь поверхности тела к моменту выписки из стационара была равна 50 мл/мин/1,73м². 25.02.2021 пациентка была выписана домой с рекомендациями приема ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут, тикагрелора 90 мг 2 р/сут, розувастатина 40 мг/сут, эналаприла 5 мг 2 р/сут, метопролола сукцинат 50 мг/сут, спиролактона 25 мг/сут, омега-3 20 мг/сут.

На следующий день (26.02.2021) появились жалобы на общую слабость, одышку при незначительной физической нагрузке, боль в поясничной области, ко-

лебания цифр АД 70/40-150/90 мм рт.ст. Пациентка 27.02.2021 обратилась в городскую поликлинику, где был выявлен положительный результат в экспресс-тесте ПЦР на антиген к SARS-CoV-2. При компьютерной томографии органов грудной клетки выявлена правосторонняя полисегментарная пневмония смешанного вирусно-бактериального генеза (степень тяжести КТ-1 – объем поражения правого легкого 10%). Учитывая отсутствие явлений дыхательной недостаточности (частота дыхания 17/мин, SpO₂ 97%), небольшой объем поражения легочной паренхимы, стабильные гемодинамические параметры, контрольную ЭКГ без динамики пациентка была направлена домой на амбулаторное лечение COVID-19 и наблюдение терапевта/кардиолога по месту жительства с обязательным соблюдением режима самоизоляции в течение 14 дней.

Пациентка в течение 20 дней находилась дома, строго соблюдая врачебные рекомендации. Кроме того, в течение 7 дней принимала назначенные врачом поликлиники азитромицин 250 мг/сут, ацетилцистеин 200 мг/сут, а также препарат на основе имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты. Субфебрильная температура и умеренный кашель отмечались только в течение 2 дней, но пациентка стала отмечать появление одышки при минимальной физической нагрузке и периодическое ощущение дискомфорта в грудной клетке. В последующие дни стали беспокоить нарастающая общая слабость, боли в конечностях, уменьшение суточного объема мочи, склонность к гипотонии (АД 90/60 мм рт.ст.) и тахикардии (ЧСС 100/мин).

Учитывая ухудшение состояния, после получения отрицательного ПЦР теста к SARS-CoV-2, пациентка 19.03.2021 была госпитализирована в ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации». При поступлении у пациентки в анализах крови отмечено повышение креатинина до 276 мкмоль (СКФ 17 мл/мин/1,73м²), активности КФК до 2352,7 Ед/л. Был диагностирован рабдомиолиз с острым повреждением почек, в связи с чем отменены розувастатин, спиринолактон, эналаприл, проведен курс инфузионной терапии, назначены нитраты. На фоне проводимой терапии достигнута компенсация сердечной недостаточности и адекватный диурез, самочувствие больной улучшилось, ангинозные эпизоды не беспокоили, АД стабилизировалось на целевом уровне, разрешились явления рабдомиолиза и острой почечной недостаточности. На 11-й день лечения нормализовался уровень креатинина (98 мкмоль/л, СКФ 47 мл/мин/1,73м²), КФК (179,8 Ед/л), миоглобина (36,7 нг/мл) (рис. 1). Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) составил 2,0 ммоль/л. В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана с

заключительным клиническим диагнозом: ИБС: Острый повторный передний инфаркт миокарда от 16.02.2021 г., подострая стадия. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда от 2003 г.). Многососудистое поражение коронарных артерий с хронической окклюзией огибающей артерии, значимыми стенозами передней нисходящей артерии (ПНА), ПКА. Состояние после БАП со стентированием ПНА от 16.02.2021 г. Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий. Хроническая сердечная недостаточность 2А стадии (Василенко-Стражеско), III функциональный класс (NYHA). Рабдомиолиз на фоне терапии розувастатином (с тикагрелором) с острым повреждением почек (миоглобинурия), разрешившийся. Хроническая болезнь почек С3а.

Амбулаторно был рекомендован контроль анализов крови и динамическое наблюдение врачей-специалистов поликлиники. Назначенное лечение: ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, тикагрелор 90 мг 2 р/сут, метопролола сукцинат 75 мг/сут, рамиприл 5 мг/сут, торасемид 10 мг/сут, эплеренон 50 мг/сут, изосорбида динитрат 20 мг 2 р/сут, эзетимиб 10 мг/сут, алирокумаб 150 мг подкожно 1 р/2 нед, пантопразол 20 мг/сут.

Обсуждение

Терапия статинами является одним из основных путей лекарственного воздействия на уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП). Согласно актуальным клиническим рекомендациям [18] при невозможности приема статинов должно быть рассмотрено назначение селективного ингибитора абсорбции холестерина (эзетимиба) в монотерапии и/или в комбинации с препаратом из группы ингибиторов PCSK9 (алирокумаб/эволокумаб), для которых доказано значимое снижение уровня ХС ЛНП [19]. Однако несомненным преимуществом статинов является доказанное влияние на отдаленный прогноз – снижение риска развития основных сердечно-сосудистых событий [18].

Для лечения пациентов с ОКС наряду с использованием высокодозовой терапии статинами для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий в долгосрочной перспективе рекомендуется применение антитромбоцитарной терапии. Текущие рекомендации по лечению ОКС предлагают схему двойной антитромбоцитарной терапии, включающую АСК и тикагрелор вместо клопидогрела для профилактики тромбоза стента у пациентов с ОКС [7]. Тикагрелор является конкурентным и обратимым антагонистом аденозиновых рецепторов P2Y₁₂ из группы производных тиенопиридина; он имеет быстрое начало действия и, в отличие от других препаратов группы (клопидогрел

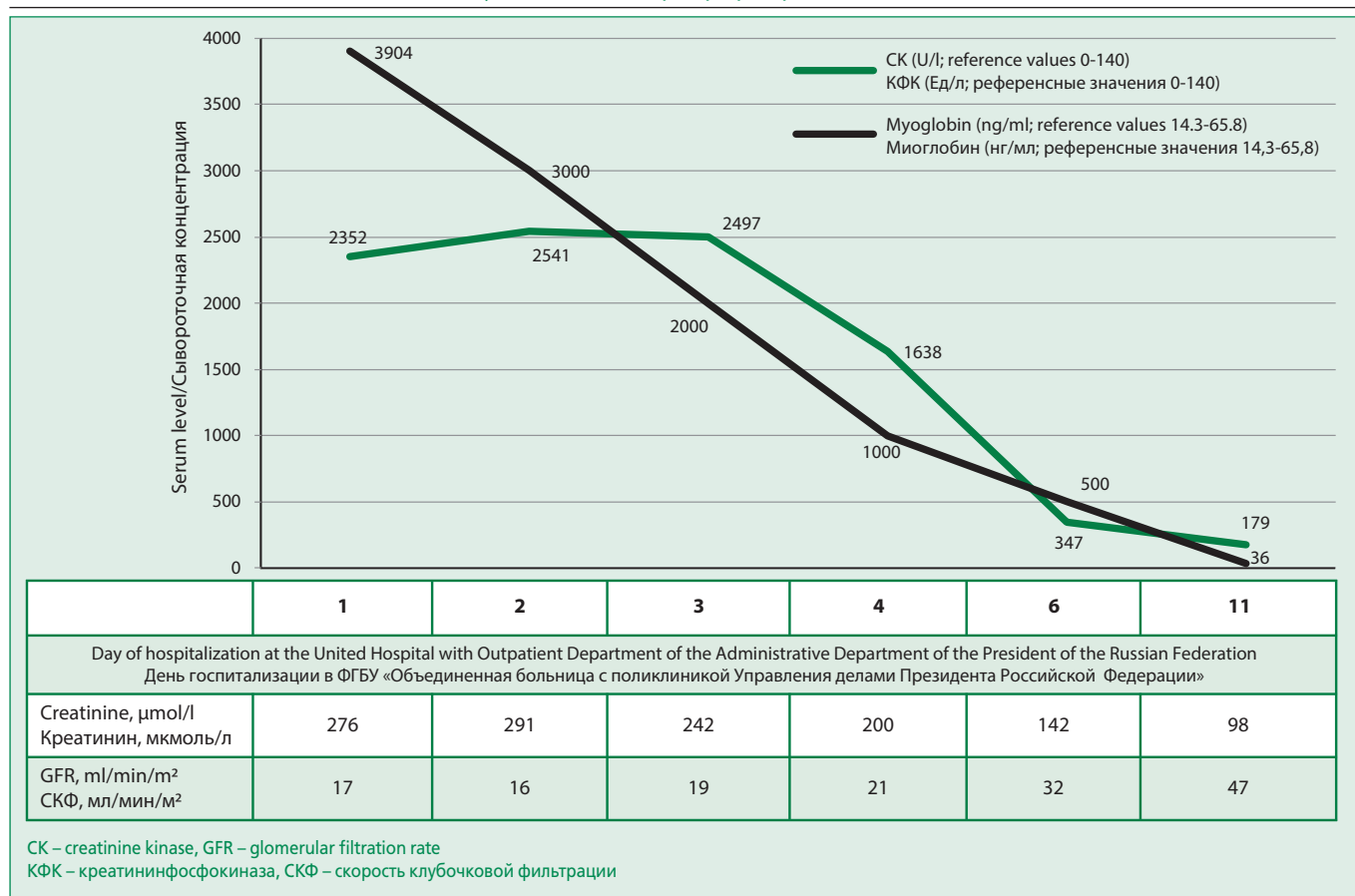


Figure 1. Dynamics of rhabdomyolysis resolution by days of hospital stay

Рисунок 1. Динамика разрешения явлений рабдомиолиза по дням пребывания в стационаре

или прасугрел), не требует метаболической активации, оказывая стабильный и предсказуемый антитромбоцитарный эффект.

Несмотря на очевидные преимущества комбинированной антиагрегантной и гиполипидемической терапии, возможное взаимодействие между статинами и тикагрелором может привести к миопатии и рабдомиолизу [8-17]. В обзорной статье P.T. Kariyanna и соавт. описывают 11 случаев клинически важных лекарственных взаимодействий между статинами и тикагрелором [20]. В тоже время V.M. Kirhmajer и соавт. приводят 8 случаев совместного приема именно розувастатина и тикагрелора, приведшие к рабдомиолизу, которые были зарегистрированы в базе данных о побочных реакциях Всемирной организации здравоохранения [21].

Статин-индуцированный рабдомиолиз в первую очередь зависит от дозы принимаемого статина. Факторами, увеличивающими вероятность развития данного побочного эффекта, являются: пожилой возраст, полиморбидность, сниженная функция почек и полипрагмазия. Особенно это касается сочетанного применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибиторов АПФ или бло-

каторов рецепторов ангиотензина II), приводящих к транзиторному нарушению функции почек. При этом имеются данные об усиливающих этот побочный эффект межлекарственных взаимодействиях между сартанами и тикагрелором [22]. Более того, риск почечной дисфункции существенно возрастает, если в схеме лечения пациента также присутствуют диуретики и нестероидные противовоспалительные средства.

Обсуждается отдельный механизм, приводящий к ухудшению функции почек под действием тикагрелора, который является антагонистом аденозинового рецептора P2Y₁₂, через ингибирование нуклеозидного транспортера аденозина 1-го типа (ENT1). Ингибирование обратного захвата аденозина тикагрелором приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации за счет сужения афферентной почечной артериолы [23,24]. В исследовании PLATO (PLAtelet inhibition and patient Outcomes trial) было выявлено повышение концентрации креатинина в сыворотке крови более чем на 30% у четверти пациентов [25]. Причем, у пациентов старше 75 лет при сочетанном приеме блокаторов РААС и при существующей почечной дисфункции степень повышения сывороточного креатинина составила более 50%.

Кроме того, существуют и другие факторы, которые могут привести к повышению концентрации статинов: фармакокинетические взаимодействия на уровне метаболизирующих ферментов (таких как CYP и UGT) [15,17,21] и белков-транспортеров (таких как OATP1B1 и P-гликопротеин) [26-28]. Межлекарственные взаимодействия возможны не только между розувастатином и тикагрелором, но и с другими одновременно назначаемыми лекарствами, конкурирующими на уровне белков-транспортеров, что может приводить к снижению желчной и почечной экскреции розувастатина [15]. Поэтому так важно учитывать фактор лекарственного взаимодействия при полипрагмазии, все чаще встречающейся в настоящее время в клинической практике, тем более – в эпоху COVID-19, когда в схемы лечения были включены новые препараты, обладающие большим спектром НР, что было проанализировано у пациентов с кардиологической и иной соматической патологией [29-31].

Что касается генетической предрасположенности, то она может быть связана с особенностями генов SLCO, кодирующих синтез белков-транспортеров органических анионов (OATP) [26]. Так, по данным фармакогенетического анализа в рамках исследования PLATO было выявлено, что присутствие генетического полиморфизма SLCO1B1 может быть причиной повышения концентраций тикагрелора и розувастатина и риска развития рабдомиолиза [32, 33].

Обсуждение данного клинического случая, безусловно, можно рассматривать как дискуссионную проблему безопасности и эффективности проводимой терапии у такой пациентки. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями оказались наиболее подвержены риску различных осложнений в период пандемии COVID-19 [34]. Пациентка пожилого возраста, вероятно, первоначально получила острое повреждение почек в рамках контраст-индуцированной нефропатии во время первичного ЧКВ в первом стационаре, которое

разрешилось самостоятельно. При этом врачи недооценили риск последующего развития почечной дисфункции [35] и миопатии на фоне назначения розувастатина в максимальной дозе (40 мг/сут), оказавшийся в этой ситуации критичным. Выбор терапии после разрешения рабдомиолиза и восстановления функции почек, безусловно, был не прост, поэтому он был сделан в отношении наибольшей безопасности для пациента и выборе комбинации эзетимиба и ингибиторов PCSK9, что регламентировано актуальными клиническими рекомендациями [18]. Высокий риск повторного развития рабдомиолиза и почечной недостаточности не позволил врачам стационара на столь раннем этапе обсуждать возможность назначения другого статина, например, аторвастатина с постепенным титрованием дозы.

Заключение

У некоторых пациентов одновременный прием тикагрелора и статина через разные механизмы межлекарственных взаимодействий может повлиять на увеличение концентрации статина в плазме и привести к рабдомиолизу. Этому способствуют пожилой возраст пациента, назначение статина в максимальной дозе, наличие почечной дисфункции в анамнезе или высокий риск ее развития (в том числе, в рамках контраст-индуцированной нефропатии), наличие межлекарственных взаимодействий вследствие полипрагмазии у пожилого полиморбидного пациента (особенно – при наличии таких препаратов в схеме лечения, как блокаторы РААС, диуретики, нестероидные противовоспалительные средства, амиодарон и др.). Следует проявлять осторожность при использовании розувастатина в высоких дозах и антитромбоцитарного препарата тикагрелора.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. World Health Organization: Cardiovascular diseases (CVDs). Key facts [cited 2021 Aug 10]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Roy D, Mahapatra T, Manna K, et al. Comparing effectiveness of high-dose Atorvastatin and Rosuvastatin among patients undergone Percutaneous Coronary Interventions: A non-concurrent cohort study in India. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233230. DOI:10.1371/journal.pone.0233230.
3. Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;316(19):2008-2024. DOI:10.1001/jama.2015.15629.
4. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al.; American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(2):e38-e81. DOI:10.1161/ATV.0000000000000773.
5. Ould-Nana I, Cillis M, Gizzi M, et al. Rhabdomyolysis and acute kidney injury induced by the association of rosuvastatin and abiraterone: A case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract*. 2021;27(1):216-9. DOI:10.1177/1078155220923001.
6. Miller PE, Martin SS. Approach to Statin Use in 2016: an Update. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18(5):20. DOI:10.1007/s11883-016-0578-1.
7. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575
8. Kido K, Wheeler MB, Seratnahaie A, et al. Rhabdomyolysis precipitated by possible interaction of ticagrelor with high-dose atorvastatin. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2015;55(3):320-3. DOI:10.1331/JAPhA.2015.14151.
9. Banakh I, Haji K, Kung R, et al. Severe Rhabdomyolysis due to Presumed Drug Interactions between Atorvastatin with Amlodipine and Ticagrelor. *Case Rep Crit Care*. 2017;2017:3801819. DOI:10.1155/2017/3801819.
10. Samuel G, Atanda AC, Onyemeh A, et al. A Unique Case of Drug Interaction between Ticagrelor and Statin Leading to Acute Renal Failure. *Cureus*. 2017;9(8):e1633. DOI:10.7759/cureus.1633.
11. Mrotzek SM, Rassaf T, Totzeck M. Ticagrelor Leads to Statin-Induced Rhabdomyolysis: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2017;18:1238-41. DOI:10.12659/ajcr.905974.
12. New J, Le K, Wong K, et al. A case of acute renal failure and rhabdomyolysis associated with the concomitant use of Ticagrelor, Rosuvastatin and Losartan. *JMS Intern Med* 2017;2:1004 [cited 2021 Aug 14]. Available from: <https://www.jscimedcentral.com/InternalMedicine/internalmedicine-2-1004.pdf>.
13. Park IS, Lee SB, Song SH, et al. Ticagrelor-induced acute kidney injury can increase serum concentration of statin and lead to concurrence of rhabdomyolysis. *Anatol J Cardiol*. 2018;19(3):225-6. DOI:10.14744/AnatolJCardiol.2017.8200.
14. Sarinic VM, Sandberg L, Hartman J, Caduff-Janosa P. Interaction between rosuvastatin and ticagrelor resulting in rhabdomyolysis. *WHO Pharm News*. 2018;3:10-4 [cited 2021 Aug 10]. Available from: <https://www.who-umc.org/media/164007/rhabdomyolysisweb.pdf>.
15. Danielak D, Karaźniewicz-Łada M, Główska F. Assessment of the Risk of Rhabdomyolysis and Myopathy During Concomitant Treatment with Ticagrelor and Statins. *Drugs*. 2018;78(11):1105-12. DOI:10.1007/s40265-018-0947-x.
16. Martín Navarro JA, Gutiérrez Sánchez MJ, Petkov Stoyanov V, Jiménez Herrero MC. Acute renal failure secondary to rhabdomyolysis in a patient receiving treatment with ticagrelor and atorvastatin. *Neurología (Engl Ed)*. 2019;39(4):448-50. DOI:10.1016/j.neuro.2018.10.012.
17. Sibley RA, Katz A, Papadopoulos J. The Interaction Between Rosuvastatin and Ticagrelor Leading to Rhabdomyolysis: A Case Report and Narrative Review. *Hosp Pharm*. 2021;56(5):537-42. DOI:10.1177/0018578720928262.
18. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
19. Furtado RHM, Giugliano RP. What Lessons Have We Learned and What Remains to be Clarified for PCSK9 Inhibitors? A Review of FOURIER and ODYSSEY Outcomes Trials. *Cardiol Ther*. 2020;9(1):59-73. DOI:10.1007/s40119-020-00163-w.
20. Kariyanna PT, Haseeb S, Chowdhury YS, et al. Ticagrelor and Statin Interaction Induces Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure: Case reports and Scoping Review. *Am J Med Case Rep*. 2019;7(12):337-41. DOI:10.12691/ajmcr-7-12-9.
21. Vrkić Kirhmajer M, Macolia Šarinić V, Šimičević L, et al. Rosuvastatin-Induced Rhabdomyolysis - Possible Role of Ticagrelor and Patients' Pharmacogenetic Profile. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123(4):509-18. DOI:10.1111/bcpt.13035.
22. DiNicolantonio JJ, Serebruany VL. Angiotensin receptor blockers worsen renal function and dyspnea on ticagrelor: a potential ticagrelor-angiotensin receptor blocker interaction? *Clin Cardiol*. 2012;35(11):647-8. DOI:10.1002/clc.22063.
23. Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2503-9. DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.031.
24. Modlinger PS, Welch WJ. Adenosine A1 receptor antagonists and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12(5):497-502. DOI:10.1097/00041552-200309000-00003.
25. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al, PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57. DOI:10.1056/NEJMoa0904327.
26. Roth M, Obaidat A, Hagenbuch B. OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLCO and SLC22A gene superfamilies. *Br J Pharmacol*. 2012;165(5):1260-87. DOI:10.1111/j.1476-5381.2011.01724.x.
27. Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. *Pharmacotherapy*. 2014;34(10):1077-90. DOI:10.1002/phar.1477.
28. Goard CA, Mather RG, Vinepal B, et al. Differential interactions between statins and P-glycoprotein: implications for exploiting statins as anticancer agents. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2936-48. DOI:10.1002/ijc.25295.
29. El Kantar S, Nehme B, Saad P, et al. Derivatization and combination therapy of current COVID-19 therapeutic agents: a review of mechanistic pathways, adverse effects, and binding sites. *Drug Discov Today*. 2020;25(10):1822-38. DOI:10.1016/j.drudis.2020.08.002.
30. Mallhi TH, Khan YH, Adnan AS. Stratification of Acute Kidney Injury in COVID-19. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(6):2164-7. DOI:10.4269/ajtmh.20-0794.
31. Aygün I, Kaya M, Alhaji R. Identifying side effects of commonly used drugs in the treatment of Covid 19. *Sci Rep*. 2020;10(1):21508. DOI:10.1038/s41598-020-78697-1.
32. Varenhorst C, Eriksson N, Johansson Å, et al, PLATO Investigators. Effect of genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2015;36(29):1901-12. DOI:10.1093/eurheartj/ehv116.
33. Liu JE, Liu XY, Chen S, et al. SLCO1B1 521T & C polymorphism associated with rosuvastatin-induced myotoxicity in Chinese coronary artery disease patients: a nested case-control study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(11):1409-16. DOI:10.1007/s00228-017-2318-z.
34. Gaisenk O. Pandemic of Fear or what Statistics Hide: Patients with Cardiovascular Disease are at Increased Risk During COVID-19. *International Cardiovascular Forum Journal*. 2020;2:12-6. DOI:10.17987/icfj.v2i1i0.711.
35. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-30. DOI:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Гайсёнок Олег Владимирович [Oleg V. Gaisenk]
eLibrary SPIN 9742-0638, ORCID 0000-0002-2379-0450
Чичков Юрий Михайлович [Yuri M. Chichkov]
ORCID 0000-0002-0593-5193

Леонова Марина Васильевна [Marina V. Leonova]
eLibrary SPIN 3281-7884, ORCID 0000-0001-8228-1114